



**HAL**  
open science

**Le déclin cognitif subjectif du patient (auto-rapporté) et de son proche (hétéro-rapporté) : liens avec le déclin cognitif objectif et les biomarqueurs de neuroimagerie selon le stade d'atteinte clinique de la maladie d'Alzheimer**

Elizabeth Kuhn

► **To cite this version:**

Elizabeth Kuhn. Le déclin cognitif subjectif du patient (auto-rapporté) et de son proche (hétéro-rapporté) : liens avec le déclin cognitif objectif et les biomarqueurs de neuroimagerie selon le stade d'atteinte clinique de la maladie d'Alzheimer. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC418 . tel-03878703

**HAL Id: tel-03878703**

**<https://theses.hal.science/tel-03878703v1>**

Submitted on 30 Nov 2022

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

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



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Le déclin cognitif subjectif du patient (auto-rapporté) et de son proche (hétéro-rapporté) : liens avec le déclin cognitif objectif et les biomarqueurs de neuroimagerie selon le stade d'atteinte clinique de la maladie d'Alzheimer**

**Présentée et soutenue par  
ELIZABETH KUHN**

**Thèse soutenue le 29/11/2021  
devant le jury composé de**

M. PIERRE KROLAK-SALMON	Professeur des universités PraticienHosp, Université Lyon 1 Claude Bernard	Rapporteur du jury
M. ÉRIC SALMON	Professeur praticien hospitalier, Université de Liège	Rapporteur du jury
M. RENAUD LA JOIE	assistant professeur, University of California San Francisco	Membre du jury
MME GÉRALDINE POISNEL	Ingénieur de recherche, Université Caen Normandie	Membre du jury Co-encadrante
M. STEPHANE EPELBAUM	Chercheur HDR, Hôpital Pitié- Salpêtrière	Président du jury
MME GAELLE CHETELAT	Directrice de recherche, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. VINCENT DE LA SAYETTE	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse

**Thèse dirigée par GAELLE CHETELAT et VINCENT DE LA SAYETTE,  
Physiopathologie et imagerie des troubles neurologiques**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



Normande de Biologie Intégrative,  
Santé, Environnement



La science pour la santé  
From science to health







## Remerciements

*Je remercie chaleureusement les Pr Pierre Krolak-Salmon et Pr Eric Salmon de me faire l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail de thèse, ainsi que les Dr Stéphane Epelbaum et Dr Renaud La Joie pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Je remercie le Pr Denis Vivien de m'avoir accueillie au sein de son unité de recherche pendant ces quatre dernières années.*

*J'adresse un grand merci à ma directrice de thèse, le Dr Gaël Chételat, qui m'a fait confiance et accompagnée durant toutes ces années. Merci d'avoir été à l'écoute et de m'avoir aidé lorsque j'en avais besoin. Grâce à ta rigueur scientifique sans failles, tes encouragements et ton temps, j'ai pu m'épanouir dans mon travail et je n'ai pas cessé d'apprendre à tes côtés. Merci aussi au Dr Géraldine Poinsel d'avoir co-encadré la première partie de ma thèse, et au Pr Vincent De La Sayette de l'avoir codirigé.*

*Merci aux Dr Clémence Tomadesso et Dr Audrey Perrotin de m'avoir co-encadré durant mes deux stages de Master Recherche. Grâce à vous est né l'envie irrésistible de tenter ma chance en thèse. Audrey, je tiens également à exprimer toute ma gratitude pour le temps que tu m'as consacré ces derniers mois pour mes études de thèse !*

*Merci à Robin de m'avoir formée au contrôle qualité des séquences hippocampiques à haute résolution et de leur segmentation automatique. Merci à Inès d'avoir participé à l'écriture de notre première étude de thèse.*

*Je souhaite également remercier toutes les membres de l'équipe qui ont contribué aux études IMAP et Age-Well, et tous les participants de ces études. J'ai eu la chance de faire partie de ce projet ambitieux depuis ses débuts lors de mes stages de recherche, et j'y ai rencontré de nombreuses personnes à qui je souhaite exprimer ma reconnaissance. Aux médecins qui ont permis l'inclusion des participants de ces études, les Pr De La Sayette et Pr Viader, et les Dr Quillard, Chocat et Ferrand-Devouge. Aux neuropsychologues ayant réalisé les évaluations neuropsychologiques, Stéphanie, Maëlle, Julie, Marion et Léo. Aux « manip » radio de Cyceron pour les acquisitions de neuroimagerie, Jean-Marc, Marie-Christine et Christelle. Aux personnes ayant contribué au bon déroulement de tout cela, et notamment à Brigitte, Florence et Gwendoline. Merci à Aurélia, Géraldine P. et Valérie pour leur bonne humeur. Merci également à Thibaut, Gwendoline, Séverine et Victor; ainsi qu'aux étudiants étant venus occasionnellement à Caen (Marc, Sebastian, Florence, Marco, Yacila). Many thanks to Siya for his outstanding work on the ADNI data. Aux "anciens" d'IMAP: Claire, Clémence, Robin, Justine, Mona, Alex, Eider, Julie, Renaud, Katell, Marine, Nicolas ; mais aussi aux "nouveaux" (et plus tous si nouveaux d'ailleurs) d'Age-Well : Stéphane, Inès, Caitlin, Sophie, Valentin, Edelweiss, Cassandre, Francesca, Matthieu, Pierre, Léa, Sacha, Dan et Jade. Merci à Mareike ; ainsi qu'aux informaticiens qui m'ont souvent sauvé la mise, Geoffrey et Antoine.*

*Many thanks to Rachel Buckley for giving me the chance to participate in the SCD A&T workgroup, in a field I have loved for the past few years.*

*Mes remerciements vont ensuite à l'ensemble de mes collègues avec qui j'ai eu la chance de travailler durant ces dernières années, et notamment à toutes les personnes qui ont franchi un jour la porte de la Bibliothèque. Nous avons partagé des moments de froid ou chaleur extrême (et même de pluie), mais l'expérience de la thèse aurait été bien différente sans ce lieu. A tous les compagnons que je n'ai pas encore cités : Charlotte, Najlaa, David, Giovanni, Anaïs,*

Angéline. Sophie, ça aura été un plaisir de partager la « grotte » avec toi ces derniers mois, même si au final avec la période « Covid » et nos fin de thèse respectives, nous ne l'aurons partagé que l'espace de courts moments. Nos discussions sur les LME auront tout de même porté leurs fruits !

Un grand merci au trio Claire, Angéline et Edelweiss de m'avoir accompagné, soutenu et réconforté quand j'en avais besoin. Sans vous, ma thèse n'aurait pas eu la même saveur. Après tout, qui d'autre m'aurait partagé de magnifiques photos de Montréal, se serait fait attaquer par un pigeon au labo, ou aurait discuté avec moi de mon arche de Noé personnelle ou de mon projet bébé ;) Je t'envoie tout mon courage pour finir en beauté ta thèse dans les prochains mois Edel !

Merci à Gwenn (et aussi à Maxime) d'avoir partagé ce moment avec moi. Merci pour notre soirée patinoire, les séances d'aquagym que nous avons partagé, mais aussi les films Bollywoodiens. Même s'ils se sont fait plus rare dernièrement, j'ai passé de très bon moments !

Un immense merci à Héloïse que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon Master. Malgré la distance, je pense fort à toi et à ta petite famille ! Merci à mes copines de fac de biologie : Marie-Lou, Laura, Julie et Charlène. Merci aussi à Valy et Mad, mais aussi à Papi Sam et Doc (un petit coucou à Captain Baveur). J'ai partagé quelques soirées avec vous et en prime vous redonnez toujours le sourire à mon chéri ! ;) Un petit coucou aux Pontiviens par la même occasion.

Merci à ma meilleure amie qui est présente pour moi depuis nos années lycée. Marine, je peux toujours compter sur toi, que ce soit pour rire ou pleurer pendant des heures au téléphone. Avec toi, j'ai visité la Grèce et effectué par la même occasion l'un des plus beaux voyages de ma vie. D'ailleurs, l'album photo est enfin imprimé après 3 ans ;) J'ai hâte de visiter ton nouveau chez toi, et que tu partages ma vie pour encore de très longues années !

Je tiens également à remercier ma famille qui m'a permis d'être qui je suis aujourd'hui, et ma belle-famille. Parfois un peu maboule et psychorigide, mais c'est comme ça que vous m'aimez non ? A vous, papa, maman, merci de m'avoir supporté durant toute ma vie. Malgré les difficultés, vous êtes toujours là, et vous serez de super grands-parents ! A mon petit frère Gabriel, avec qui je partage une complicité de tous les instants. A toi Sarah, ma petite sœur, la parisienne dans l'âme et fashionista de la famille ! Tu vas devoir me convaincre d'effectuer une séance shopping dans quelques mois. A ma mamie, mes oncles, mon cousin et sa famille, et aussi à ceux partis durant ce voyage qu'aura été ma thèse.

Et le meilleur pour la fin... Merci à toi de partager ma vie depuis maintenant presque quatre ans. S'il y a bien une chose dont je peux remercier les soirées étudiantes doctorantes, c'est de t'avoir rencontré ! Tu es arrivé dans ma vie tout souriant avec ton bonnet sur la tête. Il aura suffi que je parle de Sense8 pour faire chavirer ton cœur, et nous voilà aujourd'hui. Non seulement, tu as adopté mon arche de Noé (tout le monde n'a pas un aquarium, un chien adorable et trois merveilleux chats. Oui oui tous merveilleux Sylvain !), mais en plus tu es présent pour moi à tous les instants, les bons comme les mauvais. Tu m'as appris à faire confiance, tu me soutiens et me supportes, et je ne sais pas ce qu'aurait été ma vie sans toi. Nous avons partagé un voyage à l'autre bout du monde ensemble, et maintenant nous nous préparons à en commencer un encore plus extraordinaire. Je t'aime, et je suis fière de dire que nous serons bientôt les parents d'un magnifique bébé. J'espère que les prochaines années ne seront que meilleures, et un peu moins mouvementées ;)

« Placez votre main sur une poêle une minute et ça vous semble durer une heure. Asseyez-vous auprès d'une jolie fille une heure et ça vous semble durer une minute. C'est ça la relativité. »

Albert Einstein





# Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	14
INDEX DES FIGURES.....	16
INDEX DES TABLES.....	21
AVANT-PROPOS .....	23
INTRODUCTION GÉNÉRALE .....	27
CADRE THÉORIQUE .....	31
<b>1. LA MALADIE D'ALZHEIMER.....</b>	<b>33</b>
1.1. <i>Généralités</i> .....	33
1.1.1. Prévalence et incidence.....	33
1.1.2. Facteurs de risque et de protection .....	35
1.1.2.1. Modifiables .....	35
1.1.2.2. Non modifiables.....	36
1.2. <i>Neuropsychologie de la maladie d'Alzheimer</i> .....	37
1.3. <i>Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer</i> .....	39
1.3.1. Pathologie amyloïde.....	39
1.3.1.1. Peptide amyloïde .....	39
1.3.1.2. Topographie des dépôts amyloïdes .....	40
1.3.2. Pathologie Tau.....	41
1.3.2.1. Protéine Tau .....	41
1.3.2.2. Topographie des dégénérescences neurofibrillaires .....	42
1.3.3. Pertes neuronales et synaptiques .....	44
1.4. <i>Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer</i> .....	45
1.4.1. Biomarqueurs en neuroimagerie .....	45

1.4.1.1.	Dépôts amyloïdes cérébraux .....	45
1.4.1.2.	Pathologie Tau .....	46
1.4.1.3.	Atrophie cérébrale de la substance grise.....	48
1.4.1.4.	Hypométabolisme du glucose cérébral .....	50
1.4.1.	Biomarqueurs dans le Liquide Céphalo-Rachidien .....	51
1.4.1.1.	Peptide Aβ .....	52
1.4.1.2.	Protéine tau .....	52
1.5.	<i>Critères diagnostiques</i> .....	53
1.5.1.	Anciens critères diagnostiques cliniques.....	53
1.5.1.1.	Le stade démentiel - critères de maladie d'Alzheimer .....	53
	Critères du <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> .....	54
1.5.1.2.	Le stade pré-démentiel/prodromal - critères de Mild Cognitive Impairment .....	54
	Critères du <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> .....	56
1.5.1.3.	Le stade préclinique - critères de Subjective Cognitive Decline.....	57
1.5.2.	Vers une définition biologique de la maladie d'Alzheimer.....	57
1.5.2.1.	Critères du International Working Group .....	58
1.5.2.2.	Critères du National Institute of Aging Alzheimer's Association.....	59
1.5.2.3.	Remise en cause de la définition biologique de la maladie d'Alzheimer .....	60
2.	<b>LE DECLIN COGNITIF SUBJECTIF DANS LE CONTINUUM CLINIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER.....</b>	<b>65</b>
2.1.	<i>Cadre conceptuel du déclin cognitif subjectif</i> .....	65
2.1.1.	Définition de la mesure du déclin cognitif subjectif .....	65
2.1.2.	Le groupe clinique Subjective Cognitive Decline .....	66
2.1.2.1.	Concept.....	66
2.1.2.2.	Prévalence dans la population âgée .....	69
2.1.2.3.	Instruments de mesure et d'évaluation.....	71
2.1.3.	La perte de conscience des troubles ou anosognosie .....	76
2.1.3.1.	Concept.....	76
2.1.3.2.	Prévalence chez les patients déments et MCI .....	77
2.1.3.3.	Instruments de mesure et d'évaluation.....	78
2.2.	<i>Les corrélats du déclin cognitif subjectif rapporté par le patient</i> .....	83
2.2.1.	Liens avec les facteurs psychoaffectifs (dépression et anxiété) .....	83

2.2.1.1.	Dépression .....	83
	Définition et prévalence .....	83
	Liens entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et les symptômes dépressifs .....	84
2.2.1.2.	Anxiété .....	87
	Définition et prévalence .....	87
	Liens entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et les symptômes anxieux .....	88
2.2.2.	Liens avec le futur déclin cognitif objectif et la conversion vers la démence .....	90
2.2.2.1.	Lien avec la cognition .....	90
	Liens avec les performances cognitives transversales .....	90
	Liens avec le déclin cognitif longitudinal .....	95
2.2.2.2.	Lien avec les stades d'atteinte et la progression clinique .....	99
2.2.3.	Liens avec l'intégrité cérébrale du patient en neuroimagerie .....	105
2.2.3.1.	Liens avec les pathologies amyloïde et tau .....	105
	Liens avec les dépôts amyloïdes en TEP .....	105
	Liens avec la charge tau en TEP .....	107
2.2.3.2.	Liens avec la neurodégénérescence .....	108
	Liens avec le métabolisme du glucose cérébral en TEP .....	108
	Liens avec le volume cérébral de substance grise en IRM .....	109
2.2.3.3.	Liens avec les biomarqueurs en neuroimagerie dans leur ensemble - classification AT(N) .....	112
2.3.	<i>Le déclin cognitif subjectif rapporté par un proche du patient : un indice supplémentaire ? .....</i>	123
2.3.1.	Associations avec le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient .....	123
2.3.2.	Liens avec la cognition et la progression clinique .....	125
2.3.2.1.	Liens avec les performances cognitives et le déclin cognitif objectif .....	125
2.3.2.2.	Liens avec les stades d'atteinte et la progression clinique .....	127
2.3.3.	Liens avec l'intégrité cérébrale .....	129
2.4.	<i>La conscience des troubles dans la maladie d'Alzheimer .....</i>	137
2.4.1.	Liens avec la cognition et la progression clinique .....	138
2.4.1.1.	Liens avec les performances cognitives .....	138
2.4.1.2.	Liens avec la progression clinique .....	140
2.4.2.	Liens avec l'intégrité cérébrale .....	141

<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE .....</b>	<b>149</b>
1. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE LA THESE.....	151
2. CONTEXTE GENERAL DE LA THESE .....	153
2.1. <i>Protocole IMAP+.....</i>	<i>153</i>
2.2. <i>L'initiative ADNI.....</i>	<i>155</i>
3. ETUDE 1: "CROSS-SECTIONAL AND LONGITUDINAL CHARACTERIZATION OF SCD PATIENTS RECRUITED FROM THE COMMUNITY VERSUS FROM A MEMORY CLINIC: SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE, PSYCHOAFFECTIVE FACTORS, COGNITIVE PERFORMANCES, AND ATROPHY PROGRESSION OVER TIME" .....	159
4. ETUDE 2: "SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE: OPPOSITE LINKS TO NEURODEGENERATION ACROSS THE ALZHEIMER'S CONTINUUM" .....	185
5. ETUDE 3: "INFORMANT-REPORTED SUBJECTIVE MEMORY DECLINE IS SPECIFICALLY RELEVANT IN NON-DEMENTED PATIENTS: ASSOCIATION WITH COGNITIVE AND BRAIN ALTERATIONS" .....	221
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>273</b>
1. LE DECLIN COGNITIF SUBJECTIF CHEZ LES SUJETS AGES COGNITIVEMENT SAINS .....	277
1.1. <i>Les substrats cognitifs et cérébraux du déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même .....</i>	<i>277</i>
1.2. <i>Les substrats cognitifs et cérébraux du déclin cognitif rapporté par un proche.....</i>	<i>281</i>
1.3. <i>La consultation d'un neurologue en centre mémoire : le synonyme d'une plus grande vulnérabilité à la pathologie chez les patients SCD.....</i>	<i>283</i>
2. LE DECLIN COGNITIF SUBJECTIF CHEZ LES PATIENTS MCI ET DEMENTS.....	288
2.1. <i>Diminution de la conscience de ses troubles mnésiques dès le stade MCI.....</i>	<i>288</i>
2.2. <i>Inversion de la relation existante entre le déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même et la neurodégénérescence avec l'avancée dans la maladie.....</i>	<i>290</i>
2.3. <i>Le déclin mnésique rapporté par le proche : une donnée clinique clé chez les patients MCI .....</i>	<i>292</i>
3. LIMITES ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE.....	295
4. CONCLUSION GENERALE.....	297

<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>299</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>379</b>
1. CONTRIBUTION A DES ETUDES PUBLIEES DANS DES REVUES INTERNATIONALES .....	<b>381</b>
1.1. <i>Garnier-Crussard et al., Alzheimer's Research &amp; Therapy 2020</i> .....	381
1.2. <i>André et al., JAMA Neurology 2020</i> .....	393
2. CURRICULUM VITAE DE LA DOCTORANTE.....	<b>403</b>

## Liste des abréviations

ADNI : *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

AIBL : *Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle*

aMCI : *Mild Cognitive Impairment amnésique*

APOE4 : *allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'Apolipoprotéine*

APP : *Amyloid Precursor Protein*

A $\beta$  : *bêta-amyloïde*

A $\beta$ - : *statut amyloïde négatif*

A $\beta$ + : *statut amyloïde positif*

CA : *Corne d'Ammon*

CCI : *Cognitive Change Index*

CDR : *Global Clinical Dementia Rating*

CDS : *Cognitive Difficulties Scale*

COSMIC : *Cohort Studies of Memory in an International Consortium*

DCS : *Déclin Cognitif Subjectif*

DMN : *Default Mode Network*

DNF : *Dégénérescence NeuroFibrillaire*

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DVR : *Distribution Volume Ratio*

EAS : *Einstein Aging Study*

ECog : *Everyday Cognition Scale, : Everyday Cognition Scale*

ELISA : *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

FDG :  *$^{18}\text{F}$ -Fluoro-Deoxy-Glucose*

GDS : *Geriatric Depression Scale*

IMAP+ : *Imagerie Multimodale de la Maladie d'Alzheimer à un stade Précoce*

IRM : *Imagerie par Résonance Magnétique*

IWG : *International Working Group*

LCR : *Liquide Céphalo-Rachidien, : Liquide Céphalo-Rachidien*

LME : *Modèles Linéaires à Effet mixte*

MA : *Maladie d'Alzheimer*

MADRS : *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*

MAP : *Microtubule-Associated Proteins*

MCI : *Mild Cognitive Impairment*

MMSE : *Mini Mental State Examination*

naMCI : *Mild Cognitive Impairment non-amnésique*

NIA-AA : *National Institute of Aging Alzheimer's Association*

NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – the  
Alzheimer's Disease and related Disorders Association*

OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*

PACC : *Preclinical Alzheimer Cognitive Composite*

PiB : *Pittsburgh Compound B*

p-tau : *protéine tau phosphorylée*

SCD : *Subjective Cognitive Decline*

SCD-cliniques : *Subjective Cognitive Decline recrutés après la consultation d'un professionnel de santé*

SCD-communautés : *Subjective Cognitive Decline recrutés chez des volontaires de la communauté*

SCD-I : *Subjective Cognitive Decline Initiative*

STAI-B : *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory form Y-B*

SUVr : *Standardized Uptake Value ratio*

Tau : *tubule-associated unit*

TEP : *Tomographie par Émission de Positons*

t-tau : *protéine tau totale*



## Index des figures

<b>Figure 1.</b> Portrait d'Aloïs Alzheimer et Auguste Deter.....	33
<b>Figure 2.</b> Nombre de personnes atteintes de démence dans le monde à l'horizon 2050. D'après (Zeisel et al., 2020) ; <a href="http://www.alzint.org">www.alzint.org</a> .....	34
<b>Figure 3.</b> Schéma représentatif des facteurs de risque et de protection de la maladie d'Alzheimer. D'après (Serrano-Pozo and Growdon, 2019). .....	35
<b>Figure 4.</b> Pathologie amyloïde. <b>A.</b> Clivage enzymatique de la protéine transmembranaire APP ; <b>B.</b> Dépôts amyloïdes observés en microscopie après marquage immunohistochimique. <b>C.</b> Topographie des dépôts amyloïdes en trois stades versus <b>D.</b> cinq stades. D'après (Braak and Braak, 1991; Duyckaerts et al., 2009; Knopman et al., 2021; Thal et al., 2002).....	41
<b>Figure 5.</b> Pathologie Tau. <b>A.</b> Dégénérescences neurofibrillaires (DNF) observés en microscopie après marquage immunohistochimique ; <b>B.</b> Topographie des DNF selon les 6 stades de Braak, et <b>C.</b> les 10 stades de Delacourte. D'après (Duyckaerts et al., 2009; Villemagne et al., 2015). .....	43
<b>Figure 6.</b> Profil de rétention du <sup>18</sup> F-Flortaucipir chez des sujets âgés cognitivement sains (Controls) et des patients au stades pré-démenciels (MCI due to AD) et démentiels (AD dementia) ( <b>A</b> ) ; ainsi que selon différents types de phénotype clinique de la maladie d'Alzheimer ( <b>B</b> ). D'après (Ossenkoppele et al., 2018; Ossenkoppele et al., 2020). .....	48
<b>Figure 7.</b> Profils d'atrophie (gauche), d'hypométabolisme (centre) et de répartition des dépôts amyloïdes (droite) cérébraux chez 20 patients déments de type Alzheimer comparés à un groupe de 34 sujets contrôles. D'après (La Joie et al., 2012). .....	51
<b>Figure 8.</b> Critères de classification des patients MCI. (A) Organigramme de classification et (B) étiologie présumée des différents sous-types cliniques de MCI. D'après (Petersen, 2004). ..	56

<b>Figure 9.</b> Proposition d'appellations selon la clinique ou les changements biologiques pour définir le stade préclinique de la maladie d'Alzheimer. <i>D'après (Dubois et al., 2016)</i> .....	59
<b>Figure 10.</b> Définitions des profils selon les biomarqueurs Amyloïde/Tau/Neurodégénérescence (A) et selon les stades d'atteintes cognitives (B). <i>D'après (Jack et al., 2018a)</i> .....	62
<b>Figure 11.</b> Diagramme des différents types de recrutement des patients SCD dans le cadre de la recherche sur la maladie d'Alzheimer (MA). <i>D'après (Rodríguez-Gómez et al., 2015)</i> . ....	67
<b>Figure 12.</b> Modèle d'évolution des déclin cognitifs objectif et subjectif selon l'avancée dans le continuum clinique de la maladie d'Alzheimer. <i>D'après (Jessen et al., 2014a)</i> .....	68
<b>Figure 13.</b> Représentation graphique du pourcentage d'items selon le type de mesures du déclin cognitif subjectif utilisées dans les cohortes SCD-I. <i>D'après (Rabin et al., 2015)</i> . ....	73
<b>Figure 14.</b> Modèle d'évolution de la conscience de ses troubles mnésiques aux stades préclinique et prodromique de la maladie d'Alzheimer. <i>D'après (Vannini et al., 2017a)</i> . ....	77
<b>Figure 15.</b> Trajectoire des symptômes dépressifs 12 ans (A, <i>Center for Epidemiologic Studies - Depression [CES-D]</i> ) et 28 ans (B, <i>30-items General Health Questionnaire [GHQ-30]</i> ) avant le diagnostic de démence. <i>D'après (Singh-Manoux et al., 2017)</i> . ....	86
<b>Figure 16.</b> Courbes de Kaplan-Meier reflétant le risque de conversion vers les stades de MCI et de démence selon la présence ou l'absence de déclin cognitif subjectif et de symptômes dépressifs (A) ou anxieux (B) à l'inclusion. <i>D'après (Liew, 2019; Liew, 2020)</i> . ....	89
<b>Figure 17.</b> Prédiction du déclin mnésique par le déclin cognitif subjectif rapporté par des sujets âgés cognitivement sains. A. Corrélation entre le CFQ et le taux annuel de changement ; B. Évolution dans le temps des performances en fonction de la présence ou l'absence d'un déclin cognitif subjectif. <i>D'après (Hohman et al., 2011)</i> . ....	96

**Figure 18.** Association entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et le risque de démence. **A.** Représentation graphique de la probabilité de conversion vers les stades de MCI ou de démence selon le groupe à l'inclusion sur 14 ans ; **B.** Représentation graphique du taux d'incidence de la démence pour 1000 personnes par an chez des patients SCD versus chez des sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif (SAS) en fonction de leur âge. *D'après (Reisberg et al., 2010; Slot et al., 2019).* ..... 101

**Figure 19.** Association entre le déclin cognitif subjectif et les pathologies amyloïdes (A) et tau (B) en tomographie par émission de positon. *D'après (Amariglio et al., 2012; Swinford et al., 2018).*..... 107

**Figure 20.** Association entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et le métabolisme du glucose cérébral en tomographie par émission de positon (TEP), chez des sujets âgés cognitivement sains (A) ou des patients MCI (B). *D'après (Mosconi et al., 2008; Nobili et al., 2010; Scheef et al., 2012).*..... 109

**Figure 21.** Associations entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et le volume de substance grise en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dans l'hippocampe (A) ou le cerveau entier (B), chez des sujets âgés cognitivement sains. *D'après (Hafkemeijer et al., 2013; Perrotin et al., 2015a).* ..... 111

**Figure 22.** Fréquence des profils AT(N) chez des patients SCD recrutés après consultation mémoire. *D'après (Altomare et al., 2019).* ..... 112

**Figure 23.** Degré de déclin cognitif subjectif rapporté par le patient (MyCog) et celui rapporté par un proche (TheirCog), selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la Maladie d'Alzheimer. *D'après (Rami et al., 2014).* ..... 125

<b>Figure 24.</b> Association entre le déclin cognitif subjectif rapporté par un proche et les performances mnésiques objectives selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la Maladie d'Alzheimer. <i>D'après (Nosheny et al., 2018).</i> .....	126
<b>Figure 25.</b> Degré de déclin cognitif subjectif rapporté par un proche (mesuré par l' <i>Observer Memory Questionnaire [OMQ]</i> ) dans le continuum clinique de la maladie d'Alzheimer. <i>D'après (Buckley et al., 2015; Nosheny et al., 2018).</i> .....	127
<b>Figure 26.</b> Liens entre le déclin cognitif subjectif et le risque de progression clinique. Courbes de Kaplan-Meier (A) et probabilité de conversion (B) des sujets âgés cognitivement sains (SAS) et/ou des patients Mild Cognitive Impairment (MCI) vers la démence, selon la présence ou l'absence d'un déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et son proche. <i>D'après (Gifford et al., 2014; Rabin et al., 2012).</i> .....	129
<b>Figure 27.</b> Association entre le déclin cognitif subjectif rapporté par un proche et les dépôts amyloïdes (A), la charge tau (B) et le métabolisme du glucose cérébral (C) selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la maladie d'Alzheimer. <i>D'après (Hanseeuw et al., 2020; Roy et al., 2014; Swinford et al., 2018).</i> .....	131
<b>Figure 28.</b> Degré de conscience des troubles selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la maladie d'Alzheimer. A. Comparaison entre une autoévaluation et un test objectif de mémoire, B. Schéma des différences observées entre les reports de déclin cognitif subjectif du patient et de son proche. <i>D'après (Cacciamani et al., 2021; Lehrner et al., 2015).</i> .....	138
<b>Figure 29.</b> Association entre l'anosognosie et les performances cognitives. <b>A.</b> Comparaison entre des patients MCI conscients de leurs troubles et des patients anosognosiques en termes de cognition globale et de mémoire épisodique ; <b>B.</b> Corrélation entre la mesure d'anosognosie	

et les performances exécutives chez des patients MA. <i>D'après (Michon et al., 1994; Therriault et al., 2018)</i> .....	139
<b>Figure 30.</b> Association entre l'anosognosie et la progression clinique chez des patients MCI. A. Degré de conscience des troubles à l'inclusion et au suivi selon la conversion dans les deux ans, B. Probabilité de conversion selon la présence (ligne en pointillée) ou l'absence (ligne pleine) d'une anosognosie. <i>D'après (Munro et al., 2018; Tabert et al., 2002)</i> .....	140
<b>Figure 31.</b> Représentation schématique des régions significativement associées avec l'anosognosie et retrouvées dans au moins deux études fonctionnelles et deux études structurelles. <i>D'après (Hallam et al., 2020)</i> . ....	143
<b>Figure 32.</b> Association longitudinale entre la conscience des troubles et les dépôts amyloïdes aux différents stades d'atteintes cliniques dans le continuum de la maladie d'Alzheimer. <i>D'après (Hanseeuw et al., 2020)</i> . ....	143
<b>Figure 33.</b> Design général du protocole IMAP+. ....	155
<b>Figure 34.</b> Design général de l'Initiative ADNI. ....	157
<b>Figure 35.</b> Synthèse des principaux résultats. ....	276
<b>Figure 36.</b> Schéma récapitulatif des substrats cognitifs et cérébraux des mesures de déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même (bleu) ou son proche (orange) mis en évidence dans le cadre de cette thèse.....	287

## Index des tables

<b>Tableau 1.</b> Récapitulatif des critères diagnostiques de 2011 du NIA-AA. <i>Repris de la thèse de (Andre, 2019) ; d’après (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011).</i> .....	61
<b>Tableau 2.</b> Récapitulatif des prévalences du déclin cognitif subjectif retrouvées en littérature. .....	70
<b>Tableau 3.</b> Descriptif des mesures évaluant le déclin cognitif subjectif au sein des 19 cohortes appartenant au groupe de travail SCD-I. <i>D’après (Rabin et al., 2015).</i> .....	74
<b>Tableau 4.</b> Récapitulatif de la prévalence de la perte de conscience des troubles ou anosognosie retrouvées en littérature (non exhaustif). .....	81
<b>Tableau 5.</b> Récapitulatif des liens existants entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et les performances cognitives transversales .....	92
<b>Tableau 6.</b> Récapitulatif des liens existants entre les déclin cognitifs objectifs et subjectifs (rapporté par le patient) lors d’études longitudinales.....	97
<b>Tableau 7.</b> Récapitulatif des liens existants entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et le risque de progression clinique.....	102
<b>Tableau 8.</b> Récapitulatif des liens existants entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et les biomarqueurs de la maladie d’Alzheimer en neuroimagerie .....	113
<b>Tableau 9.</b> Récapitulatif des liens existants entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le proche, la cognition, le risque de progression clinique et l’intégrité cérébrale du patient. .	132
<b>Tableau 10.</b> Récapitulatif des liens existants entre l’anosognosie, la cognition, le risque de progression clinique et l’intégrité cérébrale du patient (non exhaustif).....	144



---

# Avant-propos

---





## AVANT-PROPOS

Avant de présenter le cadre théorique de mes travaux de thèse, ainsi que les études qui lui sont associées, je souhaitais effectuer un tour d'horizon rapide de mon travail, au-delà de ce que je vais présenter ci-dessous. En effet, mon implication dans l'équipe de recherche s'inscrit dans des attributions plus larges. J'ai eu la chance de participer activement au projet Européen *Silver Santé Study*, et notamment l'étude Age-Well, et ce, depuis ses débuts lors de mes stages de Master en 2015-2016. Dans ce cadre, j'ai participé au recrutement des 135 sujets âgés cognitivement sains, ainsi qu'à l'acquisition des données de ces sujets (en neuroimagerie, questionnaires, et sommeil) et de certains experts méditant. De plus, après avoir été formée par le Dr De Florès, j'ai été la référente du contrôle qualité des séquences hippocampiques à haute résolution, et de leur segmentation automatique par le logiciel ASHS, pendant trois ans. J'ai également pu contribuer à d'autres travaux scientifiques en co-encadrant des étudiants de Master lors de leurs stages de recherche (Orthophonistes, Master 1 et 2), ainsi qu'à la formation des membres de mon équipe aux passations des examens et à l'utilisation du logiciel R., et à la médiation scientifique lors de la Fête de la science et le Festival de l'excellence Normande.

En parallèle de cela, je me suis impliquée au niveau international en devenant la représentante étudiante du comité exécutif du *Subjective Cognitive Decline Professional Interest Area* (SCD PIA) durant un an, ce qui m'a permis de faire partie de deux groupes de travail sur cette thématique ; l'un dirigé par le Dr Buckley sur les liens entre le déclin cognitif subjectif et les biomarqueurs amyloïdes et tau, et l'autre dirigé par le Dr Nosheny sur le déclin cognitif subjectif rapporté par le proche. Mon implication dans le premier s'est d'ailleurs renforcée depuis fin 2020, puisque je suis désormais la co-responsable de ce groupe de travail avec le Dr Buckley ; et le second devrait aboutir dans quelques semaines à la soumission d'un *Position Paper*.



---

# Introduction générale

---



## INTRODUCTION GENERALE

Selon l'Organisation mondiale de la Santé Publique (OMS), 5 à 8% des personnes âgées de plus de 60 ans seraient atteintes de démence, et ce nombre devrait tripler d'ici 2050 en raison du vieillissement de la population. Parmi les différentes formes de démences, la maladie d'Alzheimer (MA) correspond à la forme la plus commune, et représente à ce jour un enjeu majeur de santé publique. Cette pathologie multifactorielle, dont l'étiologie reste encore mal comprise, affecte non seulement les patients, mais également leurs proches et la société dans sa globalité. En absence d'un traitement curatif, l'un des plus grands défis en recherche est de détecter cette maladie le plus tôt possible afin de pouvoir intervenir lorsque les processus physiopathologiques sont encore limités et peuvent potentiellement être stoppés. Dans ce contexte, l'étude du déclin cognitif subjectif (DCS) fait l'objet d'un intérêt croissant. En effet, si les stades tardifs de la MA sont marqués par une perte de conscience des troubles ou anosognosie (i.e. patients MCI et MA), les premiers stades de la maladie sont, quant à eux, marqués par le ressenti d'un déclin cognitif en absence de déficits objectivables au niveau des tests neuropsychologiques (i.e., patients SCD). Des études récentes révèlent que ce déclin subjectif serait associé à un risque accru de déclin cognitif objectif et de conversion vers la démence, de même qu'aux processus physiopathologiques de la MA. Toutefois, les études restent très hétérogènes en termes de méthodologie, et elles sont peu nombreuses aux stades tardifs de la maladie. Ainsi, l'objectif de cette thèse sera de mieux caractériser les liens entre le DCS, qu'il soit rapporté par le sujet lui-même ou son proche d'une part, et les performances cognitives et les biomarqueurs de la MA en neuroimagerie d'autre part. Nous poserons tout d'abord le cadre théorique de ce travail de thèse en décrivant l'état actuel des connaissances sur la MA sporadique, ainsi que celui sur le DCS dans tout le continuum clinique. Nous commencerons par expliquer le cadre conceptuel du DCS, puis nous nous intéresserons à ses potentielles causes, à l'importance du DCS rapporté par le proche, et

## INTRODUCTION GENERALE

enfin à la conscience des troubles dans la MA ; notamment leurs liens avec la cognition, la progression clinique et les biomarqueurs de la maladie en neuroimagerie. Dans la partie expérimentale, nous présenterons les résultats des trois études menées dans le cadre de ce travail de thèse, que nous discuterons ensuite dans une dernière partie.

---

# Cadre théorique

---

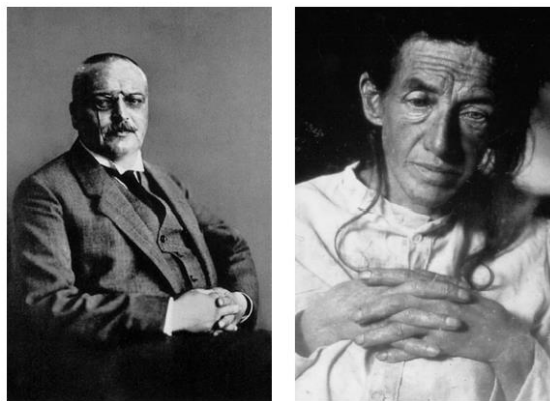




## 1. La maladie d'Alzheimer

### 1.1. Généralités

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative incurable qui se caractérise par un déclin cognitif progressif conduisant à une perte d'autonomie dans la vie quotidienne et à la démence. Elle a été décrite pour la première fois en 1906 par le neurologue Aloïs Alzheimer. Sa description initiale se basait sur le cas d'Auguste Deter qui présentait une panoplie de symptômes cliniques lors de son hospitalisation à Francfort, tels que des troubles mnésiques, des problèmes de compréhension, de langage et la présence d'une désorientation, ainsi que des troubles comportementaux et psychiatriques (i.e., paranoïa, hallucinations) (**Figure 1**). Ces symptômes étaient associés à des altérations cérébrales observées lors de l'autopsie du patient, telles que la présence de lésions neuropathologiques (i.e., plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires – DNF) et d'une atrophie cérébrale.

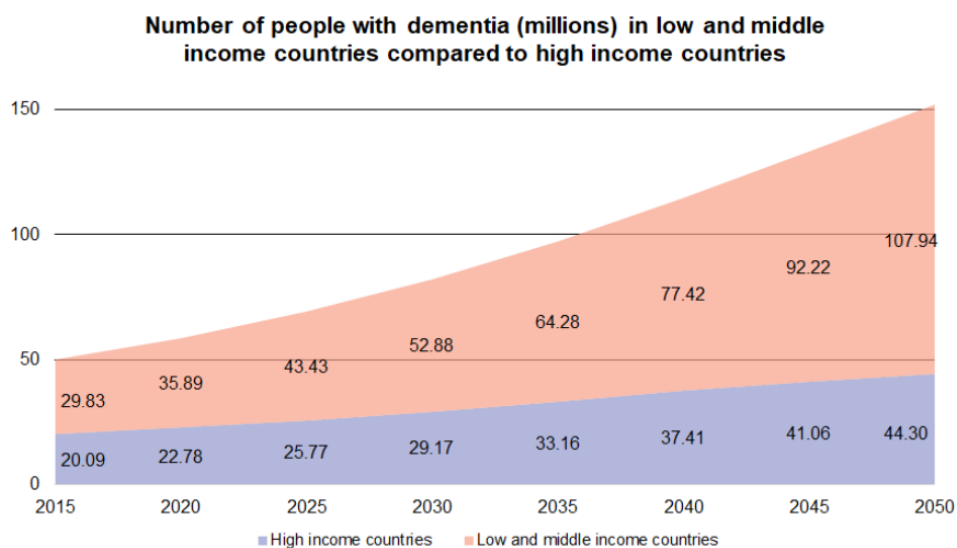


**Figure 1.** Portrait d'Aloïs Alzheimer et Auguste Deter.

#### 1.1.1. Prévalence et incidence

Selon un rapport de 2020 de l'*Alzheimer's Disease International*, 50 millions de personnes dans le monde vivent avec une démence, et une nouvelle personne serait diagnostiquée toutes les

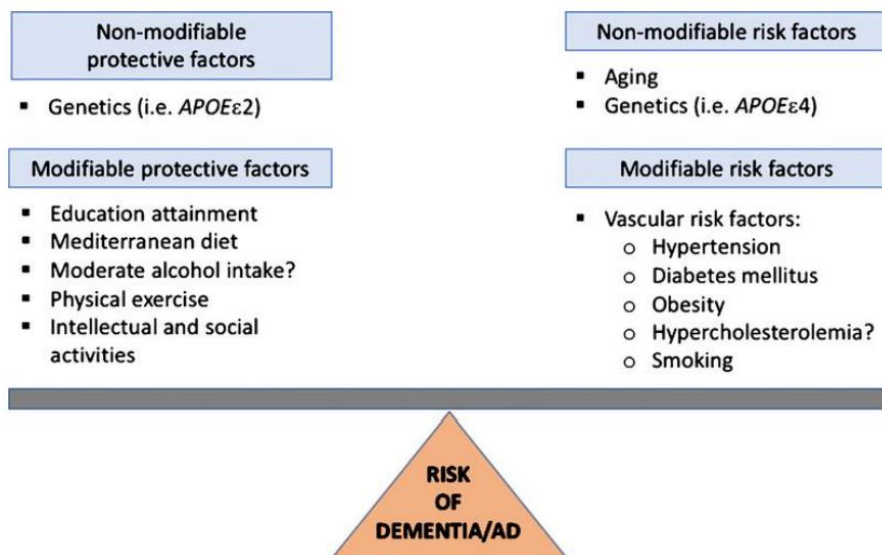
trois secondes, ce qui amènerait ce chiffre à 152 millions en 2050 (**Figure 2** ; *Zeisel et al., 2020*). L'incidence de la démence est estimée à 9.9 millions de nouveaux cas par an, et elle augmente de façon exponentielle avec l'âge puisqu'elle passerait de 3.9% pour les 60-64 ans, à 104.8% pour les plus de 90 ans (*Prince et al., 2015*). La MA serait la première cause de démence connue puisqu'elle représenterait au moins 70% des cas (*Winblad et al., 2016*). En France, elle concernerait d'ailleurs plus d'un million de personnes et son incidence serait de 225,000 nouveaux cas par an (*Helmer et al., 2006*). Bien que déjà très importants, ces chiffres pourraient être en réalité sous-estimés puisque le diagnostic reste très difficile, et il est probable que seul 20 à 50% des démences soient réellement diagnostiquées (*Tyas et al., 2006*), ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique. Il est à noter que plusieurs études ont révélé une diminution de l'incidence et de la prévalence de la démence dans les pays à revenus élevés qui pourrait être associée à une meilleure prise en charge de certains facteurs de risque de la maladie (*Grasset et al., 2016; Lobo et al., 2007; Matthews et al., 2013; Qiu et al., 2013; Schrijvers et al., 2012*).



**Figure 2.** Nombre de personnes atteintes de démence dans le monde à l'horizon 2050. *D'après (Zeisel et al., 2020) ; www.alzint.org.*

### 1.1.2. Facteurs de risque et de protection

A ce jour, la MA est incurable et son étiologie complexe reste encore mal comprise puisqu'elle met en jeu des facteurs génétiques et environnementaux (pour revues voir (A Armstrong, 2019; Hersi et al., 2017)). Identifier les facteurs de risque et de protection de cette maladie est donc crucial pour identifier les sujets les plus à risque de la développer, pour faciliter l'étude de ses stades précoces, et afin d'améliorer la prise en charge des patients via une prévention et une intervention pharmacologique ou non- pharmacologique (**Figure 3**).



**Figure 3.** Schéma représentatif des facteurs de risque et de protection de la maladie d'Alzheimer. D'après (Serrano-Pozo and Growdon, 2019).

#### 1.1.2.1. Modifiables

Différents facteurs de risque modifiables ont été associés au développement de la MA dans des études épidémiologiques (pour revues voir (A Armstrong, 2019; Hersi et al., 2017)). De manière intéressante, Barnes et Yaffes estiment que la moitié des cas de démence pourraient être attribués à ces facteurs de risque, et que les réduire de 10 à 20% pourrait permettre de prévenir jusqu'à trois millions de cas de démence (Barnes and Yaffe, 2011).

Parmi ces facteurs de risque modifiables, les plus connus et fréquemment mis en évidence correspondent aux facteurs cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie et l'obésité (*Baglietto-Vargas et al., 2016; Beydoun et al., 2008; Biessels et al., 2006; Gamba et al., 2012; Kloppenborg et al., 2008; Pedditzi et al., 2016; Perrotta et al., 2016; Purnell et al., 2009; Qiu et al., 2005*). D'autres facteurs, tels que les facteurs psychoaffectifs incluant la dépression et l'anxiété (*Barnes et al., 2012; Becker et al., 2018; Diniz et al., 2013*), ou des facteurs liés à la qualité de vie tels que le tabagisme, la nutrition, l'inactivité physique et cognitive (*Anstey et al., 2007; Beydoun et al., 2014; Blondell et al., 2014; Gustafson et al., 2015; Lautenschlager et al., 2008; Schwarzingler et al., 2018; Topiwala et al., 2017; Valenzuela, 2008*) semblent également augmenter ce risque de démence.

#### 1.1.2.2. Non modifiables

Des facteurs de risque non modifiables ont également été identifiés (pour revues voir (*A Armstrong, 2019; Hersi et al., 2017*)), dont différents facteurs démographiques tels que l'avancée en âge (*Herrup, 2010; Winblad et al., 2016*), le sexe (*Fratiglioni et al., 1997; Mielke et al., 2014; Ruitenberg et al., 2001*), ou encore l'ethnicité (*Shadlen et al., 2006; Tang et al., 2001*). En effet, le risque de développer la MA semble augmenté chez les femmes, probablement en raison de leur espérance de vie plus longue et de certains facteurs hormonaux (*Grimm et al., 2016*) ; mais également chez les individus d'origine afro-américaine et hispanique comparés aux individus d'origine caucasienne qui présentent, eux, moins de facteurs de risque cardiovasculaires (*Yang et al., 2011*).

De plus, divers facteurs de risque génétiques augmentent le risque de développer la MA. Parmi eux, la présence d'antécédents familiaux (*Mayeux et al., 1991*) et le fait d'être porteur de l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'Apolipoprotéine (APOE4) (*Agarwal and Tripathi, 2014; Fei and Jianhua, 2013; Saunders et al., 1993*) sont retrouvés. Ce dernier correspondrait au facteur de risque génétique le plus important pour la forme sporadique de la MA, et son effet serait dose-dépendant puisque les porteurs homozygotes présenteraient environ 15 fois plus de risque que les porteurs hétérozygotes qui présenteraient, eux, 3 fois plus de risque de développer la MA. De plus le fait d'être porteur de l'allèle  $\epsilon 2$  pourrait réduire ce risque de 40% (*Farrer et al., 1997*). Récemment, de nouveaux facteurs de risque génétiques ont été mis en évidence, notamment des gènes impliqués dans la clairance de l'amyloïde ou dans le système immunitaire tels que SORL1, TREM2, ABCA7, PLD3, et PICALM (*Guerreiro et al., 2013; Harold et al., 2009; Jin et al., 2014; Lambert et al., 2013; Rogaeva et al., 2007; Steinberg et al., 2015*) (pour revue voir (*Nikolac Perkovic and Pivac, 2019*)).

## 1.2. Neuropsychologie de la maladie d'Alzheimer

Les patients déments de type Alzheimer présentent des déficits cognitifs spécifiques qui vont au-delà de la diminution progressive des performances cognitives liée au vieillissement normal. Comme nous le décrirons dans la section 1.5, ce sont les troubles mnésiques qui sont au centre du tableau clinique de la MA (*McKhann et al., 1984*), et notamment les atteintes de mémoire épisodique pour le phénotype clinique typique (pour revue voir (*Eustache et al., 2006*)). Chez ces patients, les déficits atteignent aussi bien les processus d'encodage, que les processus de stockage et de récupération, et les performances ne sont pas améliorées lors d'un rappel indicé ou d'un exercice de reconnaissance (pour revues voir (*Carlesimo and Oscar-*

*Berman, 1992; Eustache et al., 2006; Salmon and Bondi, 2009*). A l'inverse, lors du vieillissement normal, ce sont les processus de récupération qui semblent principalement impactés (pour revue voir *(Isingrini and Tacconat, 2008)*). Il est à noter que cette atteinte mnésique semble présente dès le stade pré-déméntiel (*Eustache et al., 2006; Nestor et al., 2004*), et que ce n'est que secondairement qu'elle s'étendrait à d'autres systèmes de mémoire, notamment la mémoire sémantique qui correspond à la mémoire des mots, des concepts et des connaissances générales sur le monde (*Adlam et al., 2006; Aronoff et al., 2006; Chertkow et al., 2008; Henry et al., 2004; Hodges and Patterson, 1995*), et la mémoire de travail qui correspond au système permettant le maintien temporaire et la manipulation des informations (*Belleville et al., 1996; Collette et al., 1999; Huntley and Howard, 2010*). La mémoire procédurale est, quant à elle, relativement préservée jusqu'aux stades avancés de la maladie (*Desgranges et al., 1996; Hirono et al., 1997; van Halteren-van Tilborg et al., 2007*) (pour revues voir *(Eustache et al., 2006; Salmon and Bondi, 2009)*).

Au-delà de l'atteinte mnésique souvent associée à la MA, d'autres types d'atteintes cognitives existent également dans cette pathologie. En effet, des déficits exécutifs et attentionnels sont présents (pour revue voir *(Perry and Hodges, 1999)*), avec notamment des troubles de la flexibilité mentale, de l'inhibition des processus automatiques et/ou de la planification (*Amieva et al., 2004; Collette et al., 1999; Franceschi et al., 2007*). De plus, des troubles de l'humeur et des troubles comportementaux peuvent également être observés, avec par exemple des symptômes anxieux et dépressifs, de l'apathie, ou encore l'apparition d'autres symptômes psychiatriques tels que l'agitation ou des hallucinations aux stades plus tardifs de démence (*Cummings et al., 1994; Geda et al., 2013; Lanctôt et al., 2017; Lyketsos et al., 2011; Zhao et al., 2016*).

### 1.3. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

La physiopathologie de la MA se caractérise par la présence de deux types de lésions : les lésions par accumulation ou lésions positives, et les lésions par perte ou lésions négatives. Le diagnostic de MA se base sur la présence des lésions positives qui correspondent aux plaques séniles ou neuritiques, et sont formées de dépôts extracellulaires de peptide bêta-amyloïde (A $\beta$ ) et de DNF intracellulaires. Les lésions négatives correspondent, elles, aux pertes neuronales et synaptiques et ne sont pas spécifiques de la MA puisqu'elles ne suffisent pas à elles seules à diagnostiquer cette pathologie. Ces dernières sont généralement associées aux déficits cognitifs précédemment décrits (pour revue voir *(Duyckaerts et al., 2009)*).

#### 1.3.1. Pathologie amyloïde

##### 1.3.1.1. Peptide amyloïde

Le peptide A $\beta$  résulte du double clivage enzymatique de la protéine transmembranaire APP (pour *Amyloid Precursor Protein*) par l'enzyme  $\alpha$ -sécrétase en extracellulaire, puis par l'enzyme  $\gamma$ -sécrétase dans l'espace transmembranaire (**Figure 4.A**). A l'issue de ce processus, le peptide A $\beta$  formé peut alors comporter 38 à 43 acides aminés et se présenter sous différentes isoformes. Les plus répandues sont l'A $\beta$ 40 qui représente près de 80 à 90% des formes existantes, et l'A $\beta$ 42 qui représente 5 à 10% de ces dernières (pour revue voir *(Thinakaran and Koo, 2008)*). Bien que le peptide A $\beta$  soit produit de façon naturelle par le cerveau (*Seubert et al., 1992*), le déséquilibre existant entre sa production et son élimination peut conduire à la formation de dépôts amyloïdes extracellulaires. Ces dépôts protéiques fibrillaires résultent de la modification des propriétés structurales du peptide A $\beta$  qui s'enrichit en feuillettes  $\beta$ -plissés, devient insoluble, et précipite dans le tissu nerveux (*Hardy and Higgins,*



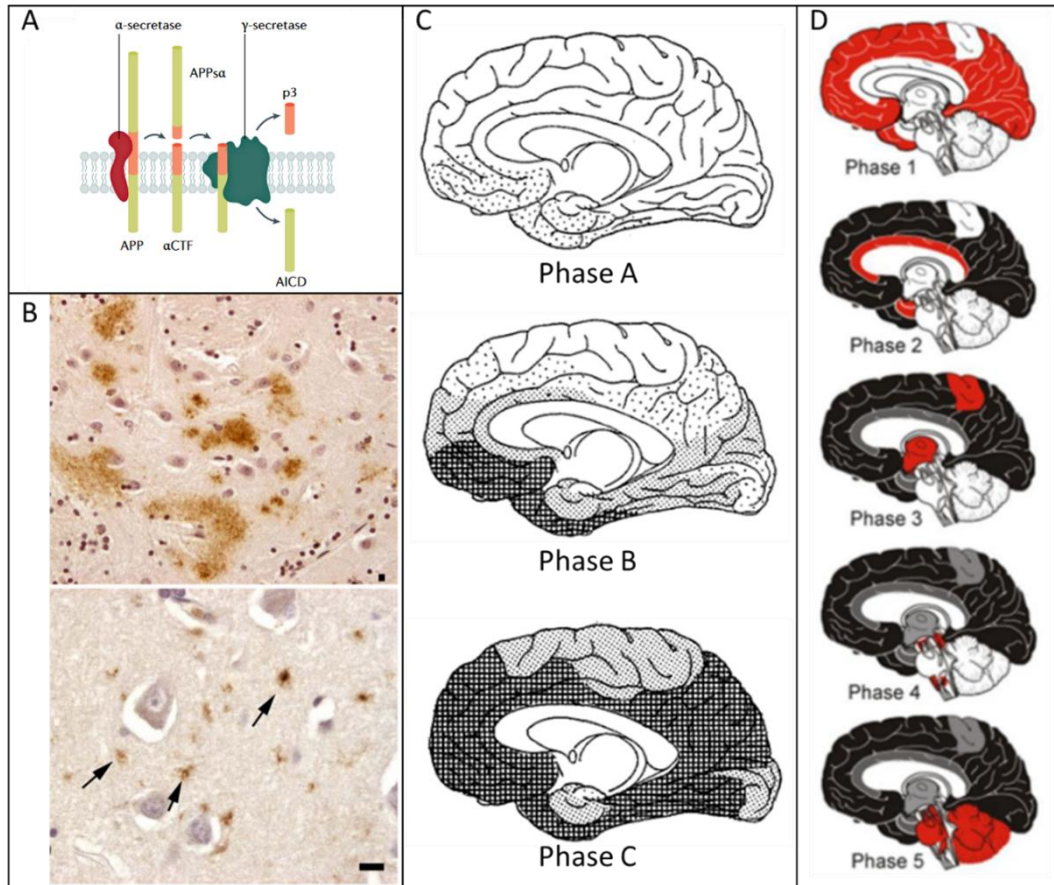
1992; Selkoe and Hardy, 2016). Ces peptides A $\beta$  sont généralement situés au cœur des plaques séniles où ils sont entourés de prolongements chargés en protéines Tau, ainsi qu'au sein des dépôts diffus (**Figure 4.B**). Au départ, les plaques séniles étaient considérées comme hautement toxiques, mais cette hypothèse a depuis été révisée. Aujourd'hui, les oligomères solubles préfibrillaires sont considérés comme ayant une toxicité plus importante, et ils pourraient provoquer des dysfonctions cellulaires et synaptiques conduisant à la démence (pour revue voir (Walsh and Selkoe, 2007)).

#### 1.3.1.2. Topographie des dépôts amyloïdes

L'accumulation des dépôts amyloïdes suit une progression hiérarchisée décrite pour la première fois par Braak et Braak en 1991. Ces derniers décrivaient 3 stades d'atteintes cérébrales touchant en premier les aires temporales, orbito-frontales et occipitales (phase A), puis s'étendant au reste du lobe frontal et atteignant le lobe pariétal (phase B), avant de toucher l'ensemble du néocortex (phase C ; **Figure 4.C**, pour revue voir (Braak and Braak, 1991)).

Cette progression a par la suite été affinée par Thal et collaborateurs qui proposent 5 stades d'atteintes cérébrales. Le premier stade correspond à une accumulation de dépôts amyloïdes dans les lobes frontaux, temporaux, pariétaux et occipitaux (phase 1). Ensuite, ces derniers vont atteindre le lobe temporal médian (i.e., cortex entorhinal et sous-champ hippocampique correspondant à la corne d'Ammon 1 - CA1) et l'insula ; l'amygdale et le cortex cingulaire sont également impactés dans 33 à 50% des cas (phase 2). Les dépôts se propagent ensuite aux noyaux sous-corticaux (i.e., noyaux caudés, putamen, thalamus, hypothalamus ; phase 3), puis

aux noyaux du tronc cérébral (i.e., colliculi, substance noire ; phase 4), avant de toucher le pont et le cervelet dans la dernière phase de propagation (**Figure 4.D** ; *Thal et al., 2002*).



**Figure 4.** Pathologie amyloïde. **A.** Clivage enzymatique de la protéine transmembranaire APP ; **B.** Dépôts amyloïdes observés en microscopie après marquage immunohistochimique. **C.** Topographie des dépôts amyloïdes en trois stades versus **D.** cinq stades. *D'après (Braak and Braak, 1991; Duyckaerts et al., 2009; Knopman et al., 2021; Thal et al., 2002).*

Abréviations : APP, Amyloid Precursor Protein.

### 1.3.2. Pathologie Tau

#### 1.3.2.1. Protéine Tau

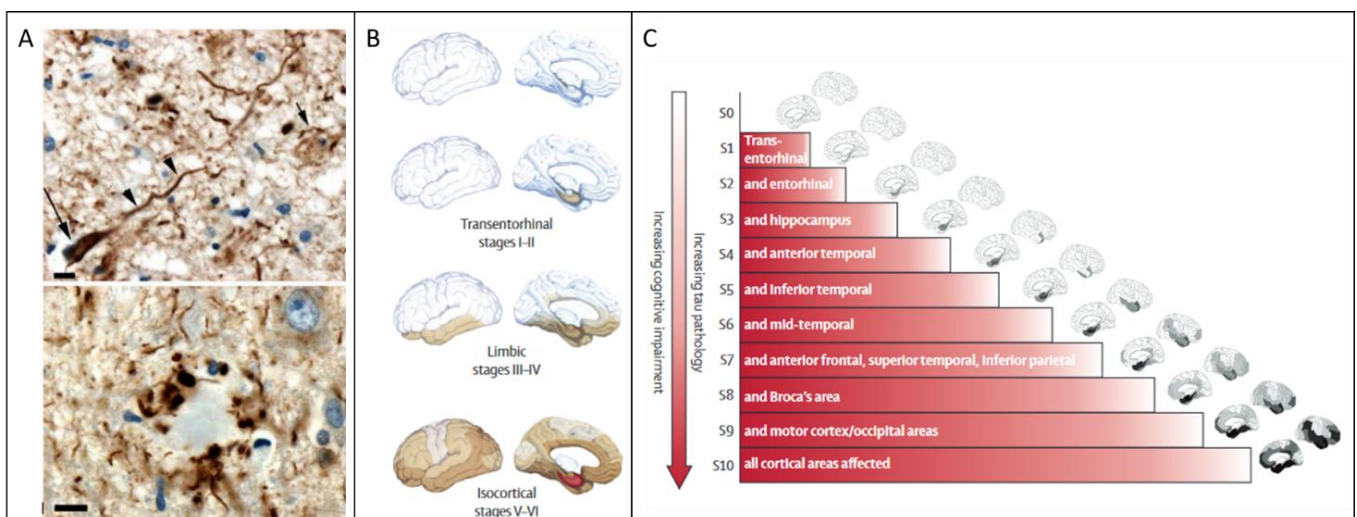
La protéine Tau (pour *tubule-associated unit*) fait partie des protéines MAP (pour *Microtubule-Associated Proteins*) associées aux microtubules. Son rôle physiologique principal est de

réguler leur assemblage et de les stabiliser, ce qui va influencer sur la croissance dendritique et le transport axonal. Ces derniers vont être impactés par les différents degrés de phosphorylation de la protéine Tau dont six isoformes sont aujourd'hui connues (*Billingsley and Kincaid, 1997*). En effet, dans des conditions pathologiques, la protéine Tau subit un niveau anormal de phosphorylation, ce qui va entraîner son détachement des microtubules et son agrégation en paires de filaments hélicoïdaux. Cette agrégation se produit dans différents endroits tels que la couronne des plaques neuritiques au niveau des axones, les dendrites avec les fibres tortueuses, et principalement le corps cellulaire des neurones avec les DNF (**Figure 5.A** ; pour revue voir (*Duyckaerts et al., 2009*)). Il est à noter que cette hyper-phosphorylation n'est pas spécifique de la MA puisqu'elle est également retrouvée dans d'autres tauopathies telles que la maladie de Pick, la dégénérescence cortico-basale ou encore la paralysie supranucléaire progressive (pour revue voir (*Murray et al., 2014*)).

#### 1.3.2.2. Topographie des dégénérescences neurofibrillaires

De nombreuses études neuropathologiques ont permis d'établir que les DNF ont une progression spatio-temporelle stéréotypée. Dès 1991, Braak et Braak ont décrit 6 stades de progression de ces DNF. Dans un premier temps, les lésions seraient présentes dans le cortex transentorhinal, le noyau basal de Meynert et le locus coeruleus (stade I), puis se propageraient dans le cortex entorhinal (stade II), l'hippocampe, le thalamus et l'amygdale (stade III). Aux stades IV et V, les DNF atteindraient ensuite le néocortex associatif, légèrement puis sévèrement, avant de toucher l'ensemble du néocortex au stade VI. Ces stades sont classiquement regroupés deux par deux pour constituer le *transentorhinal stage*, le *limbic stage* et l'*isocortical stage* (**Figure 5.B** ; (*Braak and Braak, 1991*)).

Cette progression a par la suite été affinée par Delacourte et collaborateurs qui proposent 10 stades d'atteintes cérébrales. Les DNF toucheraient en premier lieu le cortex transentorhinal (stade 1), puis le cortex entorhinal (stade 2) et l'hippocampe (stade 3). Ensuite, ils atteindraient le cortex temporal antérieur (stade 4), inférieur (stade 5), et moyen (stade 6), puis le cortex cingulaire et les aires polymodales d'association qui comprennent les régions temporales supérieures, pariétales inférieures et frontales antérieures (stade 7). Les aires unimodales comprenant l'aire de Broca seraient touchées au stade 8, tandis que les aires sensorielles et motrices primaires, comprenant le cortex moteur et les aires occipitales, ne seraient atteintes qu'au stade 9. Enfin, les DNF s'étendraient à l'ensemble du néocortex lors du dernier stade de propagation (stade 10). Il est à noter que les troubles cognitifs apparaîtraient entre les stades 3 et 6, tandis que la démence débuterait au stade 7 dans la majorité des cas. Les stades 1 et 2 seraient quant à eux asymptomatiques (**Figure 5.C ;** (Delacourte et al., 1999)).



**Figure 5.** Pathologie Tau. **A.** Dégénérescences neurofibrillaires (DNF) observés en microscopie après marquage immunohistochimique ; **B.** Topographie des DNF selon les 6 stades de Braak, et **C.** les 10 stades de Delacourte. D'après (Duyckaerts et al., 2009; Villemagne et al., 2015).

### **1.3.3. Pertes neuronales et synaptiques**

Les pertes neuronales toucheraient principalement le lobe temporal interne, avec une atteinte précoce du cortex entorhinal qui pourrait aller jusqu'à 90% de perte pour les cas les plus avancés (*Gómez-Isla et al., 1996*), ainsi que de l'hippocampe et notamment des sous-champs CA1 et CA3 (*Padurariu et al., 2012; West et al., 1994*). Le lobe temporal supérieur (*Gómez-Isla et al., 1997*), le gyrus supramarginal (*Grignon et al., 1998*) et le cortex cingulaire postérieur (*Brun and Englund, 2002*) seraient également impactés. L'origine de ces pertes neuronales reste controversée puisqu'elles sont fortement corrélées à la densité des DNF, mais pourraient également résulter de l'apoptose induite par la toxicité de l'A $\beta$  (pour revue voir (*Duyckaerts et al., 2009*)).

Parallèlement à ces pertes neuronales, les pertes synaptiques toucheraient, elles, fortement les régions frontales (*DeKosky and Scheff, 1990*), temporales (*Scheff and Price, 1993*) et hippocampiques, notamment dans le sous-champs CA1 et le gyrus denté (*Scheff et al., 1996; Scheff et al., 2007*). L'origine de ces pertes synaptiques reste également peu claire puisqu'elles ne sont pas toujours corrélées aux pertes neuronales (*DeKosky and Scheff, 1990*), et pourraient être influencées par la présence d'A $\beta$  soluble (*Pozueta et al., 2013; Selkoe, 2008*) et/ou l'intervention de la protéine Tau (*Falke et al., 2003; Jadhav et al., 2015*) ou de processus de neuro-inflammation (*Colom-Cadena et al., 2020*).

Les pertes neuronales et synaptiques sous-tendent l'atrophie cérébrale qui a longtemps été considérée comme la modification cérébrale principale associée à la MA, et qui est corrélée au phénotype clinique de la maladie (*Frisoni et al., 2007; Ossenkoppele et al., 2015a*).

## 1.4. Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

Les deux types de lésions associées à la MA sont discernables *in vivo* grâce à différents biomarqueurs en neuroimagerie et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) décrits ci-dessous. Certains de ces biomarqueurs sont dits spécifiques de la MA puisqu'ils permettent de détecter les lésions positives de la maladie (i.e., dépôts extracellulaires de peptide A $\beta$  et DNF intracellulaires) ; tandis que les biomarqueurs de neurodégénérescence (i.e., atrophie de la substance grise et hypométabolisme du glucose cérébral) ne sont pas spécifiques d'un processus neuropathologique particulier.

### 1.4.1. Biomarqueurs en neuroimagerie

#### 1.4.1.1. Dépôts amyloïdes cérébraux

La Tomographie par Émission de Positons (TEP) est une technique d'imagerie reposant sur l'injection de radiotraceurs émetteurs de positons. L'utilisation de radiotraceurs marqués au carbone 11 ou au Fluor 18 permet de mesurer la quantité et la répartition des dépôts amyloïdes cérébraux. Parmi les plus utilisés, il y a le  $^{11}\text{C}$ -*Pittsburgh Compound B (PiB)* et le  $^{18}\text{F}$ -*Florbetapen*,  $^{18}\text{F}$ -*Flutemetamol* et le  $^{18}\text{F}$ -*Florbetapir* (pour revue voir (*Villemagne, 2016*)). En pratique clinique, les images TEP sont interprétées visuellement afin de déterminer le statut amyloïde du patient, et chacun est alors catégorisé en tant que patient amyloïde positif (A $\beta$ +) ou amyloïde négatif (A $\beta$ -). En recherche, des méthodes quantitatives plus fines sont utilisées via des analyses voxel à voxel (i.e., *voxelwise*) sur l'ensemble du cerveau, ou via l'extraction de l'intensité du signal dans des régions d'intérêt permettant d'obtenir les valeurs de *Standardized Uptake Value ratio (SUVR)* ou de *Distribution Volume Ratio (DVR)*.

Chez les patients déments de type Alzheimer, conformément à la topographie des lésions visibles en neuropathologie, plusieurs études ont mis en évidence une fixation de ces radiotraceurs dans les cortex cingulaire, frontaux, temporaux, pariétaux, mais aussi en moins grande quantité dans le striatum, le lobe occipital et le thalamus (**Figure 7-droite** ; (Chételat et al., 2011; Edison et al., 2007; Grothe et al., 2017; Kemppainen et al., 2006; Klunk et al., 2004; La Joie et al., 2012; Rabinovici et al., 2007; Rabinovici et al., 2010; Rowe et al., 2007; Shin et al., 2008)).

Chez les patients au stade pré-déméntiel, à l'échelle du groupe, les dépôts amyloïdes sont en proportion moins importantes et intermédiaires entre ce qui est retrouvé chez des sujets âgés cognitivement sains et des patients déments (Devanand et al., 2010; Lopresti et al., 2005; Price et al., 2005; Rowe et al., 2010). En effet, environ 20 à 40% des sujets âgés de plus de 60 ans seraient considérés amyloïdes positifs (Jansen et al., 2015; Rodrigue et al., 2012), contre 60% des patients au stade pré-déméntiel (Jagust et al., 2010; Jansen et al., 2015; Koivunen et al., 2011; Okello et al., 2009), et près de 90% des patients diagnostiqués en clinique comme ayant une MA probable (Jack et al., 2009; Jagust et al., 2010; Ossenkoppele et al., 2015b; Rowe et al., 2010). Il est à noter que les patients au stade pré-déméntiel ayant un statut amyloïde positif semblent à plus grand risque de conversion vers la démence (Forsberg et al., 2008; Okello et al., 2009; Villemagne et al., 2008; Villemagne et al., 2011; Villemagne and Chételat, 2016; Wolk et al., 2009).

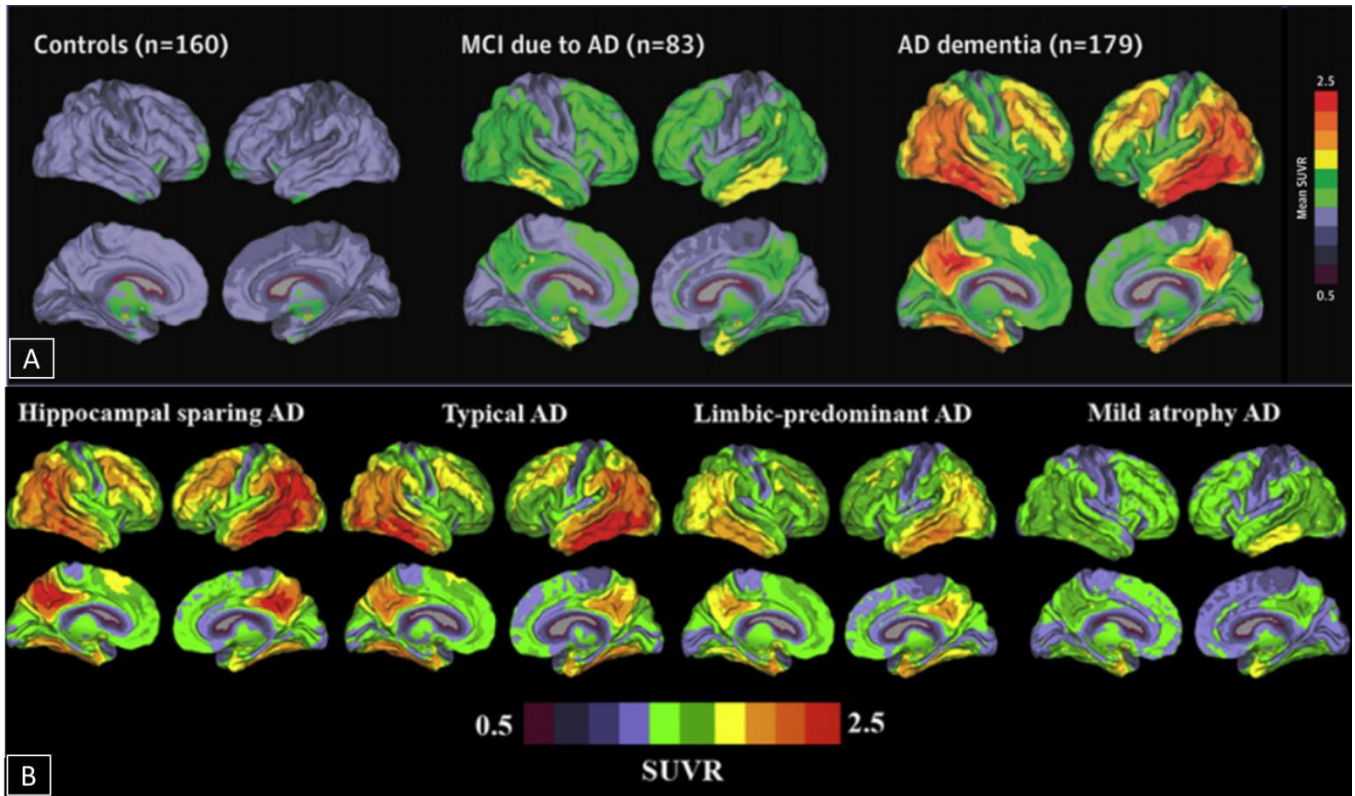
#### 1.4.1.2. Pathologie Tau

Très récemment, de nombreux radiotraceurs TEP ont été créés afin de mesurer *in vivo* la pathologie tau, qui était jusqu'ici détectable uniquement via des dosages dans le liquide

céphalo-rachidien (LCR avec t-tau et p-tau) ou en neuropathologie à l'autopsie. Deux générations de traceurs existent, la seconde ayant été mise au point afin d'améliorer la spécificité de leur marquage puisqu'ils présentent encore des fixations non-spécifiques, notamment dans les monoamine-oxydases (pour revues voir *(Saint-Aubert et al., 2017; Vermeiren et al., 2018)*). La première génération de ces radiotraceurs correspond au  $^{18}\text{F}$ -THK-5317,  $^{18}\text{F}$ -THK-5351,  $^{11}\text{C}$ -PBB3 et au  $^{18}\text{F}$ -Flortaucipir (ou T807, AV1451), tandis que la seconde génération correspond au  $^{18}\text{F}$ -MK-6240,  $^{18}\text{F}$ -RO-948,  $^{18}\text{F}$ -PI-2620,  $^{18}\text{F}$ -GTP1,  $^{18}\text{F}$ -PM-PBB3 et  $^{18}\text{F}$ -JNJ311 et  $^{18}\text{F}$ -JNJ-067 (*Chien et al., 2013; Declercq et al., 2017; Fodero-Tavoletti et al., 2011; Gobbi et al., 2017; Harada et al., 2016; Leuzy et al., 2019a; Lockhart et al., 2016; Okamura et al., 2013; Walji et al., 2016*).

Les premières études existantes révèlent une augmentation graduelle de la pathologie tau qui touche le lobe temporal médian, notamment le cortex entorhinal, l'hippocampe et le parahippocampe chez les sujets âgés cognitivement sains (*Hall et al., 2017; Lockhart et al., 2016; Ossenkoppele et al., 2016; Ossenkoppele et al., 2020; Schöll et al., 2016*), avant de s'étendre aux régions pariétales et au cortex orbito-frontal chez les patients aux stades pré-démenciels et démentiels (**Figure 6.A** ; *(Jack et al., 2018b; Lowe et al., 2018; Ossenkoppele et al., 2018; Schöll et al., 2016)*). Ces altérations sont corrélées non seulement à la neuropathologie, mais également aux mesures de tau dans le LCR (*Chhatwal et al., 2016; Gordon et al., 2016; Hall et al., 2017; La Joie et al., 2018; Leuzy et al., 2019b; Mattsson et al., 2018*). Il est à noter que la répartition présentée ci-dessus est applicable au phénotype clinique typique, mais que cette dernière va varier en termes de topographie des régions affectées et de progression spatio-temporelle dans le cas de phénotypes cliniques atypiques de MA, comme cela est visible dans la **Figure 6.B** (*Ossenkoppele et al., 2020*).





**Figure 6.** Profil de rétention du <sup>18</sup>F-Flortaucipir chez des sujets âgés cognitivement sains (Controls) et des patients au stades pré-démementiels (MCI due to AD) et démentiels (AD dementia) (A) ; ainsi que selon différents types de phénotype clinique de la maladie d'Alzheimer (B). D'après (Ossenkoppele et al., 2018; Ossenkoppele et al., 2020).

Abréviations : SUVR, Standardized Uptake Value ratio.

#### 1.4.1.3. Atrophie cérébrale de la substance grise

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) anatomique est une technique d'imagerie non invasive permettant de visualiser *in vivo* le volume et la densité de la substance grise, et donc de mesurer l'atrophie cérébrale vraisemblablement consécutive aux pertes neuronales et synaptiques précédemment décrites (pour revue voir (Murray et al., 2014)).

Chez les patients déments de type Alzheimer, les études menées en IRM anatomique ont mis en évidence la présence d'une atrophie du lobe temporal médian, notamment de l'hippocampe, pouvant aller de 20 à 52% comparés à des sujets âgés cognitivement sains

(Chételat and Baron, 2003). A l'image des DNF, cette atrophie cérébrale va ensuite s'étendre à l'amygdale, aux régions temporo-pariétales incluant le cortex cingulaire postérieur et le précuneus, avant de se généraliser plus tardivement aux aires primaires unimodales (Apostolova et al., 2007; Dickerson et al., 2009; Frisoni et al., 2009; La Joie et al., 2012) (**Figure 7-gauche** ; pour revues voir (Apostolova and Thompson, 2008; Pini et al., 2016)). L'atrophie hippocampique étant présente précocement dans la MA, elle a fait l'objet de nombreuses études, et apparaît comme un biomarqueur robuste de cette dernière (Apostolova et al., 2010; Chételat et al., 2008b; Frisoni et al., 2008; Rössler et al., 2002; Wang et al., 2006) (pour revue voir (Schröder and Pantel, 2016)). Le sous-champs CA1 serait le plus précocement atteint dans la maladie (La Joie et al., 2013; Perrotin et al., 2015a), puis l'atrophie s'étendrait aux autres sous-champs hippocampiques avec son avancée (pour revue voir (de Flores et al., 2015)).

Chez les patients aux stades pré-démenciels, en plus d'une atrophie hippocampique, une diminution du volume de substance grise est observée dans les régions temporo-pariétales et dans le cortex cingulaire postérieur (Chételat et al., 2002; Risacher et al., 2009; Whitwell et al., 2007). Ces modifications structurelles seraient d'autant plus marquées chez les patients convertissant vers une démence de type Alzheimer (Chételat et al., 2005; Karas et al., 2008; Risacher et al., 2009), et l'atrophie hippocampique serait la plus prédictive de cette conversion (Ferreira et al., 2011).

Lors du vieillissement normal, le pattern d'atrophie concernerait plutôt les régions frontales (Kalpouzos et al., 2009; Resnick et al., 2003), et dans une moindre mesure les régions temporo-pariétales et occipitales, avec une atteinte de l'hippocampe antérieur au niveau du subiculum (de Flores et al., 2015; Fjell et al., 2009; La Joie et al., 2010; Resnick et al., 2003).

#### 1.4.1.4. Hypométabolisme du glucose cérébral

La TEP permet également de visualiser *in vivo* le métabolisme du glucose cérébral au repos par l'utilisation du Fluoro-Deoxy-Glucose marqué au Fluor 18 (FDG).

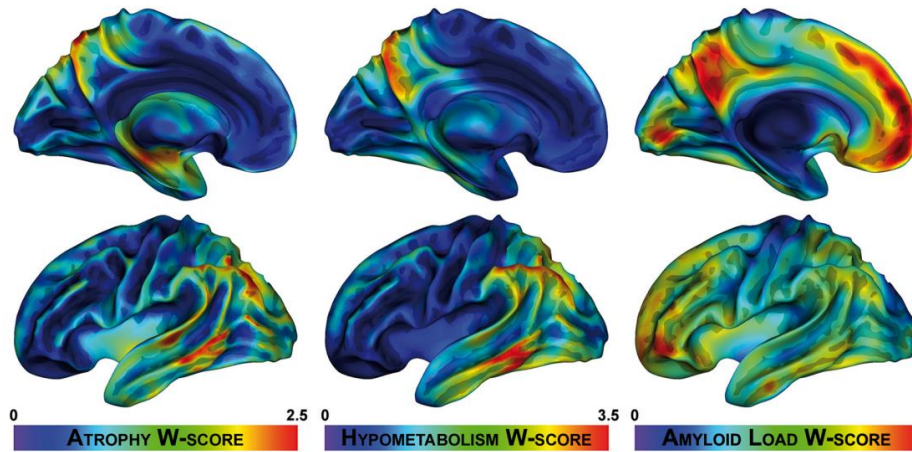
Chez les patients déments de type Alzheimer, les études menées en TEP-FDG ont mis en évidence un hypométabolisme du glucose dans les régions pariétales médianes et temporo-pariétales ; notamment dans le cortex cingulaire postérieur et le précuneus puis dans le cortex temporo-pariétal latéral (**Figure 7-centre** ; (Choo *et al.*, 2007; Chételat *et al.*, 2008a; Grothe *et al.*, 2016; Ishii *et al.*, 2005; La Joie *et al.*, 2012; Langbaum *et al.*, 2009; Minoshima *et al.*, 1997)).

Avec l'avancée dans la maladie, les altérations du métabolisme du glucose s'étendent ensuite aux régions frontales, tandis que les cortex sensorimoteur primaire et visuel restent relativement préservés (Alexander *et al.*, 2002; Choo *et al.*, 2007; Mielke *et al.*, 1994; Nestor *et al.*, 2003).

Chez les patients aux stades pré-démentiels, les altérations du cortex cingulaire postérieur et précuneus seraient les plus marquées, tandis que l'hypométabolisme temporo-pariétal serait un meilleur prédicteur de la conversion vers la démence de type Alzheimer (Chételat *et al.*, 2003; Grothe *et al.*, 2016; Langbaum *et al.*, 2009; Nestor *et al.*, 2003; Schroeter *et al.*, 2009).

L'atteinte du lobe frontal, plus tardive, serait également prédictive de la conversion vers la démence (Drzezga *et al.*, 2003; Fouquet *et al.*, 2009).

Lors du vieillissement normal, le pattern d'hypométabolisme du glucose concernerait plutôt les régions frontales, l'insula et le cortex cingulaire antérieur, et de façon moins consensuelle à travers les études les régions pariétales et temporales incluant l'hippocampe (Chételat *et al.*, 2013; Fjell and Walhovd, 2010; Kalpouzos *et al.*, 2009).



**Figure 7.** Profils d'atrophie (gauche), d'hypométabolisme (centre) et de répartition des dépôts amyloïdes (droite) cérébraux chez 20 patients déments de type Alzheimer comparés à un groupe de 34 sujets contrôles. D'après (La Joie et al., 2012).

#### 1.4.1. Biomarqueurs dans le Liquide Céphalo-Rachidien

Les biomarqueurs du LCR sont reconnus pour leur utilité diagnostique et de plus en plus utilisés en pratique clinique pour détecter la présence d'altérations cérébrales *in vivo* (Molinuevo et al., 2018; Shaw et al., 2018). Parmi eux, les plus couramment mesurés dans le cadre de la MA sont le peptide A $\beta$ 42 (ou A $\beta$ 40, ou ratio A $\beta$ 42/ A $\beta$ 40), la protéine tau totale (t-tau) et la protéine tau phosphorylée (p-tau) décrits ci-dessous (pour revues voir (Knopman et al., 2021; Scheltens et al., 2021)). La méthode la plus utilisée pour leur dosage dans le LCR après prélèvement par ponction lombaire correspond à la méthode ELISA double sandwich (pour *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) qui va utiliser des anticorps monoclonaux spécifiques des marqueurs d'intérêts. Afin de standardiser ces mesures entre les pays et laboratoires, les méthodes évoluent et celle-ci est progressivement remplacée par des méthodes de type Lumipluse© qui offrent des résultats plus fiables et reproductibles.

#### 1.4.1.1. Peptide A $\beta$

Dans le cadre de la MA, il existe une diminution du peptide A $\beta$ 42 associée à une captation de ce dernier par les dépôts amyloïdes cérébraux extracellulaires qui ne le laisse plus passer dans le LCR (Weller, 2001). De manière générale, cette diminution est corrélée à l'augmentation de la charge amyloïde mesurée en TEP-amyloïde (Fagan et al., 2006; Grimmer et al., 2009), bien que des discordances puissent être observées chez certains sujets puisque le seuil considéré pathologique pour le dosage LCR précède celui utilisé en TEP (Blennow and Zetterberg, 2015; Palmqvist et al., 2016). Elle est également associée à la quantité de dépôts amyloïdes cérébraux mesurés lors d'études neuropathologiques (Seppälä et al., 2012; Tapiola et al., 2009). Il a récemment été montré que le ratio A $\beta$ 42/ A $\beta$ 40 représentait un meilleur marqueur d'amyloïdose cérébrale que le peptide A $\beta$ 42 pris seul puisqu'il permet de prendre en compte la variabilité interindividuelle dans la production totale d' A $\beta$  (Hansson et al., 2007), et présente donc une sensibilité moindre aux pathologies non-Alzheimer et une meilleure concordance avec la TEP-amyloïde (Doecke et al., 2020; Hansson et al., 2019; Niemantsverdriet et al., 2017).

#### 1.4.1.2. Protéine tau

Dans le cadre de la classification AT(N) de Jack et collaborateurs (voir section 1.5.2.2), p-tau-181 est considéré comme un biomarqueur spécifique de la pathologie tau et corrélé à la charge tau mesuré en TEP (Chhatwal et al., 2016; Gordon et al., 2016), tandis que la t-tau représente un marqueur général de neurodégénérescence (Jack et al., 2018a). Les deux sont augmentés chez des patients MCI et déments de type Alzheimer (Mattsson et al., 2009), mais ne permettent pas de déterminer la sévérité de la maladie (Skillbäck et al., 2015). Ils sont tous

deux corrélés entre eux, mais seul p-tau-181 représente un biomarqueur spécifique de la MA (Skillbäck *et al.*, 2015). Récemment, p-tau-217 a été proposé comme un biomarqueur présentant une plus grande sensibilité à la MA que p-tau-181, mais ce dernier n'est pas encore disponible en clinique (Barthélemy *et al.*, 2020; Janelidze *et al.*, 2020).

## 1.5. Critères diagnostiques

### 1.5.1. Anciens critères diagnostiques cliniques

#### 1.5.1.1. Le stade démentiel - critères de maladie d'Alzheimer

Les critères diagnostiques cliniques de MA les plus couramment utilisés sont ceux ayant été établi en 1984 par le groupe de travail *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – the Alzheimer's Disease and related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) (McKhann *et al.*, 1984). Ces critères proposent trois degrés de certitude diagnostique : possible, probable et certain. Le diagnostic de *MA probable* se caractérise par la présence (1) d'une perte d'autonomie dans la vie quotidienne assimilée à un syndrome démentiel se déclarant entre 40 et 90 ans (le plus souvent passé 65 ans), (2) avec des déficits touchant au moins deux domaines cognitifs distincts, (3) une détérioration progressive des performances mnésiques/cognitives ; (4) le tout, en l'absence de toute autre pathologie cérébrale ou systémique pouvant expliquer les déficits observés. La présence d'une détérioration des fonctions cognitives telles que le langage (aphasie), les capacités motrices (apraxie), les capacités perceptives (agnosie), ainsi que des troubles comportementaux ou des antécédents familiaux de MA peuvent également venir étayer le diagnostic. Si le diagnostic de *MA possible* se focalise plus simplement sur la présence d'un déclin sévère et progressif d'une seule fonction cognitive en l'absence d'autres causes identifiables ; le diagnostic de *MA*

*certaine* est, quant à lui, impossible du vivant des patients. En effet, le diagnostic de certitude ne peut être établi que lorsqu'un trouble démentiel *ante-mortem* est présent, et que l'autopsie du patient met en évidence la présence de lésions neuropathologiques caractéristiques de la MA : les DNF et les plaques amyloïdes (voir la section **1.3** ; (Hyman et al., 2012; Khachaturian, 1985; Mirra et al., 1991; Montine et al., 2012; The National Institute on Aging, 1997).

#### Critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

La démence de type Alzheimer est également définie dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V-TR) en tant que cause possible du trouble neurocognitif majeur (Sachdev et al., 2014). Les critères cliniques diagnostiques qui y sont spécifiés sont très proches de ceux évoqués ci-dessus. En effet, une altération significative du fonctionnement social ou professionnel doit être observé, de même qu'un déclin progressif des performances cognitives ne pouvant être attribués à d'autres causes neurologiques, psychiatriques ou systémiques. Ce déclin doit être rapporté par le patient lui-même, un tiers ou le clinicien, et correspondre à au moins deux déficits cognitifs (dont la mémoire) mis en évidence lors d'une évaluation neuropsychologique ou clinique standardisée.

##### 1.5.1.2. *Le stade pré-déméntiel/prodromal - critères de Mild Cognitive Impairment*

Le concept de *Mild Cognitive Impairment* (MCI) ou troubles cognitifs légers a été proposé en 1988 par Reisberg et collaborateurs afin de caractériser les patients particulièrement à risque d'évoluer vers une démence de type Alzheimer (Reisberg et al., 1988). Dans les critères initiaux de Petersen, les patients dits MCI doivent présenter une plainte mnésique (corroborée par un

proche quand cela est possible) associée à des déficits mnésiques objectifs (selon les valeurs de références aux tests neuropsychologiques utilisés), et une relative préservation des autres domaines cognitifs. Ils doivent également avoir une autonomie préservée dans leur vie quotidienne et une absence de syndrome démentiel (*Petersen et al., 1999*). Ces critères ont par la suite été révisés et affinés plusieurs fois afin de mieux caractériser cette population qui reste très hétérogène (*Gauthier et al., 2006; Petersen et al., 2001; Petersen, 2004; Winblad et al., 2004*). A partir de 2004, les concepts de MCI amnésiques (aMCI, avec une atteinte préférentielle de la mémoire) et non amnésiques (naMCI, où l'atteinte touche des domaines cognitifs autre que la mémoire) sont introduits, et subdivisés selon le nombre de fonctions cognitives atteintes en MCI *single domain* (un seul domaine cognitif altéré) ou *multi-domain* (plus d'un domaine cognitif altéré). Cette classification est décrite dans la **Figure 8**, et introduit l'idée que chaque sous-type de MCI pourrait être en réalité associé à des étiologies différentes, et donc avoir une issue clinique propre (*Petersen, 2004*).

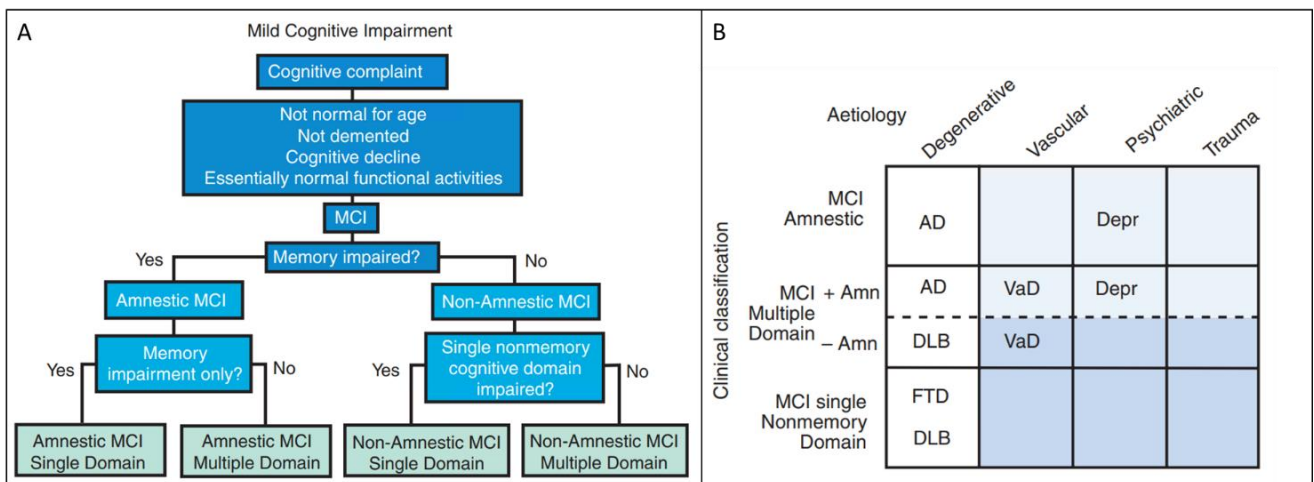
Chez les plus de 60 ans, la prévalence du MCI est estimée entre 5 et 25% selon les études, avec un ratio de deux aMCI pour un naMCI (*Busse et al., 2006; Lopez et al., 2003; Petersen et al., 2009; Petersen, 2016; Roberts et al., 2008*). De plus, le taux annuel de conversion de ces patients vers une MA varie de 5 à 20% (*Bruscoli and Lovestone, 2004; Langa and Levine, 2014; Mitchell and Shiri-Feshki, 2009; Petersen et al., 2009*). Parmi eux, les aMCI semblent plus à risque d'évoluer vers une démence de type Alzheimer que les naMCI, de même pour les *multiple domains* comparés au *single domains* (*Nordlund et al., 2010; Petersen et al., 2009; Ritchie and Tuokko, 2010*). Cette classification ne permet toutefois pas de connaître de façon certaine le devenir clinique de ces patients (pour revue voir (*Hughes et al., 2011*)). En effet, une part non négligeable des patients MCI restent cognitivement stables même après 10 ans



(Mitchell and Shiri-Feshki, 2009), ou présentent des troubles cognitifs temporaires qui disparaîtront lors du suivi (Ganguli et al., 2011; Koepsell and Monsell, 2012).

Critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

En 2013, la notion de troubles cognitifs légers a également été définie dans le DSM-V-TR en tant que troubles cognitifs se situant à la frontière entre le vieillissement normal et les troubles plus sévères associés à la démence (Sachdev et al., 2014). Les critères diagnostics qui y sont décrits sont très proches de ceux cités ci-dessus, et incluent notamment la notion de préservation de l'autonomie des patients et de la présence d'une plainte cognitive rapportée par l'individu lui-même, son proche ou son clinicien.



**Figure 8.** Critères de classification des patients MCI. (A) Organigramme de classification et (B) étiologie présumée des différents sous-types cliniques de MCI. D'après (Petersen, 2004).

Abréviations : AD, maladie d'Alzheimer probable ; Amn, Amnésique ; Depr, Dépression ; DLB, Démence à corps de Lewy ; FTD, Démence Fronto-Temporal ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; VaD, Démence vasculaire.

### 1.5.1.3. *Le stade préclinique - critères de Subjective Cognitive Decline*

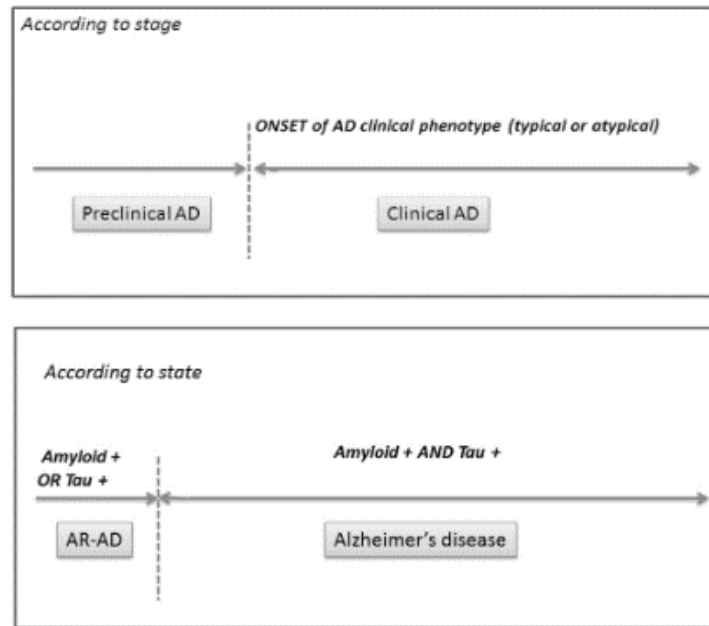
Plus récemment, le concept de *Subjective Cognitive Decline* (SCD) a été proposé par la *Subjective Cognitive Decline Initiative* (SCD-I) pour décrire le stade préclinique de la MA, aussi nommé stade de pré-MCI (*Jessen et al., 2014a*). Il se caractérise par le ressenti d'un déclin de ses capacités cognitives par rapport à des performances antérieures, en l'absence de déficits observables au niveau des tests neuropsychologiques une fois les performances ajustées pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation. Ce déclin subjectif ne doit pas être en relation avec un événement aigu, la prise de médicaments ou l'existence d'une pathologie psychiatrique ou neurologique. Le concept de SCD est décrit plus en détail dans la section **2.1.2**.

### 1.5.2. *Vers une définition biologique de la maladie d'Alzheimer*

Les critères diagnostiques cliniques précédemment cités se basent essentiellement sur l'évaluation clinique et neuropsychologique des patients, et ne permettent qu'un diagnostic tardif. En effet, l'apparition des déficits cognitifs est progressive et insidieuse, et n'est détectable que plusieurs décennies après le début de la pathologie (*Amieva et al., 2008; Bateman et al., 2012*). Ainsi, la sensibilité et la spécificité de ces critères est d'environ 80% et 70% respectivement (*Varma et al., 1999*). Dès les années 2000, les avancées et l'accessibilité grandissante des techniques de neuroimagerie et de biologie ont permis d'identifier des biomarqueurs *in-vivo* (voir section **1.4**) améliorant cette sensibilité et spécificité, et ce, notamment aux stades les plus précoces de la maladie (*Chételat et al., 2020; de Jager et al., 2010*). Plusieurs groupes de travail se sont donc mis en place pour intégrer ces biomarqueurs aux critères diagnostiques de la MA.

### 1.5.2.1. Critères du International Working Group

Dès 2007, les critères initiaux du NINCDS-ADRDA de 1984 ont été mis à jour par l'*International Working Group* (IWG) afin d'intégrer les biomarqueurs de la MA en recherche (Dubois et al., 2007). Ils reposent sur la présence d'un déficit progressif de la mémoire épisodique, et d'au moins l'un des biomarqueurs suivants : une atrophie du lobe temporal médian en IRM, un hypométabolisme temporo-pariétal en TEP, une augmentation de la rétention du traceur amyloïde en TEP, un dosage anormal de Tau (augmentation de t-tau ; p-tau) et/ou de l'A $\beta$ 42 (diminution) par dosage LCR, ou la présence d'une mutation génétique autosomique dominante (préséniline 1/2). Depuis, ces critères ont été révisés plusieurs fois afin de distinguer la démence de type Alzheimer qui correspond au phénotype clinique, de la « pathologie Alzheimer » qui est caractérisée uniquement par les changements biologiques (**Figure 9**). Ces révisions permettent également d'élargir les critères diagnostiques aux formes plus atypiques de la maladie en distinguant la MA typique, de la MA mixte (présentation clinique typique associée à une comorbidité) ou atypique (présentation clinique non-mnésique couplée à un biomarqueur anormal) (Dubois et al., 2010; Dubois et al., 2014). De plus, l'IWG a défini en 2016 le stade préclinique de la maladie par la présence d'une pathologie amyloïde et tau sans atteinte cognitive, tandis que les individus à risques sont définis par la présence de seulement l'une de ces deux pathologies (Dubois et al., 2016).



**Figure 9.** Proposition d'appellations selon la clinique ou les changements biologiques pour définir le stade préclinique de la maladie d'Alzheimer. *D'après (Dubois et al., 2016).*

Abréviations : AD, maladie d'Alzheimer probable.

#### 1.5.2.2. Critères du National Institute of Aging Alzheimer's Association

Parallèlement aux travaux de l'IWG, le *National Institute of Aging Alzheimer's Association* (NIA-AA) a publié différents articles définissant les différents stades cliniques de la MA : préclinique (*Sperling et al., 2011*), MCI (*Albert et al., 2011*) et démence (*McKhann et al., 2011*) dont les critères diagnostiques sont détaillés dans le **Tableau 1**. Ces critères intègrent les biomarqueurs de la pathologie amyloïde mesurée en TEP ou par dosage dans le LCR (diminution de l'A $\beta$ 42), ainsi que la neurodégénérescence avec la présence de Tau (augmentation de t-tau ou p-tau par dosage LCR-), d'un hypométabolisme du glucose temporo-pariétal et/ou d'une atrophie du lobe temporel médian et pariétal médian. Plus récemment, Jack et collaborateurs ont publié des recommandations à visée recherche établissant un système de classification AT(N) se basant sur la présence de trois

biomarqueurs : peptide A $\beta$  (A), protéine tau (T) et dégénérescence neuronale (N). Dans ces recommandations, toute personne ayant une pathologie amyloïde est considérée comme étant sur le continuum Alzheimer, et toutes celles présentant conjointement les pathologies amyloïdes et tau comme étant malades d'Alzheimer. Les personnes présentant une pathologie tau sans amyloïde sont à l'inverse considérées comme ayant une pathologie différente de la MA, et les symptômes cognitifs et biomarqueurs de neurodégénérescence ne sont utilisés que pour évaluer la sévérité des atteintes (**Figure 10** ; *Jack et al., 2018a*).

#### 1.5.2.3. *Remise en cause de la définition biologique de la maladie d'Alzheimer*

Bien que l'utilisation des biomarqueurs en neuroimagerie ait gagné en popularité en recherche pour renforcer le diagnostic de la MA, la définition biologique de la MA est toujours débattue dans la communauté scientifique et semble difficilement applicable en clinique (*Dubois et al., 2021; Jagust et al., 2019; Louie, 2019; McCleery et al., 2019*). Cette année, l'IWG l'a d'ailleurs remise en cause, et ce, notamment dans le cadre du diagnostic des personnes asymptomatiques (*Dubois et al., 2021*). En effet, chez ces personnes, les études actuelles ne montrent pas de lien clair avec le déclin cognitif et la conversion vers la démence (*Brookmeyer and Abdalla, 2018*). Les dernières recommandations suggèrent donc de combiner les biomarqueurs de la maladie au phénotype clinique, et de ne pas s'en affranchir totalement, afin de ne pas considérer les personnes à risque de MA comme malades d'Alzheimer (*Dubois et al., 2021*).

**Tableau 1.** Récapitulatif des critères diagnostiques de 2011 du NIA-AA. *Repris de la thèse de (Andre, 2019) ; d'après (Albert et al., 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011).*

<p><b>Stade préclinique de la maladie d'Alzheimer</b> « Preclinical AD »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stade 1</b> : Amyloïdose asymptomatique</li> <li>• <b>Stade 2</b> : Amyloïdose + Neurodégénérescence</li> <li>• <b>Stade 3</b> : Amyloïdose + Neurodégénérescence + Déclin Cognitif Subtil</li> </ul>
<p><b>MCI dû à la maladie d'Alzheimer</b> « MCI due to AD »</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Probabilité intermédiaire</b> : positivité à l'amyloïde et lésions neuronales non testées, ou positivité à l'amyloïde non testée mais lésions neuronales présentes.</li> <li>• <b>Probabilité élevée</b> : positivité à l'amyloïde et lésions neuronales</li> </ul>
<p><b>Démence de type Alzheimer</b> « Probable AD dementia »</p>	<p><b>Critères généraux de démence, et caractéristiques additionnelles décrites ci-dessous remplies :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Début insidieux</li> <li>• Evidence claire d'une dégradation</li> <li>• Déficits initiaux et principaux <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Profil amnésique : le plus commun.</li> <li>○ Présentations non amnésiques : langage, visuospatiale, exécutive.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Appuyé par :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un déclin cognitif documenté.</li> <li>• La présence de mutations génétiques causales de la MA (APP, PSEN1 ou 2).</li> </ul> <p><b>Certitude augmentée en cas de présence de neuropathologie caractéristique de la MA</b> (dépôts amyloïdes et lésions ou dégénérescence neuronale).</p>

**A**

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

**B**

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

**Figure 10.** Définitions des profils selon les biomarqueurs Amyloïde/Tau/Neurodégénérescence (A) et selon les stades d'atteintes cognitives (B). *D'après (Jack et al., 2018a).*

*Abréviations : A, Amyloïde ; AD, maladie d'Alzheimer ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; N, Neurodégénérescence ; T, Tau.*

**1. En résumé...**

- La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative incurable caractérisée dans sa forme typique par une atteinte mnésique prédominante (notamment de la mémoire épisodique), ainsi que par des altérations attentionnelles et exécutives, et la présence de troubles comportementaux et/ou psychiatriques.
- Cette pathologie est marquée par l'existence de différents types de lésions : des dépôts extracellulaires de peptide bêta-amyloïde, des dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires, ainsi que des pertes neuronales et synaptiques (i.e., pathologies amyloïde et tau, atrophie cérébrale, hypométabolisme du glucose cérébral). Ces altérations semblent survenir plusieurs années avant le début des symptômes cliniques.
- Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR correspondent à (1) une diminution des peptides A $\beta$ 42, A $\beta$ 40 et/ou du ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, ainsi qu'à (2) une augmentation de t-tau et/ou p-tau. En neuroimagerie, ils correspondent à (1) des dépôts amyloïdes corticaux, et à (2) une augmentation de la pathologie tau dans le lobe temporal médian (i.e., cortex entorhinal, hippocampe, parahippocampe) qui s'étend ensuite aux régions pariétales et au cortex orbito-frontal ; tandis que les biomarqueurs de neurodégénérescence non spécifiques de cette pathologie correspondent à (3) une atrophie cérébrale prédominante dans le lobe temporal médian qui s'étend par la suite aux régions temporo-pariétales, et à (4) un hypométabolisme du glucose cérébral dans les régions temporo-pariétales, notamment le cortex cingulaire postérieur et le précuneus.
- Les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer ont été régulièrement mis à jour depuis 1984 par l'IWG et le NIA-AA. Leurs dernières recommandations suggèrent de combiner les biomarqueurs de la maladie au phénotype clinique.





## 2. Le déclin cognitif subjectif dans le continuum clinique de la maladie d'Alzheimer

### 2.1. Cadre conceptuel du déclin cognitif subjectif

#### 2.1.1. Définition de la mesure du déclin cognitif subjectif

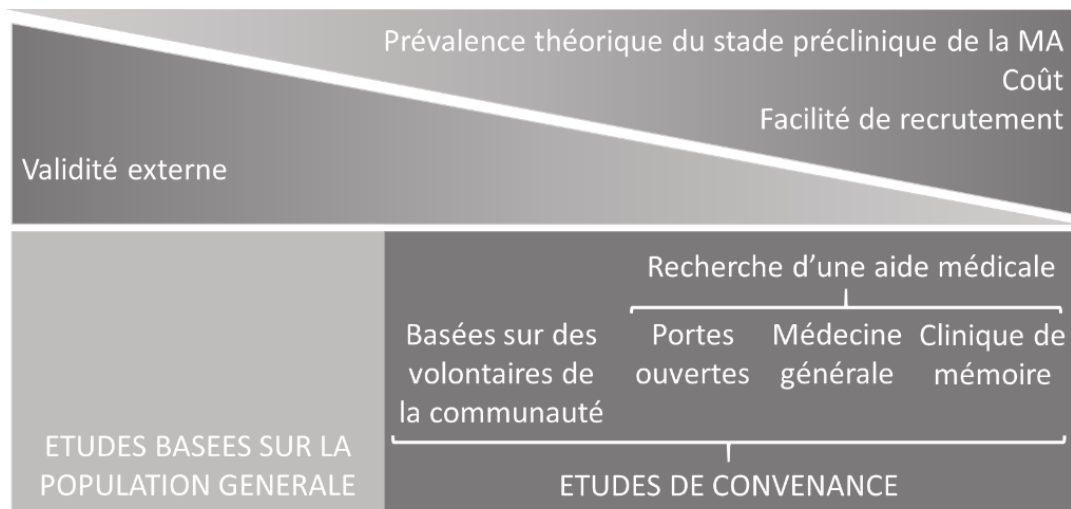
Le DCS, aussi conceptualisé en tant que plainte cognitive dans la littérature, fait référence au ressenti d'une détérioration de ses capacités cognitives par rapport à des performances antérieures (*Jessen et al., 2014a*). Considéré de manière isolée, il ne permet pas de caractériser spécifiquement les sujets aux prémices de la MA puisqu'il peut être associé à cette maladie, mais également à diverses étiologies telles que le vieillissement normal (*Ponds et al., 1997*), une mauvaise santé générale (*Comijs et al., 2002*), des troubles dépressifs ou anxieux (*Clarnette et al., 2001; Comijs et al., 2002; Paradise et al., 2011*), des troubles du sommeil (*Clarnette et al., 2001; Gamaldo et al., 2017; Kang et al., 2017*), ou encore à la prise de certains médicaments (pour revue voir (*Blackburn et al., 2014*)). La première étape consiste donc à évaluer si ce DCS est associé à des troubles cognitifs objectivables au niveau des tests neuropsychologiques, et si la prise de médicaments ou la présence de pathologies neurologiques ou psychiatriques peuvent l'expliquer. Lorsque le déclin ressenti ne semble pas lié à ces éléments, et qu'aucun déficit n'est décelé, on fait référence au stade précédemment décrit de *Subjective Cognitive Decline* (SCD ; (*Jessen et al., 2014a*)) ; tandis que lorsque des déficits cognitifs caractéristiques du stade de MCI sont détectés, le DCS est considéré comme faisant partie du tableau clinique le définissant (*Albert et al., 2011; Dubois et al., 2007; Petersen, 2004*) (voir la section **1.5.1**).

### 2.1.2. Le groupe clinique *Subjective Cognitive Decline*

#### 2.1.2.1. Concept

Le concept de SCD a été introduit pour la première fois par Reisberg et collaborateurs au début des années 1980, et considéré quelques années plus tard comme correspondant aux prémices du stade de MCI (*Reisberg et al., 1982; Reisberg, 1986*). Ce n'est toutefois qu'à partir des années 2000, soit plusieurs décennies plus tard, qu'un intérêt grandissant lui a été porté. Aucune terminologie ou méthodologie commune n'existait alors, et la nomenclature utilisée pour le caractériser était très variée. Les études parlaient de DCS/déclin mnésique subjectif, mais aussi de plainte cognitive/mnésique (subjective), de préoccupations (subjectives) concernant la mémoire, de troubles cognitifs/mnésiques subjectifs, et de perte/détérioration subjective de mémoire (pour revue voir (*Rabin et al., 2017*)). De la même manière, la définition même de la présence d'un DCS variaient selon les études, que ce soit en termes de mesures utilisées, de seuils appliqués, de mode d'administration (pour revue voir (*Abdulrab and Heun, 2008*)), ou encore en termes de type de recrutement des patients SCD qui peuvent être recrutés soit après une consultation auprès d'un professionnel de santé (i.e., SCD-cliniques), soit chez des volontaires de la communauté (i.e., SCD-communautés), soit dans la population générale (**Figure 11** ; pour revues voir (*Archer et al., 2015; Rodríguez-Gómez et al., 2015*)). Un effort international a donc été mené afin de définir le stade SCD dans le cadre de la MA, et d'établir une terminologie commune et un cadre conceptuel à ce dernier. Le groupe de travail nommé SCD-I a ainsi défini le stade SCD comme le stade préclinique de la maladie pendant lequel le patient ressent un déclin de ses capacités cognitives (i.e., DCS) bien que les déficits cognitifs n'atteignent pas encore les critères propres au stade de MCI (*Jessen et al., 2014a*). Des déficits cognitifs subtils existeraient et seraient masqués par la présence de mécanismes

de compensation, restant de ce fait sous le seuil de détection des tests neuropsychologiques une fois les performances ajustées pour l'âge, le sexe et le niveau d'éducation (**Figure 12** ; *Jessen et al., 2014a*). La discordance observée entre le ressenti subjectif des patients SCD et les performances cognitives mesurées peut, dans ce cas, refléter le manque de sensibilité de ces tests, et/ou être assimilée à une surestimation de ses déficits (*Lehrner et al., 2015*) ; certains nomment ce phénomène l'hypergnosie (*Cacciamani et al., 2021; Vannini et al., 2017a*).



**Figure 11.** Diagramme des différents types de recrutement des patients SCD dans le cadre de la recherche sur la maladie d'Alzheimer (MA). D'après (*Rodríguez-Gómez et al., 2015*).

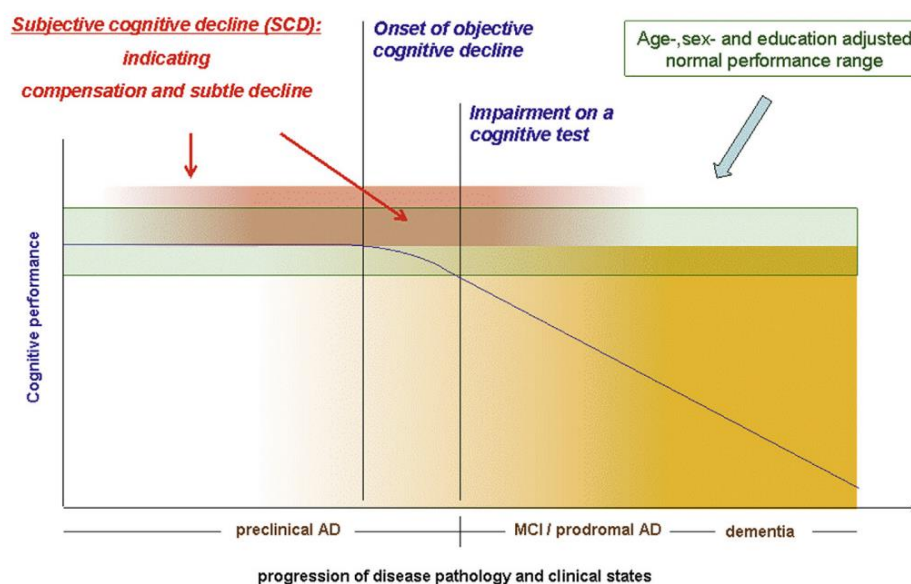
Chez les sujets âgés cognitivement sains, la présence d'un DCS peut avoir des origines variées et n'est pas un critère diagnostique suffisant à lui seul. Le groupe SCD-I a donc établi une liste de facteurs confondants, appelés critères SCD-plus, qui augmenteraient le risque d'être au stade préclinique de la MA chez ces patients SCD (*Jessen et al., 2014a; Molinuevo et al., 2017*).

Ces critères incluent :

- La présence d'un déclin mnésique subjectif indépendamment des autres domaines cognitifs,

- Une apparition du déclin subjectif dans les 5 dernières années,
- Une apparition du déclin subjectif après l'âge de 60 ans,
- Une inquiétude associée à la présence de ce déclin subjectif,
- Le sentiment d'avoir des performances dégradées par rapport à ceux du même âge.

Le groupe SCD-I conseille également de s'intéresser à la présence d'une confirmation du déclin cognitif par un proche du patient, l'APOE4 ou encore à la présence de biomarqueurs de la MA lorsque ces données sont disponibles. En plus de ces critères originaux, deux critères additionnels ont récemment été proposés : la persistance du déclin subjectif dans le temps, et la consultation d'un professionnel de santé (Jessen et al., 2020). Pris indépendamment, chacun de ces critères SCD-plus augmenterait le risque de futur déclin cognitif et/ou le risque de se trouver dans le continuum clinique de la MA (voir section 2.2.2) ; leur cooccurrence l'augmentant d'autant plus (Fernández-Blázquez et al., 2016; Mazzeo et al., 2020; Sánchez-Benavides et al., 2018; Ávila-Villanueva et al., 2018).



**Figure 12.** Modèle d'évolution des déclin cognitifs objectif et subjectif selon l'avancée dans le continuum clinique de la maladie d'Alzheimer. D'après (Jessen et al., 2014a).

**Abréviations :** AD, Maladie d'Alzheimer probable ; MCI, Mild Cognitive Impairment.

#### 2.1.2.2. Prévalence dans la population âgée

De nombreuses personnes âgées indiquent ressentir un changement de leurs performances cognitives avec l'âge lorsqu'on leur pose la question. Une étude menée en 2020 a ainsi évalué la prévalence du DCS à 33% après harmonisation qualitative et quantitative des techniques utilisées à travers les 16 cohortes des 15 pays membres de la *Cohort Studies of Memory in an International Consortium* (COSMIC ; (Röhr et al., 2020)). Cette prévalence est toutefois très variable d'une étude à l'autre, puisque certains articles suggèrent qu'elle varie en général de 18.9% à 57.5% (Blazer et al., 1997; Dik et al., 2001; Gagnon et al., 1994; Jessen et al., 2010; Jonker et al., 1996; Minett et al., 2008; O'Connor et al., 1990; Tobiansky et al., 1995; van Oijen et al., 2007), tandis que d'autres présentent des prévalences beaucoup plus élevées pouvant aller jusqu'à 80% des personnes de plus de 70 ans (Krell-Roesch et al., 2015; Slavin et al., 2010; van Harten et al., 2018) (**Tableau 2**). Aujourd'hui, le DCS semble donc toucher une proportion non négligeable des personnes âgées dans la population générale mondiale (pour revue voir (Jonker et al., 2000)), et on estime qu'environ 60% des patients SCD convertiront vers les stades de MCI ou de démence sur une période de 15 ans, ce qui rend son étude d'autant plus pertinente (Prichep et al., 2006; Reisberg, 1986; Reisberg and Gauthier, 2008).

**Tableau 2.** Récapitulatif des prévalences du déclin cognitif subjectif retrouvées en littérature.

Age (ans)	Reference	Cohorte d'étude	Nombre sujets	Prévalence (%)	Année publication
≥50	(Minett et al., 2008)	HSPE	114	21%	2008
≥55	(van Oijen et al., 2007)	Rotterdam	6927	18.9%	1990-1993*
55-85	(Dik et al., 2001)	LASA	1168	25.5%	2001
≥65	(Gagnon et al., 1994)	PAQUID	2726	33.5%	1994
≥65	(Tobiansky et al., 1995)	GOS	705	25.0%	1995
≥65	(Blazer et al., 1997)	EPESE	3079	56.0%	1997
65-84	(Jonker et al., 1996)	AMSTEL	2537	22.1%	1996
70-90	(Slavin et al., 2010)	SydneyMAS	827	65%	2010
≥70	(Krell-Roesch et al., 2015)	Arizona APOE	53	86.8%	2015
≥70	(van Harten et al., 2018)	MCSA	1167	73.8%	2018
≥75	(O'Connor et al., 1990)	HHP	384	37.0%	1990
≥75	(Jessen et al., 2010)	AgeCoDe	2415	57.5%	2010
≥60	(Röhr et al., 2020)	ActiveAgeing	278	28.0%	2009*
≥60	Estimation standardisée pour l'âge et le sexe après harmonisation quantitative et qualitative au sein de l'étude COSMIC	KLOSCAS	6430	63.7%	2009-2012
≥60		LRGS-TUA	2131	51.2%	2012-2013
≥60		SLASII	2585	12.2%	2003*
≥60		ZARADEMP	4415	44.7%	1994*
60-83		MAAS	500	65.3%	1993*
≥64		CFAS	12457	17.0%	1989-1991*
≥64		EAS	2154	15.8%	1993*
≥65		EPIDEMCA	1867	50.5%	2011-2012*
≥65		ESPRIT	2190	18.2%	1999-2001*
≥65		MoVIES	1276	35.8%	1987-1989*
≥65		SGS	2618	18.5%	2011*
68-74		PATH	1965	9.0%	2001*
70-75		Invece.Ab	1280	14.6%	2010*
≥70		SydneyMAS	1037	42.8%	2005-2007*
≥75		LEILA75+	1045	12.9%	1997*

\*Année de début d'acquisition des données au lieu de l'année de publication de l'article ; Gris : informations extraites de la revue (Jonker et al., 2000). *Abréviations* : ActiveAgeing, Atma Jaya Cognitive & Aging Research ; AgeCoDe, German Study on Aging, Cognition and Dementia ; AMSTEL, Amsterdam Study of the Elderly ; Arizona APOE, Arizona apolipoprotein E ; CFAS, Cognitive Function & Ageing Studies ; EAS, Einstein Aging Study ; EPESE, Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly ; EPIDEMCA, Epidemiology of Dementia in Central Africa ; ESPRIT, Etude Santé Psychologique et Traitement ; GOS, Gospel Oak Study ; HHP, Honolulu Heart Program ; HSPE, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo ; Invece.Ab, Invecchiamento Cerebrale in Abbiategrosso ; KLOSCAS, Korean Longitudinal Study on Cognitive Aging and Dementia ; LASA, Longitudinal Aging Study Amsterdam ; LEILA75+, Leipzig Longitudinal Study of the Aged ; LRGS-TUA, Long-term Research Grant Scheme - Towards Useful Aging ; MAAS, Maastricht Aging Study ; MoVIES, Monongahela Valley Independent Elders Survey ; MCSA, Mayo Clinic Study of Aging ; PAQUID, Personnes Agées Quid ; PATH, Personality and Total Health Through Life Project ; SGS, Sasaguri Genkimon Study ; SLASII, Singapore Longitudinal Ageing Studies II ; SydneyMAS, Sydney Memory and Ageing Study ; ZARADEMP, Zaragoza Dementia Depression Project.

### 2.1.2.3. Instruments de mesure et d'évaluation

Comme évoquées précédemment, les mesures du DCS sont très variables selon les études, et aucun seuil n'existe aujourd'hui pour déterminer la positivité au SCD sur celles existantes (pour revues voir (*Abdulrab and Heun, 2008; Rabin et al., 2017*)). Rabin et collaborateurs ont mis en évidence un total de 34 mesures différentes utilisées au sein des 19 cohortes affiliées au groupe de travail international SCD-I ; la plupart leur étant spécifique (pour revue voir (*Rabin et al., 2015*)). Ces dernières sont détaillées dans le **Tableau 3**. Les mesures existantes peuvent être actuellement recueillies via des entretiens semi-structurés guidés par un clinicien et effectués sur place ou par téléphone, ou en totale autonomie via le remplissage d'un auto-questionnaire. Parmi elles, deux grands types d'évaluations sont en général utilisées :

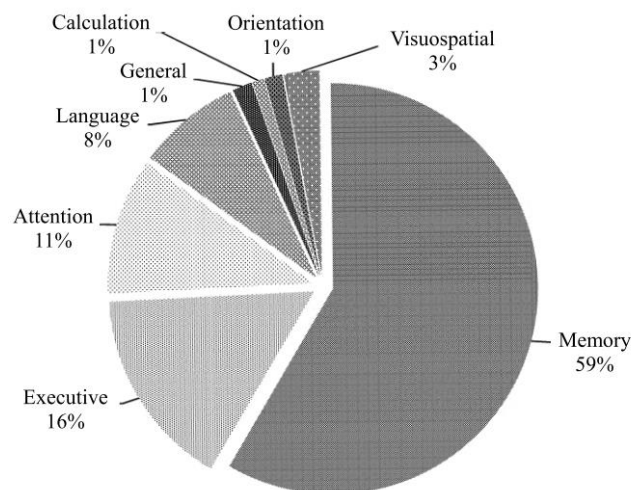
- Certaines mesures ne sont constituées que de simples questions telles que « Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien que celle d'autres personnes de votre âge ? », ou encore « Avez-vous l'impression que votre mémoire décline ? ». En général, les personnes peuvent alors répondre « oui » ou « non », et cela déterminera s'ils présentent un déclin mnésique subjectif. C'est le cas de la mesure utilisée dans la cohorte AIBL (*Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle*) par exemple (*Ellis et al., 2009*). Cette catégorisation présente l'avantage d'être concise et rapide, mais elle reste réductrice puisqu'elle ne considère ni l'intensité, ni l'impact, ni même la nature de ce déclin subjectif. Afin d'améliorer la sensibilité de ces questions, certaines études ont donc utilisé des options de réponses plus large intégrant par exemple la notion d'inquiétude associée à ce déclin subjectif, comme par exemple dans la cohorte AgeCoDe (*Jessen et al., 2007*). Il est à noter que ces types de questions peuvent être extraites de questionnaires



initialement prévus pour évaluer d'autres aspects, c'est par exemple le cas dans la cohorte EAS (*Einstein Aging Study*) avec la *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Sheikh and Yesavage, 1986; Yesavage et al., 1982).

- D'autres mesures correspondant à des auto-questionnaires semblent plus couramment utilisées. Dans ce cas, les personnes doivent répondre seules à un nombre variable d'items, et suivant une échelle de Likert allant en général de 3 à 9 points. Ce type d'autoévaluation permet non seulement de déterminer l'intensité du DCS, mais aussi d'obtenir des informations supplémentaires concernant le type de déclin subjectif et/ou sa fréquence. Il est à noter que ces autoévaluations sont également très variables selon les études puisqu'elles ne sont pas basées sur les mêmes échelles, et n'évoquent pas systématiquement la même période de vie. Parmi elles, on retrouve des questionnaires comparant les performances actuelles à celles de la jeunesse (MAC-Q et Blessed ; respectivement (Crook et al., 1992; Mielke et al., 2012) ou comparées à des périodes allant d'il y a 20 ans à il y a 2 ans (MAC-Q, ECog, MFQ, IQCODE, SMDS, CCI et SCCS ; respectivement (Crook et al., 1992; Farias et al., 2008; Gilewski et al., 1990; Jorm, 1994; Jorm et al., 2001; Saykin et al., 2006; Snitz et al., 2008)) ; tandis que d'autres vont évaluer la fréquence et/ou l'intensité des troubles ressentis sur des périodes allant de l'année passée à la semaine dernière (SCF, CFQ, SCQ, BRIEF-A et MMQ ; respectivement (Aalten et al., 2014; Broadbent et al., 1982; Mahieux et al., 2009; Roth and Gioia, 2005; Troyer and Rich, 2002)), ou encore évaluant les troubles ressenti actuellement (STDA, CAPM, MIA, MFE, CDS-Q, CERAD, MATS et ADL ; respectivement (Amariglio et al., 2012; Chau et al., 2007; Dixon et al., 1988; Lozoya-Delgado et al., 2012; McNair and Kahn, 1983; Morris et al., 1989; Rabin et al., 2007; Saykin, 1992)).

Cette revue a également permis de mettre en évidence que ces mesures évaluent différents types de déclin subjectif, mais que les items semblent majoritairement concerner la mémoire, puis les fonctions exécutives, l'attention et le langage ; les autres fonctions cognitives n'étant que minoritaires (**Figure 13** ; (Rabin et al., 2015)). Des considérations pratiques telles que la disponibilité et la brièveté des mesures ont amené la majorité des études actuelles à se focaliser sur l'impact du déclin mnésique subjectif, parfois au détriment de l'étude et de la compréhension d'autres types de déclin subjectif (Jessen et al., 2014a; Jessen et al., 2020). Toutefois, de plus en plus d'études s'intéressent à ces derniers (La Joie et al., 2016; Miebach et al., 2019; Valech et al., 2018). Il est également à noter que certaines études utilisent un score composite de DCS qui va combiner plusieurs mesures afin d'obtenir une vision d'ensemble du déclin subjectif (Aghjayan et al., 2017; Amariglio et al., 2012; Buckley et al., 2017; Saykin et al., 2006).



**Figure 13.** Représentation graphique du pourcentage d'items selon le type de mesures du déclin cognitif subjectif utilisées dans les cohortes SCD-I. D'après (Rabin et al., 2015).

**Tableau 3.** Descriptif des mesures évaluant le déclin cognitif subjectif au sein des 19 cohortes appartenant au groupe de travail SCD-I. *D'après (Rabin et al., 2015).*

Type d'évaluation (nombre d'items*)	Cadre temporel	Acronyme Questionnaire	Type de réponse
Entretien en personne (2)	Non spécifié ; Actuel	AgeCoDe question mémoire	Oui/Non/Ne sait pas ; 3 points – « non » à « oui et cela m'inquiète », « ne sais pas » ou « non applicable »
Entretien en personne (4)	Actuel	LEILA 75+ questions	4 points – « Pas de problèmes » à « Toujours » et « Ne sait pas » ; 4 points – « Pas du tout » à « Fortement » et « Ne sait pas » ou « non applicable » ; Réponse libre (âge) et « non applicable »
Entretien en personne (4)	Comparé à il y a 10 ans	SMDS	3 points – « non » à « oui, bien pire »
Entretien téléphonique (1)	Actuel	AIBL Screen	Oui/Non
Entretien téléphonique (13)	Actuel	MATS	Oui/Non/Ne sait pas ; Identique/Pire/Ne sait pas ; Réponse libre (âge d'apparition)
Entretien téléphonique (1)	Actuel	SCD-SID	Oui/Non
Autoévaluation (18)	Comparé à « jamais auparavant »	SMSR	9 points – « pire qu'avant » à « meilleur qu'avant »
Autoévaluation (5)	Comparé à leur jeunesse	Blessed	Oui/Non/Ne sait pas ; 4 points – « Meilleur que lorsque j'étais jeune » à « Définitivement pire »
Autoévaluation (6)	Comparé à la primaire et au collège	MAC-Q (a)	5 points – « Bien meilleur maintenant » à « Bien moins bon maintenant »
Autoévaluation (49-50)	Actuel ; Comparé à il y a 1/5/10/20 ans ; Comparé à l'âge de 18 ans	MFQ	7 points – « Problèmes majeurs » à « Pas de problèmes » ; 7 points – « Toujours » à « Jamais » ; 7 points – « Très faible » à « Très bien » ; 7 points – « Très sérieux » à « pas sérieux » ; 7 points – « Bien pire » à « Bien meilleur »
Autoévaluation (27)	Comparé à il y a 1/2/5/10/20 ans et certains non spécifiés	SCCS	Oui/Non ; 4 points – « Excellent » à « Faible » ; 2 points – « soudainement/graduellement » et « Autre » ; 3 points – « Meilleur » à « Identique » et « Jamais effectué cette activité » ; Réponse libre (âge)
Autoévaluation (56)	Comparé à il y a 1/2/5/10/20 ans et certains non spécifiés	VMAC Cognitive complaint questionnaire	Oui/Non/Préfère ne pas répondre ; 3 points – « Jamais » à « Toujours » ; 3 points – « Pas de problèmes » à « Problèmes majeurs »
Autoévaluation (40)	Comparé à il y a 10 ans	Ecog-Self	Oui/Non ; 4 points – « Meilleur ou non changé » à « toujours pire » ou « Ne sait pas »
Autoévaluation (15)	Comparé à il y a 10 ans	IQCODE Short	5 points – « Bien meilleur » à « Bien pire »
Autoévaluation (16)	Non spécifié ; comparé à il y a 5 ans	Sydney-SCQ Wave 1	Oui/Non/Ne sait pas ; 4 points – « Non, moins difficile » à « Oui, bien plus difficile » et « non applicable »

Type d'évaluation (nombre d'items*)	Cadre temporel	Acronyme Questionnaire	Type de réponse
Autoévaluation (6)	Non spécifié ; L'année passée ; Comparé à il y a 1/10 ans	Einstein HSA	Oui/Non/Ne sait pas ; 4 points – « Fréquemment » à « Jamais » ; 3 points – « Très souvent » à « Identique » ; réponse libre (pourcentage)
Autoévaluation (45)	Comparé à il y a 5 ans	ADL Abbrev	7 points – « Bien meilleur » à « Bien pire »
Autoévaluation (20)	Comparé à il y a 5 ans	CCI	5 points – « Pas de changement » à « Bien pire »
Autoévaluation (6)	Comparé à il y a 5 ans	MAC-Q (b)	5 points – « Bien meilleur maintenant » à « Bien moins bon maintenant »
Autoévaluation (26)	Comparé à il y a 2 ans et Actuel	SCD-Q : Part 1 MyCog	Oui/Non
Autoévaluation (2)	L'année passée	SCF	7 points – « Très forte amélioration » à « très forte baisse »
Autoévaluation (14)	L'année passée	SCQ	4 points – « Identique » à « Bien pire » ; 4 points – « non » à « la plupart du temps » ; 4 points – « non » à « définitivement » ; 4 points – « non » à « en grande partie »
Autoévaluation (17)	Les 6 derniers mois	CFQ	5 points – « Jamais » à « Très souvent »
Autoévaluation (36)	Le mois passé	BRIEF-A	3 points – « Jamais » à « Souvent »
Autoévaluation (32)	Les 2 semaines passées	MMQ	5 points – « Totalemment d'accord » à « Totalemment en désaccord » ; 5 points – « Toujours » à « Jamais »
Autoévaluation (4)	La semaine passée	GDS Long	Oui/Non
Autoévaluation (1)	La semaine passée	GDS Short	Oui/Non
Autoévaluation (33)	Actuel	ADL	7 points – de « supérieur à la moyenne » à « handicap sévère », et « non applicable »
Autoévaluation (13)	Actuel	CAPM-C	4 points – « Totalemment en désaccord » à « Totalemment d'accord »
Autoévaluation (33)	Actuel	CDS-Q	5 points – « Jamais » à « Vraiment souvent »
Autoévaluation (22)	Actuel	CERAD-Self	Oui/Non/Ne sait pas ; 4 points – « il y a moins de 6 mois » à « il y a plus de 2 ans » ; 3 points – « Très graduellement » à « soudainement » et « Autre » ; 3 points - « s'est aggravé progressivement » à « a empiré puis s'est stabilisé » et « Autre » ou « Ne sait pas »
Autoévaluation (29)	Actuel	MFE-30	5 points – « Jamais ou presque jamais » à « toujours ou presque toujours »
Autoévaluation (35)	Actuel	MIA	5 points – « Totalemment en désaccord » à « Totalemment d'accord »
Autoévaluation (7)	Actuel	STDA	Oui/Non

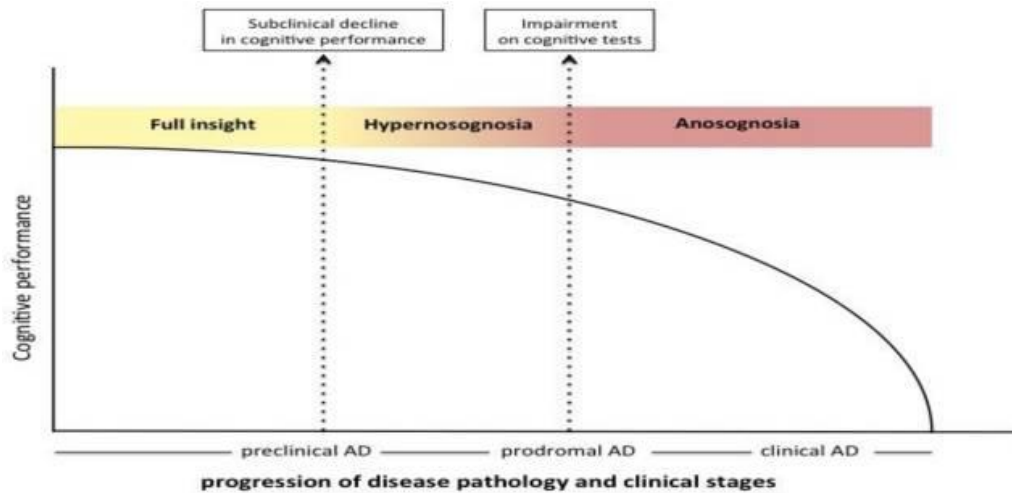
\*Items jugés pertinents et relatifs à la perception subjective de ses propres capacités, d'après l'étude de (Rabin et al., 2015) ;  
Gris : Mesures utilisées dans au moins deux cohortes différentes. *Abréviations* : ADL, Activities of Daily Living Rating Scale  
Self-Version ; AgeCoDe, German Study on Aging, Cognition and Dementia ; AIBL, Australian Imaging, Biomarkers and  
Lifestyle ; BRIEF-A, Behavioral Rating Inventory of Executive Function-Adult Version ; CAPM-C, Comprehensive Assessment  
of Prospective Memory-Section C ; CCI, Cognitive Change Index ; CDS-Q, Cognitive Difficulties Scale ; CERAD-Self, Consortium

to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Self Version ; CFQ, Cognitive Failures Questionnaire ; Ecog-Self, Everyday Cognition-Subject/Self-Report ; HSA, Albert Einstein Health Self-Assessment ; GDS, Geriatric Depression Scale ; IQCODE Short, Short Form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly ; LEILA 75+ questions, Leipzig Longitudinal Study of the Aged Questionnaire ; MAC-Q, Memory Complaint Questionnaire ; MATS, Memory and Aging Telephone Screen ; MFE-30, Memory Failures Everyday ; MFQ, Memory Functioning Questionnaire ; MIA, Metamemory in Adulthood Questionnaire ; MMQ, Multifactorial Memory Questionnaire ; SCCS, Subjective Cognitive Complaint Scale ; SCD-Q : Part 1 MyCog, Subjective Cognitive Decline Questionnaire: Part 1 My Cognition ; SCD-SID, Subjective Cognitive Decline Self-Identification Item ; SCF, Subjective Cognitive Functioning ; SCQ, Self-Evaluation of Cognition Questionnaire ; SMDS, Subjective Memory Decline Scale ; SMSR, Square Memory Self-Rating ; STDA, Subjective Memory Decline Scale ; VMAC, Vanderbilt Memory and Alzheimer's Center Cognitive Complaint Questionnaire.

### **2.1.3. La perte de conscience des troubles ou anosognosie**

#### **2.1.3.1. Concept**

Le concept de perte de conscience des troubles ou d'anosognosie est apparu pour la première fois pour désigner la négligence spatiale unilatérale après un accident vasculaire cérébral (*Babinski, 1914*). Ce n'est qu'à partir des années 1980 que ce concept a été utilisé dans le cadre de la MA pour désigner une absence de conscience (pour revue voir (*Tagai et al., 2020*)). Durant les 40 dernières années, de nombreux synonymes ont été utilisés pour désigner ce phénomène. Les études parlent d'anosognosie, de perte de conscience des troubles, de perte de discernement, d'inconscience/méconnaissance, d'altération/perte de la conscience de soi, ou encore de déni (pour revues voir (*Marková and Berrios, 2006; Starkstein, 2014*)). Tous se réfèrent à une sous-estimation des difficultés cognitives et/ou fonctionnelles rencontrées dans la vie quotidienne. En effet, à l'inverse du stade SCD, le ressenti d'un déclin chez certains patients aux stades de MCI et de démence semble plus faible que celui attendu au vu des déficits cognitifs observés (**Figure 14**; pour revue voir (*Cacciamani et al., 2021*)). Bien que toutes les études ne le précisent pas, le terme anosognosie se caractérise en général par la présence de deux éléments supplémentaires : la tendance à adopter des comportements dangereux et/ou l'incapacité à utiliser des stratégies de compensation (*Spalletta et al., 2012; Starkstein et al., 2006*).



**Figure 14.** Modèle d'évolution de la conscience de ses troubles mnésiques aux stades préclinique et prodromique de la maladie d'Alzheimer. *D'après (Vannini et al., 2017a).*

Abréviations : AD, Maladie d'Alzheimer probable.

#### 2.1.3.2. Prévalence chez les patients déments et MCI

Au stade démentiel de type Alzheimer, les études rapportent de manière consistante qu'une grande partie des patients perd la conscience de ses troubles, bien que la prévalence de cette anosognosie soit très variable avec des valeurs allant de 20% à 80% selon les études détaillées dans le **Tableau 4** (Castrillo Sanz et al., 2016; Conde-Sala et al., 2013; Cosentino et al., 2011; Galeone et al., 2011; Hanyu et al., 2007; Lehrner et al., 2015; Lopez et al., 1994; Migliorelli et al., 1995; Starkstein et al., 1997; Starkstein et al., 2010; Starkstein, 2014; Turró-Garriga et al., 2013; Turró-Garriga et al., 2016a; Turró-Garriga et al., 2016b). Ces différences semblent en partie liées aux critères d'inclusion de ces patients qui diffèrent d'une étude à l'autre. En effet, Starkstein et collaborateurs ont mis en évidence que seulement 10% des patients aux stades très légers de la démence perdent conscience de leurs troubles, contre 57% aux stades sévères (Starkstein et al., 2006). Une autre étude montre des résultats similaires et révèle, quant à elle, que près de 91% des patients aux stades avancés de la maladie pourraient être

anosognosiques (*Turró-Garriga et al., 2014*). A mesure que la démence progresse, le nombre de patients anosognosiques semble donc augmenter ; ce qui est également mis en évidence dans le cadre d'études longitudinales où l'on s'intéresse au devenir des patients (*Aalten et al., 2006; McDaniel et al., 1995; Mograbi et al., 2012; Wilson et al., 2015*).

En ce qui concerne le stade pré-déméntiel de MCI, les études sont plus récentes et moins consistantes. Certaines révèlent la présence d'une dégradation de la conscience des troubles qui pourrait concerner environ 40% des patients MCI (*Galeone et al., 2011; Hanyu et al., 2007; Lehrner et al., 2015; Lin et al., 2010; Nobili et al., 2010; Perrotin et al., 2007; Therriault et al., 2018*), et qui augmenterait dans le temps (*Edmonds et al., 2018*) (**Tableau 4**). Au contraire, d'autres études viennent nuancer ce message et mettent en évidence une absence d'anosognosie chez ces patients (*Farias et al., 2005; Kalbe et al., 2005*), ou une meilleure conscience des troubles (*Onor et al., 2006; Orfei et al., 2010*) et une anosognosie moins fréquente que chez les patients déments (*Galeone et al., 2011; Hanyu et al., 2007*). Cela suggère que le niveau de conscience des troubles est très variable au stade de MCI, contrairement au stade démentiel qui semble marqué par une prédominance de sujets anosognosiques (pour revue voir (*Roberts et al., 2009*)).

#### 2.1.3.3. Instruments de mesure et d'évaluation

Un autre facteur qui pourrait significativement influencer la prévalence de la perte de conscience des troubles repose sur le type de mesure et d'évaluation utilisé selon les études. En effet, il existe trois grands types d'évaluations décrites ci-après (**Tableau 4**, pour revues voir (*Clare, 2004; Starkstein et al., 2006; Starkstein, 2014*)) ; certaines études utilisant une combinaison de ces différentes approches pour évaluer la conscience des troubles (*Clare and*

*Wilson, 2006; Clare et al., 2011; Derouesné et al., 1999; Okonkwo et al., 2008; Snow et al., 2004; Tondelli et al., 2018; Vogel et al., 2004).*

- Une évaluation clinique lors d'entretiens semi-structurés ou non (*Reed et al., 1993; Sevush and Leve, 1993*), ou via l'examen rétrospectif du dossier du patient (*Auchus et al., 1994*), peut permettre au clinicien de déterminer le degré de la conscience des troubles. Parmi ces évaluations, l'*Experimenter rating scale* va par exemple évaluer l'expression spontanée de déficits et l'inquiétude associée, la mention de difficultés éprouvées lors des tests, la minimisation de la fréquence et des conséquences de ces déficits, ou encore leur déni complet (*Bisiach et al., 1986; Turró-Garriga et al., 2013*) ; tandis que le *Clinical Insight Rating Scale* va évaluer si le patient a conscience de la situation et des déficits cognitifs qu'il a, et s'il a conscience que son autonomie est détériorée et que la maladie progresse (*Castrillo Sanz et al., 2016; Ott and Fogel, 1992*). Le patient est ensuite classé comme ayant une pleine conscience, une conscience dégradée ou une absence totale de conscience de ses troubles (*Auchus et al., 1994; Zanetti et al., 1999*). Le principal problème de ce type d'évaluation est qu'elle ne repose sur aucun standard, ce qui rend sa validité difficile à établir. En effet, la façon dont les questions sont posées pourrait influencer les réponses du patient, et ce type d'entretien est susceptible d'entraîner une inquiétude chez les patients biaisant leurs réponses (*Clare, 2004; Weinstein et al., 1994*). Ce type d'évaluation semble utilisé essentiellement au stade démentiel de la MA.
- Une autre approche consiste à calculer un index de différence entre le ressenti du patient sur ses difficultés cognitives (i.e., mesures décrites dans la section **2.1.2.3**) comparé à ses performances lors de tests neuropsychologiques évaluant souvent la mémoire épisodique verbale (*Anderson and Tranel, 1989; Barrett et al., 2005; Dalla Barba et al., 1995; Galeone*



*et al., 2011; Wagner et al., 1997*). L'anosognosie est alors diagnostiquée lorsque le patient surestime ses capacités par rapport à ses performances réelles. Le manque potentiel d'équivalence entre les deux mesures semble être la principale limite de cette mesure (*Clare, 2004; Starkstein et al., 2006*).

- Enfin, le calcul d'un index de différence entre le ressenti du patient sur ses difficultés cognitives comparé à ce que rapporte son proche (i.e., souvent le conjoint ou l'aidant) semble couramment utilisé. Pour cela, les deux évaluations doivent être semblables, et ce sont donc des versions parallèles d'un même questionnaire correspondant (i.e., mesures décrites dans la section **2.1.2.3**) qui sont en général utilisées (*Correa et al., 1996; Migliorelli et al., 1995*). Certains questionnaires spécifiques de l'anosognosie peuvent également être utilisés, tel que l'*Anosognosia Questionnaire Dementia* qui évalue les performances dans les activités de la vie quotidienne, ainsi que les changements d'humeur et de comportement (*Migliorelli et al., 1995; Turró-Garriga et al., 2016a; Turró-Garriga et al., 2016b*). L'anosognosie est alors diagnostiquée lorsque le patient surestime ses capacités par rapport à ce que rapporte son proche. La principale limite de cette mesure étant que le report du proche peut être influencé par de nombreux facteurs tels que le temps depuis lequel ils se connaissent ou qu'ils passent en général ensemble, son statut émotionnel et cognitif, ou encore ce qui est appelé « le fardeau de l'aidant » (*Clare, 2004; DeBettignies et al., 1990; Jorm et al., 1994; Zanetti et al., 1999*). De plus, aucun standard n'existe pour déterminer le seuil auquel un patient est considéré anosognosique (*Clare, 2004; Migliorelli et al., 1995*). Toutefois, de nombreuses études indiquent que le report du proche est pertinent à prendre en compte puisqu'il est corrélé non seulement au report du clinicien, mais également aux performances réelles du patient (*Cacchione et al., 2003; Snow et al., 2004; Starkstein et al., 2006; Tierney et al., 1996*).

**Tableau 4.** Récapitulatif de la prévalence de la perte de conscience des troubles ou anosognosie retrouvées en littérature (non exhaustif).

Groupe	MMSE <sup>#</sup>	Référence	Nb sujets	Prévalence (%)	Type d'évaluation
MCI	/	(Therriault et al., 2018)	468	37.4%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MCI	/	(Lehrner et al., 2015)	181	46%	Comparaison entre autoévaluation et test objectifs
MCI	26.3(2.4)	(Galeone et al., 2011)	25	56%	Comparaison entre autoévaluation et test objectif
MCI	25.9(1.4)	(Hanyu et al., 2007)	44	41%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MCI	28.1(1.6)- 28.0(1.7)*	(Nobili et al., 2010)	42	40.5%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MA	/	(Lehrner et al., 2015)	43	63%	Comparaison entre autoévaluation et test objectif
MA	/	(Starkstein et al., 2010)	154	43.5%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MA	/	(Turró-Garriga et al., 2013)	124	24.2%	Evaluation clinique
MA	26.9(2.5) 22.3(4.1) 16.7(4.6) 8.1(4.1)	(Starkstein et al., 2006)	750	-10.0% (très léger) - 31.3% (légère) - 50.3% (modérée) - 57.1% (sévère)	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MA	24.4(3.0)- 24.4(2.8)*	(Cosentino et al., 2011)	42	55%	Evaluation clinique
MA	22.4(3.0)	(Galeone et al., 2011)	15	66.6%	Comparaison entre autoévaluation et test objectif
MA	22.4(1.8)	(Hanyu et al., 2007)	37	62%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MA	19.0(4.2)	(Castrillo Sanz et al., 2016)	127	70.9%	Evaluation clinique
MA	18.4(5.1)- 19.4(4.3)*	(Turró-Garriga et al., 2016a)	117	39.5%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MA	18.3(0.4)	(Turró-Garriga et al., 2016b)	221	54.3%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MA	17.9(5.8)	(Conde-Sala et al., 2013)	164	57.9%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MA	17.8(7.7)- 20.6(5.4)*	(Starkstein et al., 1997)	61	39.3%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MA	17.6(5.1)	(Turró-Garriga et al., 2014)	345	- 28.4% (légère) - 64.6% (modérée) - 91.4% (sévère)	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires
MA	16.9(4.9)- 19.0(4.8)*	(Lopez et al., 1994)	177	23.7%	Evaluation clinique
MA	16.5(6.9)- 19.9(6.4)*	(Migliorelli et al., 1995)	103	20.4%	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires

<sup>#</sup>Moyenne (écart-type) ; \*Première proportion pour les sujets avec anosognosie et la seconde pour ceux considérés sans ; Gris : Etudes dupliquées dans le tableau car présentant la prévalence de l'anosognosie aux stades MCI et de démence.

*Abréviations* : MA, Maladie d'Alzheimer probable ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; MMSE, Mini Mental State Examination.

**2.1. En résumé...**

- Le déclin cognitif subjectif correspond au ressenti d'une détérioration de ses propres capacités cognitives par rapport à ses performances antérieures.
- Ce déclin subjectif toucherait environ 33% des sujets âgés cognitivement sains, qui sont alors catégorisés comme patients SCD et considérés comme étant au stade préclinique de la maladie d'Alzheimer. Ce groupe est extrêmement hétérogène puisqu'avant 2014, aucune définition commune n'existait, et de nombreux paramètres censés le définir pouvaient varier selon les études. En effet, la présence de ce déclin subjectif peut être définie différemment selon les études, que ce soit en termes de mesure utilisée, de seuil appliqué, de mode d'administration, ou en termes de type de recrutement des patients SCD. Dès 2014, un effort international a été mené par le groupe SCD-I pour définir le stade SCD dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, et des critères SCD-plus augmentant le risque d'être dans ce continuum ont été définis. Malgré ces efforts d'harmonisation, des études sont encore nécessaires pour mieux appréhender l'impact de certains paramètres tels que les méthodes utilisées et/ou le type de recrutement des patients.
- Dès le stade MCI, et encore plus au stade démentiel, le déclin cognitif rapporté par les patients semble relativement faible comparé aux déficits observés. Une perte de conscience des troubles ou anosognosie semble apparaître chez certains patients, dont la prévalence est variable selon les études. Cette anosognosie augmenterait dans le temps et avec l'avancée dans la maladie puisqu'aux stades les plus sévères de la démence, près de 90% des patients pourraient être anosognosiques. Cette anosognosie peut être mesurée via trois types d'évaluation, dont deux se basent en partie sur le déclin cognitif rapporté par le patient.

## 2.2. Les corrélats du déclin cognitif subjectif rapporté par le patient

### 2.2.1. Liens avec les facteurs psychoaffectifs (dépression et anxiété)

Comme évoqué précédemment, le DCS rapporté par le patient (i.e. DCS auto-rapporté) seul ne permet pas de caractériser spécifiquement les patients qui développeront une MA (Jessen et al., 2014a; Jessen et al., 2020). En effet, si pour environ 60% des patients SCD, il y aura bien une conversion vers les stades de MCI ou de démence en 15 ans (Pritchep et al., 2006; Reisberg and Gauthier, 2008), pour 40% des personnes âgées présentant un déclin subjectif, le DCS pourrait avoir d'autres origines et être en réalité lié à des facteurs démographiques ou culturels (Jackson et al., 2017; van Oijen et al., 2007), à la personnalité des personnes (Snitz et al., 2015c), à des problèmes de santé physique (Boone, 2009), ou encore à des facteurs psychoaffectifs (Buckley et al., 2013) (pour revues voir (Blackburn et al., 2014; Rabin et al., 2017)). Ici, nous nous intéresserons plus particulièrement aux liens existants entre le DCS auto-rapporté et les facteurs psychoaffectifs tels que la dépression et l'anxiété, puisque la relation entre ces éléments semble complexe (pour revue voir (Hill et al., 2016)).

#### 2.2.1.1. Dépression

##### Définition et prévalence

Le DSM-V-TR définit la dépression par la présence (1) d'une tristesse quasi-permanente, (2) d'idées noires voire morbides, (3) d'un sentiment d'infériorité ou de culpabilité inapproprié, (4) d'une perte d'intérêt ou de plaisir, (5) d'une perte d'énergie, (6) de troubles du sommeil ou (7) de l'appétit, (8) d'une agitation ou d'un ralentissement psychomoteur, (9) et de la présence de troubles cognitifs et attentionnels. Selon le nombre et la gravité des symptômes,

la dépression est ensuite classée comme légère, modérée, ou sévère. Lorsque les symptômes sont nombreux, intenses et durables, on parle d'épisodes dépressifs majeurs (i.e., au moins 5 de ces symptômes doivent être présents pendant deux semaines d'affilée – dont les symptômes (1) et (4)) ; sinon on parle de symptômes dépressifs infracliniques. Ces derniers sont considérés comme un stade prodromal de dépression puisqu'ils sont associés à un plus grand risque de futur épisode dépressif majeur (pour revue voir *(Cuijpers and Smit, 2004)*).

La dépression est actuellement considérée par l'OMS comme la pathologie mentale la plus fréquente dans les pays développés, et toucherait environ 264 millions de personnes dans le monde. Cette pathologie concernerait près de 25% des personnes de plus de 65 ans vivant chez eux, et jusqu'à près de 40% des personnes âgées placées en institutions spécialisées. Ce chiffre pourrait être en réalité bien plus élevé, puisque 60% des états dépressifs chez les personnes âgées seraient négligés ou méconnus (pour revue voir *(Djernes, 2006)*). Actuellement, on considère que les symptômes dépressifs touchent environ 20% des patients aux stades de MCI et de démence (pour revues voir *(Polyakova et al., 2014; Verdaguer et al., 2020)*), et que leur niveau est plus élevé chez des patients dans le continuum clinique de la MA (y compris au stade SCD) que chez les personnes âgées sans déclin cognitif objectif et subjectif *(Gallassi et al., 2008; Lehrner et al., 2014; Lehrner et al., 2015)*.

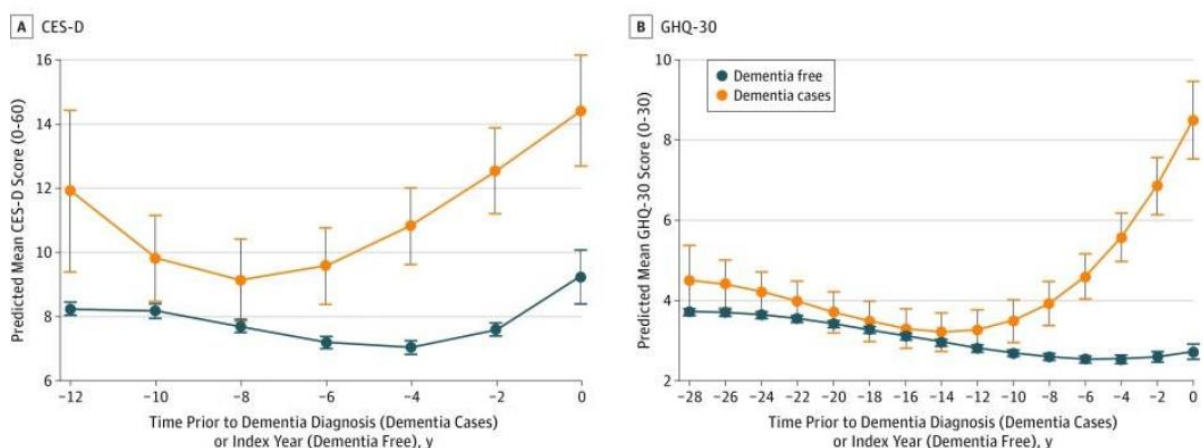
#### Liens entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et les symptômes dépressifs

En ce qui concerne le lien existant entre ces symptômes dépressifs et le DCS auto-rapporté, des études montrent que les patients déprimés présentent de plus forts scores de DCS *(Fischer et al., 2008; Kahn et al., 1975; Montejo et al., 2011; O'Connor et al., 1990; Zhang et al., 2012)*. De plus, même si les études portant sur la MA ou le DCS excluent généralement les patients dépressifs, la plupart ont mis en évidence que la symptomatologie dépressive semble être un

prédicteur du DCS (pour revue voir *(Reid and Maclullich, 2006)*). En effet, la présence d'un DCS chez les personnes âgées semble constamment associée à une plus forte symptomatologie dépressive, que ce soit en termes de comparaisons de groupe *(Balash et al., 2013; Clarnette et al., 2001; Jorm et al., 2004; Lautenschlager et al., 2005; Minett et al., 2008)*, ou de corrélations *(Buckley et al., 2016a; Cedres et al., 2019; Chin et al., 2014; Cosentino et al., 2018; Harwood et al., 2004; Jorm et al., 2001; Kim et al., 2003; Rami et al., 2014; Schmand et al., 1997; Slavin et al., 2010; Weaver Cargin et al., 2008; Zlatar et al., 2014)* ; et celles ayant eu des épisodes dépressifs durant leur vie semblent plus susceptibles de présenter un DCS *(Bartley et al., 2012)*. Si la plupart des études n'excluent pas toujours les patients MCI de leurs analyses, il est intéressant de noter que cette association semble présente aussi bien chez des patients SCD que chez des patients MCI *(Grambaite et al., 2013)*. Il est ainsi possible que les personnes sujettes aux symptômes dépressifs soient plus sensibles aux changements cognitifs inhérents au vieillissement, et reportent plus de DCS que les autres pour un même niveau de performances. Dans ce cas, la présence d'un déclin subjectif pourrait, dans une certaine mesure, résulter de biais cognitifs liés aux symptômes dépressifs, et donc d'une certaine vulnérabilité psychoaffective. Toutefois, d'autres études soulignent que la présence d'un DCS auto-rapporté est elle-même associée à un plus haut risque de développer une dépression ultérieure *(Harwood et al., 1999; Heun and Hein, 2005; Potvin et al., 2013; Tobiansky et al., 1995)* ; et on sait aujourd'hui que la présence de symptômes dépressifs peut représenter un stade prodromal de la MA ou une de ses comorbidités (**Figure 15**) puisque qu'elle est associée non seulement à une diminution des performances cognitives *(Ganguli et al., 2009; Yochim et al., 2013)*, à la présence d'un futur déclin cognitif *(Donovan et al., 2014; Köhler et al., 2010; Zhang et al., 2020)*, mais aussi à une augmentation du risque de conversion vers les stades de MCI *(Dean et al., 2014; Donovan et al., 2014; Geda et al., 2014)* et de démence *(Mirza et al.,*

2016; Palmer et al., 2007; Wilson et al., 2002; Yang et al., 2020) (pour revue voir (Reid and Maclullich, 2006)). Une étude a d'ailleurs mis en évidence que la probabilité de conversion vers les stades de MCI ou de démence était plus forte lorsque le DCS auto-rapporté était couplé à la présence de symptômes dépressifs (50% à 7 ans), et moins en leur absence (50% à 12 ans ; **Figure 16** ; (Liew, 2019)) ; et d'autres études ont montré que le lien entre le DCS et les performances cognitives objectives pouvait être modéré par la présence de ces symptômes (Benito-León et al., 2010; Seo et al., 2017). La relation existante entre le déclin subjectif, les symptômes dépressifs et le risque de futur déclin cognitif ou de démence semble ainsi particulièrement complexe, et il est actuellement difficile d'établir avec certitude quelle est la temporalité de ces événements.

Il est à noter que certaines mesures de symptômes dépressifs incluent des items associés au DCS, tels que la GDS avec la question « Pensez-vous que votre mémoire est moins bonne que celle de la plupart des gens ? » (Sheikh and Yesavage, 1986; Yesavage et al., 1982). Cela pourrait au moins en partie expliquer la corrélation existante entre ces deux mesures.



**Figure 15.** Trajectoire des symptômes dépressifs 12 ans (A, Center for Epidemiologic Studies - Depression [CES-D]) et 28 ans (B, 30-items General Health Questionnaire [GHQ-30]) avant le diagnostic de démence. D'après (Singh-Manoux et al., 2017).

### 2.2.1.2. Anxiété

#### Définition et prévalence

Le DSM-V-TR définit les troubles anxieux comme un état psychologique complexe caractérisé par la présence d'une peur persistante et généralisée liée à l'anticipation d'une menace future (plus ou moins consciente), et associée à des changements comportementaux tels que l'existence d'une tension musculaire, d'agitation, d'irritabilité, de perturbations du sommeil, d'une vigilance constante, de difficultés de concentration, et/ou de comportements d'évitement. Cette anxiété peut conduire à une surestimation constante ou transitoire du danger (i.e., respectivement anxiété-trait et anxiété-état), et à des réactions inappropriées au regard de la situation. Elle semble également prédisposer à l'apparition de certains troubles psychiatriques dont la dépression majeure, et les symptômes anxieux infracliniques sont eux-mêmes associés à un plus grand risque de futur épisode d'anxiété généralisée (*Karsten et al., 2011*).

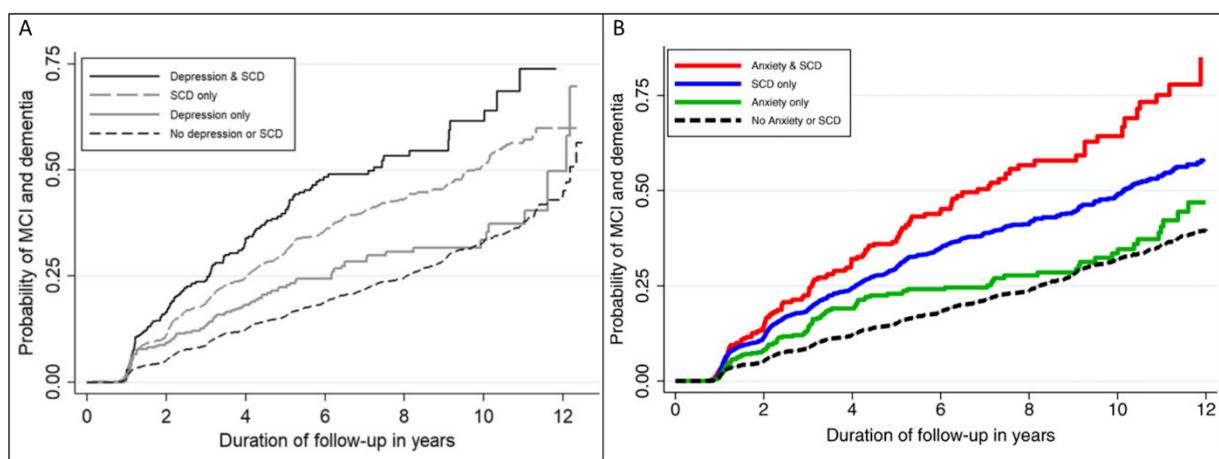
Avec la dépression, les troubles anxieux font partie des pathologies mentales les plus fréquentes chez les personnes âgées. Au stade d'anxiété clinique, ils concerneraient environ 17% de la population âgée ; tandis qu'au stade d'anxiété infraclinique, ils pourraient concerner jusqu'à près de 50% des personnes âgées (*Beaudreau and O'Hara, 2009; Beekman et al., 2000*). De plus, 14 à 31% des patients MCI semblent présenter une symptomatologie anxieuse (*Chen et al., 2018*), contre environ 40% des patients déments de types Alzheimer (*Zhao et al., 2016*). De plus, le niveau d'anxiété des patients dans le continuum clinique de la MA (y compris chez les patients SCD) semble plus élevé que chez les personnes âgées sans déclin cognitif objectif et subjectif (*Perrotin et al., 2017; Wadsworth et al., 2012*).



Liens entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et les symptômes anxieux

En ce qui concerne le lien existant entre ces symptômes anxieux et le DCS auto-rapporté, les études semblent moins nombreuses que celles portant sur la dépression (pour revue voir *(Hill et al., 2016)*). Toutefois, tout comme pour ce dernier, la présence d'un DCS chez les personnes âgées semble associée à une plus forte symptomatologie anxieuse, que ce soit en termes de comparaisons de groupe *(Balash et al., 2013; Clarnette et al., 2001)*, ou de corrélations *(Buckley et al., 2013; Castro-Lionard et al., 2011; Cooper et al., 2011; Jorm et al., 1994; Jungwirth et al., 2004; Rami et al., 2014; Sohrabi et al., 2009; Vlachos et al., 2019; Weaver Cargin et al., 2008)* ; et celles ayant eu des épisodes anxieux durant leur vie semblent plus susceptibles de présenter un DCS *(Bartley et al., 2012)*. Il est possible que les personnes anxieuses s'inquiètent de façon disproportionnée du risque de développer une démence de type Alzheimer et interprètent négativement tout changement lié à leur mémoire. Néanmoins, les symptômes anxieux semblent eux-mêmes associés à de moins bonnes performances cognitives *(Beaudreau and O'Hara, 2009; Booth et al., 2006; Yochim et al., 2013)*, à un plus fort risque de déclin cognitif *(Gulpers et al., 2016; Pietrzak et al., 2015b; Potvin et al., 2011; Wilson et al., 2011)*, et à un risque accru de conversion vers la démence *(Gallacher et al., 2009; Palmer et al., 2007; Wilson et al., 2011)* ; même si ces liens ne sont pas systématiquement retrouvés *(de Bruijn et al., 2014; Santabárbara et al., 2020)*. L'étude de Liew et collaborateurs a par ailleurs montré que les personnes âgées combinant la présence d'un DCS auto-rapporté et de symptômes anxieux ont 25% de probabilité de convertir vers les stades de MCI ou de démence dans les 3 ans, tandis qu'en leur absence cette probabilité n'est atteinte qu'après 8 ans (**Figure 16** ; *(Liew, 2020)*). La relation entre le déclin subjectif et l'anxiété pourrait donc être plus complexe. De plus, des études ont mis en évidence que

l'anxiété pouvait prédire une symptomatologie dépressive chez les personnes âgées, les deux étant corrélées (Potvin et al., 2013), et que la cooccurrence de ces facteurs psychoaffectifs était plus fortement associée à une dégradation des performances cognitives que la présence de l'un ou l'autre seul (Beaudreau and O'Hara, 2009). Il semble donc exister des liens étroits entre la dépression, l'anxiété et le déclin subjectif dont il est actuellement impossible de déterminer la temporalité. Il est probable que les liens existants entre ces trois éléments n'évoquent pas seulement l'existence d'une vulnérabilité psychoaffective antérieure, mais puisse en réalité être révélateur de comorbidités liées à la MA pendant les années précédant le développement de la démence. Des études plus poussées sur les liens de causalités existants entre ces derniers et les risques de futur déclin cognitif ou de démence sont nécessaires afin de déterminer les mécanismes sous-jacents à ces derniers.



**Figure 16.** Courbes de Kaplan-Meier reflétant le risque de conversion vers les stades de MCI et de démence selon la présence ou l'absence de déclin cognitif subjectif et de symptômes dépressifs (A) ou anxieux (B) à l'inclusion. D'après (Liew, 2019; Liew, 2020).

**Abréviations :** MCI, Mild Cognitive Impairment ; SCD, Subjective Cognitive Decline ou déclin cognitif subjectif ici.

## 2.2.2. Liens avec le futur déclin cognitif objectif et la conversion vers la démence

### 2.2.2.1. Lien avec la cognition

#### Liens avec les performances cognitives transversales

Les approches transversales évaluant les liens existants entre le DCS auto-rapporté et les performances cognitives objectives ont mis en évidence des résultats mitigés qui sont détaillés dans le **Tableau 5** (pour revues voir (*Reid and Maclullich, 2006; Stewart, 2012*)). Dans la population âgée, certaines études montrent ainsi une association avec les performances cognitives globales (*Balash et al., 2013; Buelow et al., 2014; Chipi et al., 2019; de Jager et al., 2009; Mewton et al., 2014; Scheef et al., 2012; Slot et al., 2018; van Oijen et al., 2007; Vlachos et al., 2019; Wang et al., 2000*) et/ou d'autres fonctions cognitives telles que la mémoire épisodique, les fluences verbales, l'orientation, ou les fonctions exécutives (*Benito-León et al., 2010; Calabria et al., 2011; Fernández-Blázquez et al., 2016; Gagnon et al., 1994; Gifford et al., 2015b; Grambaite et al., 2013; Mol et al., 2006; Montejo et al., 2011; Rijs et al., 2013; Rouch et al., 2008; Steinberg et al., 2013; Sánchez-Benavides et al., 2018*) ; tandis que d'autres n'en montrent pas (*Buckley et al., 2013; Caramelli and Beato, 2008; Carr et al., 2000; Fyock and Hampstead, 2015; Markova et al., 2019; Minett et al., 2008; Ohlhauser et al., 2019; Perrotin et al., 2017*). Même si ces résultats ne sont pas consistants à travers les études, deux méta-analyses ont conclu qu'il existait une faible association, mais significative, entre la présence d'un déclin subjectif et de moins bonnes performances cognitives à un temps donné (pour revues voir (*Burmester et al., 2016; Crumley et al., 2014*)).

Le manque de liens retrouvé dans certaines études relève probablement de différents facteurs. Premièrement, les liens entre le DCS auto-rapporté et les performances cognitives semblent d'autant plus forts lorsque les mesures du DCS ne se résument pas à une simple

question et sont plus complètes. L'hétérogénéité de ces mesures pourrait donc avoir un impact sur les résultats obtenus, et ces derniers pourraient être influencés par la sévérité du DCS (*Sánchez-Benavides et al., 2018*). De plus, les variables de nuisances prises en compte d'une étude à l'autre varient également. Or, nous avons mis en évidence dans la section **2.2.1** que certains facteurs tels que les facteurs psychoaffectifs peuvent avoir un impact sur la relation entre le DCS auto-rapporté et les performances cognitives (pour revue voir (*Burmester et al., 2016*)). Deuxièmement, toutes les études ne ciblent pas la même population puisque certaines s'intéressent exclusivement à des sujets âgés cognitivement sains (dont le type de recrutement diffère selon les études), tandis que d'autres incluent également des patients au stade MCI sans obligatoirement les séparer du reste de l'échantillon ou le préciser (i.e., certaines font référence à une population de sujets âgés non déments). De manière générale, le type de recrutement des patients SCD influence probablement les associations mises en évidence ci-dessus, même si le peu d'étude à ce sujet révèle des résultats contradictoires (*Abdelnour et al., 2017; Perrotin et al., 2017; Rami et al., 2014*). De plus, la majorité des études englobant, ou se focalisant sur, des patients MCI mettent en évidence des liens faibles ou inexistantes (*Buckley et al., 2013; Buelow et al., 2014; Fyock and Hampstead, 2015; Markova et al., 2019*), voire même une association inverse où, cette fois, c'est une diminution du DCS auto-rapporté qui est associée à de moins bonnes performances (*Grambaite et al., 2013*). Il est à noter qu'à notre connaissance peu d'études s'intéressent à cette association chez les patients déments de type Alzheimer, et ils n'en révèlent généralement aucune (*Buelow et al., 2014; Clément et al., 2008*). Une perte de conscience des troubles pouvant survenir dès le stade de MCI, il est probable qu'à partir de ce moment, le DCS auto-rapporté ne soit plus un bon indicateur des performances cognitives (*Jessen, 2014*).

**Tableau 5.** Récapitulatif des liens existants entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et les performances cognitives transversales

(Référence) Cohorte	Participants (N)	MMSE#	Type d'évaluation	Résultats principaux
(Abdelnour et al., 2017) Fundacio ACE	326 SCD-cliniques (220 portes ouvertes, 106 consultation clinique)	29.60 (0.7) 29.09 (1.0)	/	<b>SCD-cliniques recrutés après des portes ouvertes &gt; SCD-cliniques recrutés après consultation en clinique mémoire</b> en termes de cognition globale, attention, mémoire épisodique, langage et fonctions exécutives
(Balash et al., 2013) Brain screen program	129 SAS 507 SCD-communautés	≥ 26	1 question mémoire	- ↗ prévalence DCS <b>associé</b> à ↘ performances cognitives globales (MMSE) - DCS <b>non associé</b> aux performances cognitives <i>Mindstreams</i> (mémoire, attention, fonctions exécutives, cognition globale)
(Benito-León et al., 2010) NEDICES	1073 sujets âgés sansDCS 1073 SCD/MCI avec DCS	/	1 question mémoire	Sujets âgés non déments <b>avec DCS &lt; sans DCS</b> en performances de mémoire épisodique et de fluences verbales, mais pas en cognition globale
(Buckley et al., 2013) AIBL	674 SAS 66 MCI	/	Autoévaluation (MAC-Q)	SAS et patients MCI : déclin mnésique subjectif <b>non associé</b> aux performances cognitives
(Buelow et al., 2014) AD-MDC	84 SAS 100 aMCI 51 MA	29.20 (1.58) 26.74 (2.53) 23.04 (2.55)	Autoévaluation (CDS Global, Attention et Mémoire)	- SAS : ↗ DCS <b>associé</b> à ↘ performances cognitives globale - Patients MCI et MA : DCS <b>non associé</b> aux performances cognitives globales
(Calabria et al., 2011) IRCCS	112 SAS	28.30 (1.5)	Autoévaluation (EMQ-28 Mémoire)	SAS : DCS permet de <b>différencier les sujets avec des déficits</b> subtils de mémoire, de ceux sans déficits
(Caramelli and Beato, 2008) /	27 SAS 33 SCD-communautés	27.80 (1.5) 20.90 (3.1)	Autoévaluation (MAC-Q Mémoire)	<b>SAS = SCD</b> : performances cognitives globales, de mémoire, et de fluences verbales
(Carr et al., 2000) ADRC	158 CDR-0 ; 165 CDR-0.5 et 159 CDR-1	/	1 question mémoire	A l'inclusion : DCS <b>non associé</b> aux performances cognitives
(Chipi et al., 2019) NeuroPsySCD	157 SCD-mixte	28.7 (1.1)	Autoévaluation (CFI)	A l'inclusion : ↗ DCS <b>associé</b> à ↘ performances cognitives globales
(Clément et al., 2008) /	81 SAS 68 MCI 26 MA	28.91 (0.92) 27.96 (1.76) 23.77 (3.64)	Autoévaluation (QAM)	- Patients MCI : ↗DCS <b>associé</b> à ↘ performances cognitives globales - Patients MA : DCS <b>non associé</b> aux performances cognitives globales
(de Jager et al., 2009) Foresight Challenge	98 SAS 21 MCI	> 24	4 questions mémoire (CAMDEX)	SAS/MCI combinés : ↗ DCS <b>associé</b> à ↘ performances cognitives globales
(Fernández-Blázquez et al., 2016) Vallecas Project	185 SAS 370 SCD-communautés 53 SCD-plus	28.60 (1.63) 28.61 (1.43) 28.57 (1.45)	Combiné : Evaluation clinique (interview) et autoévaluation	A l'inclusion : <b>SAS &gt; SCD-plus</b> en performances de mémoire épisodique
(Fyock and Hampstead, 2015) ADRC	58 MCI	27.47 (2.19)	Autoévaluation (MAC-S)	Patients MCI : sévérité du DCS <b>non associée</b> aux performances mnésiques

(Référence) Cohorte	Participants (N)	MMSE#	Type d'évaluation	Résultats principaux
(Gagnon et al., 1994) PAQUID	2726 sujets âgés	/	1 question mémoire	Sujets âgés non déments <b>avec DCS &lt; sans DCS</b> : ∩ performances de mémoire épisodique
(Gifford et al., 2015b) ADNI	191 MCI sans DCS 206 MCI avec DCS	27.00 (1.8) 27.00 (1.8)	1 question mémoire (GDS)	<b>Patients MCI avec DCS &lt; MCI sans DCS</b> en performances de mémoire épisodique verbale (immédiate et différé – ne survit pas aux corrections de Bonferonni) ; sans différences en termes de fonctions exécutives, de vitesse de traitement ou de langage
(Grambaite et al., 2013) /	23 SCD-cliniques 47 MCI	29.00 (1.0) 27.60 (1.3)	Autoévaluation (SCL-90-R Mémoire et concentration)	- SCD : ↗ déclin mnésique et de concentration subjectif <b>associé</b> à ∩ performances de mémoire épisodique visuelle (tendance mémoire épisodique verbale et mémoire de travail) - MCI : ∩ déclin de concentration subjectif <b>associé</b> à ∩ performances mnésiques épisodique visuelles et verbale (rien avec déclin mnésique subjectif)
(Markova et al., 2019) CBAS	82 SAS 85 SCD-cliniques 57 aMCI	28.60 (1.2) 28.90 (1.1) 27.10 (1.5)	Autoévaluation (QPC Mémoire)	Groupe total : DCS <b>non associé</b> aux performances cognitives globales, de mémoire, attention, fonctions exécutives, et de langage
(Mewton et al., 2014) NSMHWB	1905 sujets âgés	≥ 27	2 questions mémoire	Sujets âgés non déments <b>avec DCS &lt; sans DCS</b> en termes de performances cognitives globales
(Minett et al., 2008) HSPE	90 SAS 24 SCD	27.43 (NC) 27.54 (NC)	2 questions mémoire	<b>SAS = SCD</b> en termes de performances cognitives globales, de mémoire, attention, fonctions exécutives, et de langage
(Mol et al., 2006) MAS	409 SAS 148 SCD-communautés	/	1 question mémoire	A l'inclusion : <b>SAS &gt; SCD</b> en termes de mémoire épisodique et vitesse de traitement
(Montejo et al., 2011) Madrid City Health Survey	1637 SAS	/	3 questions mémoire	Présence de DCS <b>associée</b> à ∩ performances d'orientation
(Ohlhauser et al., 2019) ADNI	44 SAS 30 SCD-communautés	≥ 24	Autoévaluation (CCI)	<b>SAS = SCD</b> en termes de performances mnésiques et de fonctions exécutives
(Perrotin et al., 2017) IMAP	35 SAS 35 SCD-communautés 28 SCD-cliniques	28.90 (1.1) 28.90 (1.0) 28.80 (1.2)	Autoévaluation (CDS)	<b>SAS = SCD-communautés = SCD-cliniques</b> en termes de cognition globale, vitesse de traitement, langage, mémoire autobiographique, fonctions exécutives, mémoire épisodique verbale
(Rami et al., 2014) Barcelona	124 SAS 62 SCD-communautés 82 SCD-cliniques	28.90 (1.2) 28.90 (1.2) 27.80 (1.9)	Autoévaluation (SCD-Q TheirCog)	<b>SAS = SCD-communautés &lt; SCD-cliniques</b> en termes de cognition globale
(Rijs et al., 2013) LASA	903 sujets âgés	/	1 question mémoire	- A l'inclusion : Présence DCS <b>associé</b> à ∩ performances de mémoire épisodique verbale

(Référence) Cohorte	Participants (N)	MMSE#	Type d'évaluation	Résultats principaux
(Rouch et al., 2008) PROOF	907 sujets âgés	/	Autoévaluation (CDS)	↗ DCS <b>associé</b> à de ↘ performances mnésiques et en fonctions exécutives
(Sánchez-Benavides et al., 2018) ALFA	2098 SAS 572 SCD-communautés	>26	Autoévaluation (SCD-Q)	<b>SAS &gt; SCD</b> (319 SCD-/253 SCD+) pour les performances de mémoire épisodique (drivé par SCD+, prévalence de critères SCD-plus plus forte)
(Scheef et al., 2012) KBFZ	56 SAS 31 SCD-cliniques	29.20 (1.0) 28.5 (1.2)	1 question mémoire	<b>SAS &gt; SCD</b> en termes de performances cognitives globales (MMSE)
(Seo et al., 2017) NRCD	299 SAS 106 pre-MCI 267 aMCI	/	Autoévaluation (SMCS Mémoire)	↗ DCS <b>associé</b> à ↘ performances mnésiques <b>uniquement</b> chez le <b>groupe avec symptômes dépressifs plus haut</b>
(Slot et al., 2018) SCIENCE	151 SCD-cliniques	28.60 (1.2)	Autoévaluation (CCI + SCF)	↗ DCS <b>associé</b> à ↘ performances cognitives globales et de mémoire épisodique
(Steinberg et al., 2013) ADC	125 SAS	/	Autoévaluation (PRMQ Mémoire)	↗ DCS <b>associé</b> à ↘ performances en mémoire épisodiques verbales et fonctions exécutives
(van Oijen et al., 2007) Rotterdam	7983 sujets âgés (1309 avec DCS ; 5618 sans DCS)	27.60 (1.9)	1 question mémoire	A l'inclusion : Sujets âgés non déments <b>avec DCS &lt; sans DCS</b> en performances cognitives globales (MMSE)
(Vlachos et al., 2019) HELIAD	1456 SCD-communautés	27.28 (NC)	1 question mémoire	Patients SCD : ↗ déclin mnésique et d'orientation subjectifs <b>associés</b> à ↘ performances cognitives globales
(Wang et al., 2000) KINDS	265 sujets âgés avec DCS 278 sujets âgés sans DCS	/	1 question mémoire	A l'inclusion : Sujets âgés non déments <b>avec DCS &lt; sans DCS</b> en performances cognitives globales

#Moyenne (écart-type) ; Abréviations : ADC, Alzheimer's Disease Center ; AD-MDC, Alzheimer's Disease and Memory Disorders Center ; ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; ADRC, Aging and Dementia Research Center ; AIBL, Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle ; ALFA, Alzheimer and Families ; aMCI, Mild Cognitive Impairment amnésique ; CBAS, Czech Brain Aging Study ; CCI, Cognitive Change Index ; CDS, Cognitive Difficulties Scale ; CDR, Global Clinical Dementia Rating ; CFI, Cognitive Function Instrument ; DCS, Déclin Cognitif Subjectif ; EMQ, Everyday Memory Questionnaire ; GDS, Geriatric Depression Scale ; HELIAD, Hellenic Epidemiological Longitudinal Investigation of Aging and Diet ; HSPE, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo ; IMAP, Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce ; INSIGHT-PreAD, INVeStIGation of AlZheimer's PredICtors in subjective memory complainers - Pre Alzheimer's disease ; IRCCS, Scientific Institute for Research, Hospitalization and Healthcare ; KBFZ, Clinical Treatment and Research Center for Neurodegenerative Disorders ; KINDS, Kinmen Neurological Disorders Survey ; LASA, Longitudinal Aging Study Amsterdam ; LCR, Liquide Céphalo-Rachidien ; MA, Malade d'Alzheimer probable ; MAC-S, Memory Assessment Clinics self- ; MAC-Q, Memory Complaint Questionnaire ; MAS, Maastrich Aging Study ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; MFE, Memory Failures Everyday ; MMSE, Mini Mental State Examination ; N, effectif ; NC, Non Connu ; NEDICES, Neurological Disorders of Central Spain ; NRCD, National Research Center for Dementia ; NSMHWB, National Survey of Mental Health and Well-Being ; PAQUID, Personnes Agées Quid ; PRMQ, The Prospective and Retrospective Memory Questionnaire ; QAM, Self-Evaluation Questionnaire ; QPC, Questionnaire of Cognitive Complaint ; SAS, Sujets âgés cognitivement Sains ; SCD, Subjective Cognitive Decline ; SCD-Q, Subjective Cognitive Decline Questionnaire ; SCF, Subjective Cognitive Functioning ; SCIENCE, Subjective Cognitive Impairment Cohort ; SCL-90-R, Symptom-Check-List-90-R ; SMCS, Subjective Memory Complaints scale.

Liens avec le déclin cognitif longitudinal

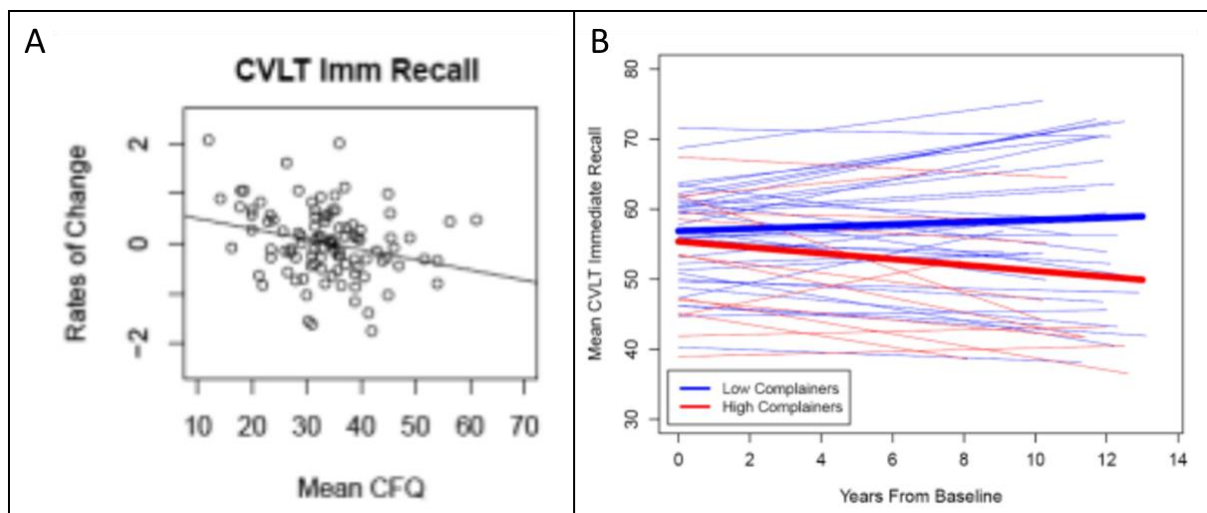
Les approches longitudinales ont, à l'inverse, mis en évidence un lien consistant et marqué entre le DCS auto-rapporté et le risque d'un futur déclin cognitif chez les sujets âgés cognitivement sains, notamment avec la cognition globale et la mémoire épisodique, et ce, peu importe le temps de suivi moyen (*Amariglio et al., 2015a; Chipi et al., 2019; Dufouil et al., 2005; Gifford et al., 2015a; Glodzik-Sobanska et al., 2007; Hohman et al., 2011; Jorm et al., 2001; Koppara et al., 2015; Parisi et al., 2011; Pietrzak et al., 2015a; Scheef et al., 2012; Wang et al., 2004*) (**Figure 17**). La méta-analyse de Wang et collaborateurs a d'ailleurs mis en évidence que la présence d'un DCS était associée chez eux à 2.29 fois plus de risque de développer un futur déclin cognitif (*Wang et al., 2021*). A ce stade asymptotique, les études ne révélant pas de lien entre le déclin cognitif et le DCS sont peu nombreuses (*Flicker et al., 1993; Mol et al., 2006; Taylor et al., 1992*) (**Tableau 6** ; pour revue voir (*Reid and MacLullich, 2006*)). Les différences observées entre les études transversales et longitudinales reposent probablement sur la temporalité des mesures utilisées. En effet, les mesures transversales sont moins sensibles que les mesures longitudinales puisqu'elles ne prennent en compte que les performances cognitives obtenues à un temps donné, sans tenir compte du potentiel déclin de ces performances sur les précédents mois et/ou années. Or, le DCS auto-rapporté correspond, lui, au ressenti d'une détérioration ou d'un déclin progressif de ses propres performances. Il précède donc probablement les troubles cognitifs objectivables et n'est associé aux performances cognitives qu'à un temps ultérieur.

De manière intéressante, plusieurs études ont mis en évidence une interaction avec l'inquiétude associée (*Koppara et al., 2015*), le statut amyloïde (*Amariglio et al., 2018; Gagliardi et al., 2019; Timmers et al., 2019; van Harten et al., 2013; Vogel et al., 2017*) ou le



statut APOE4 (Dik et al., 2001; Samieri et al., 2014); révélant que chez les sujets âgés cognitivement sains, la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'Apolipoprotéine, d'un taux anormal de dépôts amyloïdes ou d'une inquiétude couplée au DCS était prédictif d'un déclin plus rapide des performances cognitives. Tous trois sont d'ailleurs considérés actuellement comme faisant partie des critères SCD-plus décrits dans la section **2.1.2.1**.

En ce qui concerne les patients MCI, peu d'études semblent évaluer les associations entre le DCS auto-rapporté et le risque d'un futur déclin cognitif, et elles révèlent des liens faibles ou inexistantes (Gifford et al., 2015a; Jorm et al., 1997; Silva et al., 2016; Wang et al., 2000). Ces résultats pourraient refléter la présence d'une anosognosie (ou perte de conscience des troubles) aux stades de MCI, induisant ainsi une divergence entre le degré de DCS auto-rapporté et le déclin cognitif objectif.



**Figure 17.** Prédiction du déclin mnésique par le déclin cognitif subjectif rapporté par des sujets âgés cognitivement sains. A. Corrélation entre le CFQ et le taux annuel de changement ; B. Évolution dans le temps des performances en fonction de la présence ou l'absence d'un déclin cognitif subjectif. D'après (Hohman et al., 2011).

Abréviations : CFQ, Cognitive Failures Questionnaire ; CVLT, California Verbal Learning Test.

**Tableau 6.** Récapitulatif des liens existants entre les déclin cognitifs objectifs et subjectifs (rapporté par le patient) lors d'études longitudinales

(Référence) Cohorte	Temps de suivi	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
<b>Association entre le déclin cognitif subjectif et le futur déclin cognitif</b>				
<b>... Chez des sujets âgés cognitivement sains</b>				
(Amariglio et al., 2015a) ADNI	4 ans	468 SAS	Autoévaluation (CFI)	Cognition globale
(Amariglio et al., 2018) HABS	4 ans	279 SAS	Evaluation clinique (STIDA)	Cognition globale – <b>interaction</b> avec dépôts amyloïdes
(Chipi et al., 2019) NeuroPsySCD	12 mois	157 SCD-mixte	Autoévaluation (CFI)	Cognition globale
(Dik et al., 2001) LASA	6 ans	1168 SAS	1 question mémoire	Cognition globale, mémoire épisode, vitesse de traitement – <b>interaction</b> avec APOE4
(Dufouil et al., 2005) /	6 ans	733 SAS	Autoévaluation (CDS)	Cognition globale
(Gagliardi et al., 2019) INSIGHT-PreAD	24 mois	318 SCD-cliniques	/	Mémoire épisodique verbale – <b>interaction</b> avec dépôts amyloïdes, mais pas métabolisme
(Gifford et al., 2015a) ADRC	3 ans	6133 SAS	Evaluation clinique	Mémoire épisodique ; Ø cognition globale, vitesse de traitement et fonctions exécutives
(Glodzik-Sobanska et al., 2007) CBH	8 ans	230 SAS	Evaluation clinique + autoévaluation (MAC-Q)	Cognition globale
(Hohman et al., 2011) BLSA	11.5 ans	101 SAS	Autoévaluation (CFQ)	Mémoire épisodique verbale
(Jorm et al., 2001) /	8 ans	331 SAS	Questions multiples	Mémoire
(Koppara et al., 2015) AgeCoDe	8 ans	993 SAS 965 SCD-clinique 372 SCD-inquiet	2 questions mémoire	<b>SCD-inquiet &gt; SCD &gt; SAS</b> : mémoire épisodique ; Ø mémoire de travail, fluences verbales – <b>interaction</b> avec inquiétude
(Parisi et al., 2011) ACTIVE	5 ans	1401 SAS	Autoévaluation (MFQ)	Mémoire
(Pietrzak et al., 2015a) AIBL	4.5 ans	333 SAS	Autoévaluation (MAC-Q)	Mémoire
(Scheef et al., 2012) KBFZ	1-4 ans	48 SAS 27 SCD-cliniques	1 question mémoire	<b>SCD &gt; SAS</b> Mémoire épisodique ; Ø vitesse de traitement et fonctions exécutives
(Timmers et al., 2019) SCIENCE	NC	107 SCD-cliniques	/	Mémoire, attention et fonctions exécutives – <b>interaction</b> avec dépôts amyloïdes
(van Harten et al., 2013) ADC	24 mois	132 SCD-cliniques	/	Cognition globale, mémoire et fonctions exécutives – <b>interaction</b> avec dépôts amyloïdes

(Référence) Cohorte	Temps de suivi	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
(Vogel et al., 2017) BACS	4 ans	136 SAS	Autoévaluation	Cognition globale, mémoire épisodique, mémoire de travail – <b>interaction</b> avec dépôts amyloïdes
(Wang et al., 2004) ACT	5 ans	1883 SAS	5 questions mémoires	Cognition globale
<b>... Chez des sujets âgés non déments</b>				
(Samieri et al., 2014) NHS	6 ans	3375 sujets âgés	Evaluation clinique (7questions)	Mémoire – <b>interaction</b> avec APOE4
(Schofield et al., 1997) /	12 mois	169 sujets âgés	1 question mémoire	Cognition globale et mémoire
(Silva et al., 2016) VCDS	2 ans	34 MCI	Autoévaluation (FAI)	Langage, Ø mémoire, attention, fonctions exécutives
(Snitz et al., 2015b) MYHAT	5 ans	1982 sujets âgés	Autoévaluation	Mémoire
<b>Absence d'association entre le déclin cognitif subjectif et le futur déclin cognitif</b>				
<b>... Chez des sujets âgés cognitivement sains</b>				
(Flicker et al., 1993) NYU ADRC	3.5 ans	54 SAS	Evaluation clinique (GDS)	Ø mémoire épisodique et langage
(Mol et al., 2006) MAS	6 ans	409 SAS 148 SCD-communautés	1 question mémoire	Ø mémoire
(Taylor et al., 1992) /	4 ans	30 SAS	Autoévaluation (MFQ)	Ø mémoire
<b>... Chez des sujets âgés non déments</b>				
(Gifford et al., 2015a) ADRC	3 ans	3010 MCI	Evaluation clinique	Ø cognition globale, mémoire épisodique, vitesse de traitement et fonctions exécutives
(Jorm et al., 1997) /	3-6 ans	721 sujets âgés	Questions multiples	Ø cognition globale et mémoire épisodique
(Wang et al., 2000) KINDS	3 ans	265 sujets avec DCS 278 sujets sans DCS	1 question mémoire	Ø cognition globale

**Abréviations :** ACT, Adult Changes in Thought ; ACTIVE, Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly ; ADC, Amsterdam Dementia Cohort ; ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; ADRC, Aging and Dementia Research Center ; AgeCoDe, German Study on Aging, Cognition and Dementia ; AIBL, Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle ; APOE4, allèle E4 du gène de l'Apolipoprotéine ; BACS, Berkeley Aging Cohort Study ; BLSA, Baltimore Longitudinal Study of Aging ; CBH, Center for Brain Health ; CDS, Cognitive Difficulties Scale ; CFI, Cognitive Function Instrument ; CFQ, Cognitive Failure Questionnaire ; DCS, Déclin Cognitif Subjectif ; FAI, Forgetfulness Assessment Inventory ; GDS, Global Deterioration Scale ; HABS, Harvard Aging Brain Study ; INSIGHT-preAD, Investigation of Alzheimer's Predictors in subjective memory complainers Pre-Alzheimer's disease ; KBZ, Clinical Treatment and Research Center for Neurodegenerative Disorders ; KINDS, Kinmen Neurological Disorders Survey ; LASA, Longitudinal Aging Study Amsterdam ; MAC-Q, Memory Complaint Questionnaire ; MAS, Maastrich Aging Study ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; MFQ, Memory Functioning Questionnaire ; MYHAT, Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team ; N, effectif ; NC, Non Connu ; NHS, Nurses' Health Study ; SAS, Sujets âgés cognitivement sains ; SCD, Subjective Cognitive Decline ; SCIENCE, Subjective Cognitive Impairment Cohort ; STIDA, Structured Telephone Interview for Dementia Assessment, VCDS, Vienna Conversion to Dementia Study.

### 2.2.2.2. Lien avec les stades d'atteinte et la progression clinique

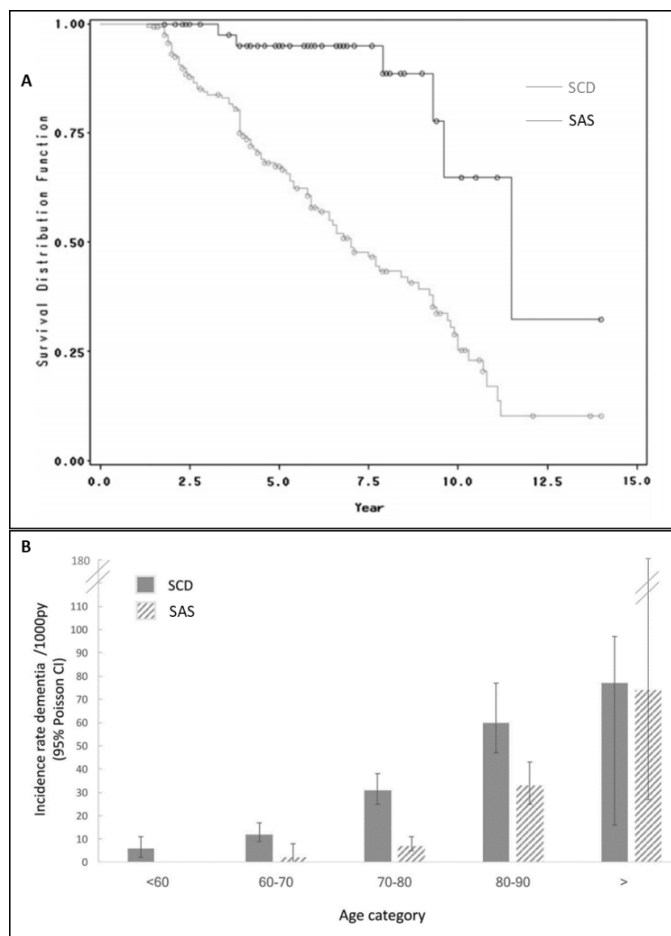
De nombreuses études se sont intéressées aux liens existants entre le DCS auto-rapporté et le risque de progression clinique dans le continuum de la MA (**Tableau 7**). Plusieurs ont pu mettre en évidence que le DCS auto-rapporté était capable de différencier les sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif des patients au différents stades cliniques du continuum de la MA (i.e., SCD, MCI, MA), mais semblait peu capable de distinguer les patients entre eux par comparaisons de groupe (*Buckley et al., 2013; Markova et al., 2019*) ou analyses de sensibilité/spécificité (*Choe et al., 2018; Rueda et al., 2015*).

Chez les sujets âgés cognitivement sains, la plupart des études s'accordent sur le fait que la présence d'un DCS auto-rapporté est associée à un risque accru de progression vers les stades de MCI (*Caselli et al., 2014; Donovan et al., 2014; Farias et al., 2017; Fernández-Blázquez et al., 2016; Snitz et al., 2018; van Harten et al., 2018; Ávila-Villanueva et al., 2018*) et/ou de démence (*Buckley et al., 2016a; Gifford et al., 2014; Heser et al., 2019; Jessen et al., 2010; Jessen et al., 2014b; Luck et al., 2015; Reisberg et al., 2010; Slot et al., 2019; Tsutsumimoto et al., 2017; Wang et al., 2004*). Deux méta-analyses ont ainsi révélé que la présence d'un DCS chez eux était associée à environ deux fois plus de risque de développer une démence comparés à des sujets sans DCS, et que leur taux de conversion annuel vers le stade de MCI était de 2.3%, contre 6.7% vers le stade de démence, avec respectivement 14.1% et 26.6% des patients SCD ayant converti en 4 ans (**Figure 18** ; (*Mitchell et al., 2014; Wang et al., 2021*)). De manière intéressante, certaines études ont mis en évidence une interaction avec la présence d'une inquiétude (*Jessen et al., 2010; Snitz et al., 2018; van Harten et al., 2018*), le type de recrutement (*Slot et al., 2019; Snitz et al., 2018*), la persistance du DCS (*Roehr et al., 2016; Wolfgruber et al., 2016*), ou sa sévérité (*Fernández-Blázquez et al., 2016; Mazzeo et al., 2020*;

*Ávila-Villanueva et al., 2018*). Chez des sujets âgés cognitivement sains (i.e., patients SCD), la présence d'une inquiétude associée au DCS, d'un DCS persistant/stable dans le temps, de la consultation d'un professionnel de santé, ou d'un DCS plus sévère est ainsi associé à un risque de conversion plus élevé. Ces derniers font tous partie des critères SCD-plus décrits dans la section **2.1.2.1**. De plus, quelques études montrent également une interaction avec certains facteurs démographiques tels que l'âge (*Mazzeo et al., 2020; Slot et al., 2019; Snitz et al., 2018*), le sexe (*Heser et al., 2019*) et le niveau d'éducation (*van Oijen et al., 2007*), indiquant que le risque de conversion serait plus élevé chez les sujets plus âgés, les femmes, et/ou les personnes avec un plus haut niveau d'éducation. Il est à noter que la plupart des études corrigent leurs analyses pour ces trois derniers facteurs.

A ce jour, plusieurs études longitudinales montrent que le déclin subjectif pourrait apparaître en moyenne 10 à 20 ans avant les diagnostics de MCI et de démence (*Amieva et al., 2008; Kaup et al., 2015; Kryscio et al., 2014; Verlinden et al., 2016*) ; et de nombreuses revues sur le sujet indiquent que la présence d'un DCS auto-rapporté chez des sujets âgés cognitivement sains (i.e., patients SCD) ou des patients MCI est synonyme de risque accru de conversion (pour revues voir (*Buckley et al., 2016b; Jessen, 2014; Jessen et al., 2020; Mendonça et al., 2016; Parfenov et al., 2020; Reisberg and Gauthier, 2008; Stewart, 2012; Wang et al., 2021*)). Il est toutefois important de noter que les études menées chez les sujets âgés non déments (i.e., comprenant des patients MCI) semblent plus controversées. Certaines études mettent en évidence un risque accru de conversion vers la démence chez eux (*Rabin et al., 2012; Schmand et al., 1997; Tobiansky et al., 1995; van Oijen et al., 2007; Waldorff et al., 2012*), tandis que d'autres non (*Gifford et al., 2014; Jorm et al., 1997; Tsutsumimoto et al., 2017*). Ces différences sont probablement associées aux déficits cognitifs de ces patients, deux études

ayant montré que le pouvoir prédictif du DCS auto-rapporté était plus important chez ceux ayant des déficits légers, et qu'il diminuait lorsque les déficits s'accroissent (*Jungwirth et al., 2008; Wolfgruber et al., 2014*). Ainsi, comme évoqué précédemment, l'avancée dans la maladie associée à la perte de conscience des troubles semble induire une diminution de la sensibilité du DCS auto-rapporté pour prédire la conversion vers la démence, et ce, notamment aux stades tardifs de MCI.



**Figure 18.** Association entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et le risque de démence. **A.** Représentation graphique de la probabilité de conversion vers les stades de MCI ou de démence selon le groupe à l'inclusion sur 14 ans ; **B.** Représentation graphique du taux d'incidence de la démence pour 1000 personnes par an chez des patients SCD versus chez des sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif (SAS) en fonction de leur âge. *D'après (Reisberg et al., 2010; Slot et al., 2019).*

**Tableau 7.** Récapitulatif des liens existants entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et le risque de progression clinique

(Référence) Cohorte	Temps de suivi	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
<b>Discrimination des groupes cliniques par le déclin cognitif subjectif</b>				
(Buckley et al., 2013) AIBL	/	674 SAS 66 MCI	Autoévaluation (MAC-Q)	Sévérité DCS : <b>SAS &lt; MCI</b>
(Choe et al., 2018) /	/	175 SAS 52 MCI 66 MA	1 question mémoire	Bonne précision du DCS pour <b>discriminer</b> SAS et MCI ou MA (courbes ROC)
(Markova et al., 2019) CBAS	/	82 SAS 85 SCD-cliniques 57 aMCI	Autoévaluation (QPC Mémoire)	Sévérité DCS : <b>SAS &lt; SCD, MCI</b>
(Rueda et al., 2015) ADNI	/	307 SAS 310 early-MCI / 251 late-MCI 212 MA	Autoévaluation (ECog)	Bonne précision du DCS pour discriminer SAS des patients, mais pas les patients entre eux
<b>Conversion des sujets âgés cognitivement sains...</b>				
<b>... vers le stade de MCI</b>				
(Ávila-Villanueva et al., 2018) Vallecas Project	3 ans	240 SAS 685 SCD-communautés 166 SCD-plus	Evaluation clinique	<b>SCD-plus (12%) &gt; SCD (3%) &gt; SAS (&lt;1%)</b> – <b>interaction</b> avec sévérité DCS
(Caselli et al., 2014) Arizona APOE	6.7 ans	447 SAS	Autoévaluation (MANS)	<b>SAS avec DCS (6.9%) &gt; SAS sans DCS (2.6%)</b> – plus âgés et APOE4
(Donovan et al., 2014) MADRC	2.4 ans	338 SAS 65 SCD-communautés	/	<b>SCD &gt; SAS</b> (4 fois plus de risque)
(Farias et al., 2017) ADC	4 ans	324 SAS	Autoévaluation (ECog)	Présence d'un DCS <b>associée</b> à 2 fois plus de risque
(Fernández-Blázquez et al., 2016) Vallecas Project	13 mois	185 SAS 370 SCD-communautés 53 SCD-plus	Combiné : Evaluation clinique et autoévaluation	<b>SCD-plus (18.9%) &gt; SCD (5.6%) &gt; SAS (4.9%)</b> – <b>interaction</b> avec sévérité DCS
(Snitz et al., 2018) ADRC et MYHAT	3-4 ans	82 SAS-cliniques 113 SCD-cliniques 589 SAS-communautés 592 SCD-communautés	Autoévaluation	<b>SCD-cliniques &gt; SCD-communautés &gt; SAS</b> - <b>interaction</b> avec le type de recrutement, l'inquiétude, l'âge
(van Harten et al., 2018) MCSA	4 ans	1167 SAS	Multiples autoévaluations + 1 question mémoire	<b>SAS avec DCS &gt; sans DCS</b> – <b>interaction</b> avec l'inquiétude et la consistance du DCS
<b>... vers le stade de démence</b>				
(Heser et al., 2019) AgeCoDe	9 ans	2422 SAS	1 question mémoire	<b>SCD &gt; SAS</b> (2 fois plus de risque) – <b>interaction</b> avec le sexe
(Jessen et al., 2010) AgeCoDe	3 ans	1027 SAS 1006 SCD-non-inquiet 382 SCD-inquiet	2 questions mémoire	<b>SCD-inquiet &gt; SCD-non-inquiet &gt; SAS</b> (analyses spécificité/sensibilité) – <b>interaction</b> avec inquiétude
(Jessen et al., 2014b) AgeCoDe	6 ans	863 SAS 1061 SCD-inquiet 251 early-MCI / 358 late-MCI	2 questions mémoire	Late-MCI (24.9%) > early-MCI (10.8%) > <b>SCD-inquiet (6.2%) &gt; SAS (3.7%)</b>

(Référence) Cohorte	Temps de suivi	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
(Luck et al., 2015) LEILA75+	8 ans	443 SAS	1 question mémoire	13.1% conversion : <b>SAS avec DCS &gt; sans DCS</b>
(Mazzeo et al., 2020) /	11 ans	150 SCD-cliniques	Autoévaluation (MAC-Q)	<b>2 critères SCD &gt; 1 critère SCD &gt; SAS</b> pour la conversion → Surtout âge>60 ans et APOE4
(Slot et al., 2019) 11 cohortes	4 ans	1391 SAS 1448 SCD-communautés 1530 SCD-cliniques	/	Taux incidence MA : SCD-cliniques > SCD-communautés > SAS - <b>interaction</b> avec le type de recrutement et l'âge
(Tsutsumimoto et al., 2017) OSHPE	2 ans	919 SAS 2006 SCD-communautés	4 questions mémoire	<b>SCD &gt; SAS</b> (5 fois plus de risque)
(Wang et al., 2004) ACT	5 ans	1883 SAS	5 questions mémoires	SAS <b>avec DCS</b> (15%) > <b>sans DCS</b> (6%)
(Wolfsgruber et al., 2016) AgeCoDe	18 mois	613 SAS 637 SCD-instable 610 SCD-stable-non-inquiet 130 SCD-stable-inquiet	2 questions mémoire	SCD-stable-inquiet (4 fois plus de risque), SCD-stable-non-inquiet (2 fois plus de risque) > SCD-instable, SAS
<b>... vers les stades de MCI ou de démence</b>				
(Buckley et al., 2016a) AIBL	4.5 ans	58 SAS Aβ+	Autoévaluation (MAC-Q)	12% conversion : <b>Fort DCS &gt; Faible DCS</b>
(Gifford et al., 2014) ADRC	3.5 ans	4414 SAS	Evaluation clinique (interview)	14% conversion : <b>SAS avec DCS &gt; SAS sans DCS</b>
(Kaup et al., 2015) SOF	18 ans	1018 SAS 89 SCD-communautés	1 question mémoire (GDS)	<b>Association</b> la plus forte 18 ans après les premiers tests
(Krysicio et al., 2014) BRAiNS	1989 à mort du sujet	531 SAS	1 question mémoire	55% SAS avec DCS durant le suivi (3 fois plus de risque) En moyenne 9.2 ans après apparition du DCS, il y a conversion vers le MCI, et 2.2 ans après vers la démence
(Reisberg et al., 2010) Aging and Dementia: Longitudinal Course of Subgroups.	7 ans	47 SAS 166 SCD-communautés	Evaluation Clinique	54.2% conversion patients SCD (42.8% vers MCI, 11.4% vers la démence) - <b>Déclin 3.5 ans plus tôt que les SAS</b>
(Roehr et al., 2016) LEILA75+	4.8 ans	174 SAS 195 SCD-instable 84 SCD-stable	1 question mémoire	<b>SCD-stable</b> (25% MCI/18% MA) > <b>SAS</b> (17% MCI/12% MA) > <b>SCD-instable</b> (10% MCI/10% MA) – <b>interaction</b> avec persistance DCS
<b>Conversion des sujets âgés non déments...</b>				
<b>... vers le stade de démence</b>				
<b>Associé</b>				
(Jungwirth et al., 2008) /	2.5 ans	382 MMSE 28-30 (~SAS) 202 MMSE 23-27 (~MCI)	4 questions mémoire	DCS <b>prédit</b> la conversion uniquement chez ceux à haut MMSE



(Référence) Cohorte	Temps de suivi	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
(Rabin et al., 2012) EAS	3.5 ans	627 sujets âgés	Multiple questions	9.3% conversion : DCS <b>prédit</b> la conversion vers la MA (mais moins que le report du proche)
(Rönnlund et al., 2015) Betula, cohorte prospective	5-15 ans	2043 sujets âgés	3 questions	10.2% conversion MA : sujets âgés <b>avec DCS &gt; sans DCS</b> (2 à 6 fois plus de risque selon la question – par rapport aux autres, à il y a 5 ans, confirmé par un proche)
(Schmand et al., 1997) ASE	4 ans	2114 sujets âgés	Questions multiples	DCS <b>prédit</b> la conversion
(Tobiansky et al., 1995) /	2 ans	705 sujets âgés	9 questions mémoire	<b>Sujets âgés avec DCS &gt; sans DCS</b> (4 fois plus de risques)
(van Oijen et al., 2007) Rotterdam	9 ans	7983 sujets âgés (1309 avec DCS ; 5618 sans DCS)	1 question mémoire	Sujets âgés <b>avec DCS &gt; sans DCS</b> (2 fois plus de risque) - <b>interaction</b> avec le niveau d'éducation
(Waldorff et al., 2012) /	4 ans	581 sujets âgés sans DCS 177 sujets âgés avec DCS	1 question mémoire	Sujets âgés non déments <b>avec DCS &gt; sans DCS</b> (2 fois plus de risque)
(Wolfsgruber et al., 2014) DCN	2 ans	417 MCI	1 question mémoire	<b>MCI avec DCS &gt; MCI sans DCS</b> (2.5 fois plus de risque) – interaction avec les performances cognitives
<b>Non associé</b>				
(Gifford et al., 2014) ADRC	3.5 ans	1843 MCI	Evaluation clinique (interview)	41% conversion : <b>MCI avec DCS = MCI sans DCS</b> (∅ différences)
(Jorm et al., 1997) /	3-6 ans	721 sujets âgés	Questions multiples	Le DCS <b>ne prédit pas</b> la conversion vers la démence
(Tsumsumimoto et al., 2017) OSHPE	2 ans	208 MCI sans DCS 539 MCI avec DCS	4 questions mémoire	<b>MCI avec DCS = MCI sans DCS</b>

*Abréviations:* ACT, Adult Changes in Thought ; ADC, Alzheimer's Disease Center ; ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; ADRC, Aging and Dementia Research Center ; AgeCoDe, German Study on Aging, Cognition and Dementia ; AIBL, Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle ; Arizona APOE, Arizona apolipoprotein E ; aMCI, Mild Cognitive Impairment amnésique ; APOE4, porteur de l'allèle E4 de l'Apolipoprotéine ; ASE, Amsterdam Study of the Elderly ; BRAiNS, Biologically Resilient Adults in Neurological Studies ; CBAS, Czech Brain Aging Study ; DCN, German Dementia Competence Network ; DCS, Déclin Cognitif Subjectif ; EAS, Einstein Aging Study ; ECog, The Everyday Cognition scale ; GDS, Geriatric Depression Scale ; LEILA75+, Leipzig Longitudinal Study of the Aged ; MA, Malades d'Alzheimer probable ; MAC-Q, Memory Complaint Questionnaire ; MADRC, Massachusetts Alzheimer's Disease Research Center ; MANS, Multidimensional Assessment of Neurodegenerative Symptoms questionnaire ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; MCSA, Mayo Clinic Study of Aging ; MMSE, Mini Mental State Examination ; MYHAT, Monongahela-Youghiogheny Health Aging Team ; OSHPE, Obu Study of Health Promotion for the Elderly ; QPC, Questionnaire of Cognitive Complaint ; SAS, Sujets âgés cognitivement sains ; SOF, Study of Osteoporotic Fractures.

### **2.2.3. Liens avec l'intégrité cérébrale du patient en neuroimagerie**

Dans cette partie, nous nous intéresserons plus particulièrement aux liens existants entre le DCS auto-rapporté et l'intégrité cérébrale en neuroimagerie reflétant les biomarqueurs de la MA et donc les pathologies amyloïde et tau, ainsi que la neurodégénérescence (i.e., atrophie et hypométabolisme du glucose cérébral). Tout comme pour les liens avec la cognition ou la progression clinique, la majorité des études se sont focalisées sur les liens existants chez les sujets âgés cognitivement sains, mais assez peu chez des patients aux stades de MCI ou de démence. Ces dernières sont détaillées dans le **Tableau 8** (pour revues voir *(Colijn and Grossberg, 2015; Garcia-Ptacek et al., 2016; Jessen, 2014; Wang et al., 2020)*). Bien que plusieurs études mettent également en évidence des liens avec les altérations de la substance blanche *(Brueggen et al., 2019; Li et al., 2016; Ohlhauser et al., 2019; Ryu et al., 2017; Shao et al., 2019; Wang et al., 2012)* et la connectivité fonctionnelle *(Cai et al., 2020; Chen et al., 2020; Contreras et al., 2017; Erk et al., 2011; Li et al., 2018; Parker et al., 2020)*, où les patients SCD pourraient avoir un profil intermédiaire entre les sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif et les patients MCI ou MA, nous ne les détaillerons pas ici.

#### **2.2.3.1. Liens avec les pathologies amyloïde et tau**

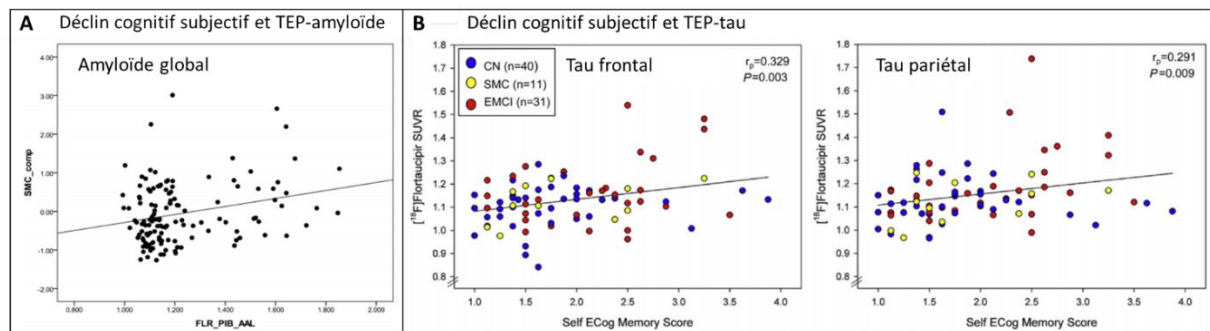
##### Liens avec les dépôts amyloïdes en TEP

Chez les sujets âgés cognitivement sains, une étude longitudinale a permis de mettre en évidence une augmentation dans le temps du DCS auto-rapporté plus important chez des sujets avec un taux anormal de dépôts amyloïdes (i.e., statut amyloïde positif, *(Amariglio et al., 2018)*); tandis que de nombreuses études transversales ont révélé des liens étroits entre ce DCS et les dépôts amyloïdes. En effet, plusieurs études ont démontré l'existence d'une

corrélation positive entre ces deux éléments ; plus les dépôts amyloïdes globaux (i.e., mesure globale de SUVR ; *(Aghjayan et al., 2017; Amariglio et al., 2012; Amariglio et al., 2015b; Buckley et al., 2017; Snitz et al., 2015c)* ou dans certaines régions cérébrales typiques de la MA (i.e., cortex préfrontal, cortex cingulaire, précuneus ; *(Perrotin et al., 2012)*) sont importants, plus le DCS auto-rapporté est fort (**Figure 19.A**). D'autres études ont quant à elles révélé que les patients SCD avaient plus de dépôts amyloïdes corticaux *(Perrotin et al., 2017)*, ou dans des régions frontales et temporo-pariétales *(Risacher et al., 2015; Snitz et al., 2015a)*, que des sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif. De plus, le niveau de DCS auto-rapporté serait plus important chez des sujets amyloïdes positifs *(Sperling et al., 2020; Zwan et al., 2016)*, et il prédirait aussi bien la présence de dépôts amyloïdes que les performances cognitives objectives *(Mielke et al., 2012)*. Toutefois, ces associations ne sont pas systématiquement retrouvées *(Cacciamani et al., 2017; Hollands et al., 2015; Verfaillie et al., 2019)*. Ces différences pourraient être en partie expliquées par l'existence d'interactions avec le type de recrutement et le statut APOE4. En effet, une étude indique que les dépôts amyloïdes seraient en proportion plus importantes chez les patients SCD quel que soit leur type de recrutement, mais que la corrélation existante entre le DCS auto-rapporté et les dépôts amyloïdes pourrait être spécifique des patients SCD-communautés *(Perrotin et al., 2017)* ; et une autre étude indique que seuls les sujets porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  présenteraient une association significative entre ces deux éléments *(Rowe et al., 2010)*.

Bien que moins nombreuses, d'autres études se sont intéressées à ces liens chez des sujets âgés non déments (i.e., sujets âgés cognitivement sains et/ou patients MCI). Si une étude montre une association entre le DCS auto-rapporté et les dépôts amyloïdes *(Sundermann et al., 2018)*, la plupart ne révèlent aucun lien chez ces sujets *(Buckley et al., 2013; Hammers et*

*al., 2017*). Ces différences sont très probablement associées à la présence de patients MCI parmi eux, puisque certaines études révèlent une association dans le lobe temporal médian chez ces derniers (*Choo et al., 2019*), tandis que d'autre révèlent un taux de DCS auto-rapporté similaire quel que soit le statut amyloïde des patients MCI (*Mendes et al., 2019*). Aucune étude ne semble s'être intéressée à ces liens chez des patients déments de type Alzheimer.



**Figure 19.** Association entre le déclin cognitif subjectif et les pathologies amyloïdes (A) et tau (B) en tomographie par émission de positon. D'après (*Amariglio et al., 2012; Swinford et al., 2018*). Abbréviations : CN, Sujets âgés cognitivement sains ; ECog, Everyday Cognition scale ; EMCI, early-Mild Cognitive Impairment ; PiB, Pittsburgh Compound B ; SMC, patients SCD ; SUVR, Standardized Uptake Value ratio ; TEP, Tomographie par émission de positon.

### Liens avec la charge tau en TEP

A ce jour, très peu d'études se sont intéressées aux liens existants entre le DCS auto-rapporté et la pathologie tau en TEP puisque les radiotraceurs utilisés restent récents, coûteux, et donc assez peu utilisés ; les études menées avec les dosages de p-tau et/ou t-tau dans le LCR semblent plus nombreuses (*Grambaite et al., 2013; Risacher et al., 2015; Visser et al., 2009; Wolfgruber et al., 2015*). L'étude de Buckley et collaborateurs révèle toutefois une association entre une augmentation du DCS auto-rapporté et de la charge tau dans le cortex entorhinal, mais pas dans le cortex temporal inférieur, chez des sujets âgés cognitivement sains (*Buckley et al., 2017*). L'étude de Swinford et collaborateurs met, quant à elle, en

évidence une association dans le lobe frontal, et moins dans le pariétal, chez des sujets âgés non déments (**Figure 19.B** ; *(Swinford et al., 2018)*). Il semble donc exister une association entre ces deux éléments, même si de futures études sont nécessaires pour mieux les appréhender.

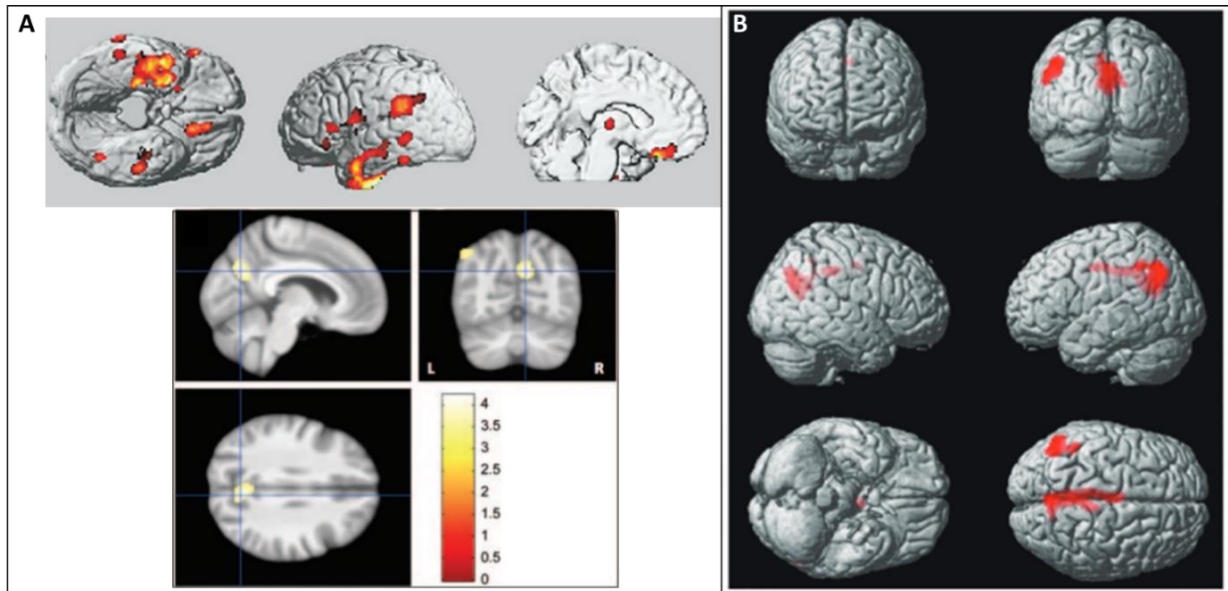
#### 2.2.3.2. Liens avec la neurodégénérescence

##### Liens avec le métabolisme du glucose cérébral en TEP

Chez les sujets âgés cognitivement sains, une étude longitudinale a permis de mettre en évidence que le DCS auto-rapporté pouvait prédire la diminution globale du métabolisme du glucose cérébral sur 2 ans (*Ercoli et al., 2006*). Plusieurs études transversales ont également révélé que plus le métabolisme du glucose cérébral est faible dans des régions typiques de la MA (i.e., lobes pariétal inférieur et temporal médian, cortex orbito-frontal et cortex cingulaire postérieur/précuneus), plus le DCS est important (**Figure 20.A**) ; et ce, que ce soit en termes de comparaisons de groupe (*Mosconi et al., 2008; Scheef et al., 2012; Song et al., 2016*) ou de corrélations (*Rimajova et al., 2008; Vannini et al., 2017c*). Il est à noter que cette relation n'est pas systématiquement retrouvée (*Cacciamani et al., 2017; Risacher et al., 2015*), et qu'elle semble d'autant plus forte chez les sujets amyloïdes positifs (*Vannini et al., 2017c*).

De manière intéressante, deux études se sont également intéressées à ces liens chez des patients MCI ou déments de type Alzheimer. L'étude de Nobili et collaborateurs a ainsi mis en évidence une association négative chez des patients aMCI ; et ce, dans des régions similaires à celles retrouvées chez les sujets âgés cognitivement sains (**Figure 20.B** ; *(Nobili et al., 2010)*). A l'inverse, l'étude de Salmon et collaborateurs a, quant à elle, révélée une association inverse (i.e., positive) chez des patients MA, où la diminution du métabolisme du glucose dans le lobe

temporal, le cortex orbito-frontal et l'insula, était cette fois-ci associée à un plus faible DCS auto-rapporté (Salmon et al., 2006).



**Figure 20.** Association entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et le métabolisme du glucose cérébral en tomographie par émission de positon (TEP), chez des sujets âgés cognitivement sains (A) ou des patients MCI (B). D'après (Mosconi et al., 2008; Nobili et al., 2010; Scheef et al., 2012).

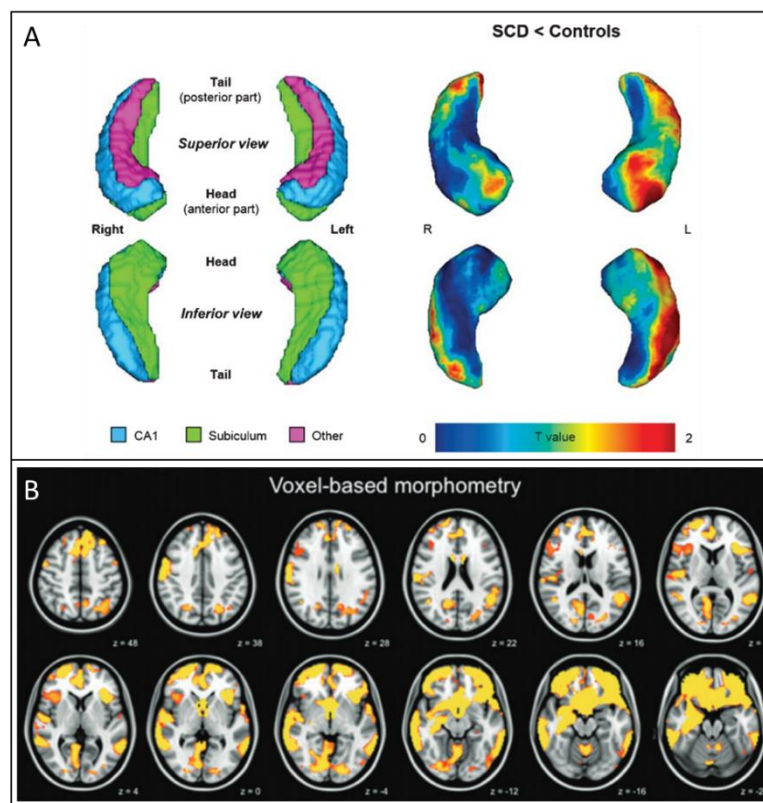
#### Liens avec le volume cérébral de substance grise en IRM

De très nombreuses études transversales ont été menées en IRM anatomique chez des sujets âgés cognitivement sains, et ont révélées l'existence d'un lien entre une diminution du volume de substance grise et la présence d'un DCS auto-rapporté, notamment lors de comparaisons entre des patients SCD et des sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif dans des régions d'intérêts telles que l'hippocampe (plus particulièrement le sous-champs hippocampique CA1, le subiculum et le gyrus denté), ainsi que les cortex parahippocampiques, périrhinaux, entorhinaux, et/ou l'amygdale (**Figure 21.A**, (Buckley et al., 2016a; Cantero et al., 2016; Fan et al., 2018; Kim et al., 2013; Meiberth et al., 2015; Perrotin et al., 2015a; Rogne et

*al., 2016; Ryu et al., 2017; Striepens et al., 2010; van der Flier et al., 2004; van Rooden et al., 2018; Yue et al., 2018*). Ces associations dans le lobe temporal médian sont également mises en évidence lors d'analyses de corrélations (*Cedres et al., 2019; Cherbuin et al., 2015; Conley et al., 2020; Valech et al., 2019*), et lors d'analyses sur cerveau entier (*Chételat et al., 2010; Liang et al., 2020; Scheef et al., 2012*), où elles sont régulièrement étendues à des régions variées couvrant les lobes pariétaux et frontaux, et/ou le cortex cingulaire postérieur et le précuneus (**Figure 21.B**, (*Hafkemeijer et al., 2013; Sánchez-Benavides et al., 2018; Zhao et al., 2019a*)). Il est intéressant de noter que la variété des régions impliquées pourraient dépendre du type de recrutement des patients SCD puisque les patterns d'atrophie semblent plus complexes chez ceux recrutés après une consultation mémoire, et restreints à l'hippocampe et aux cortex temporaux et pariétaux chez les patients SCD recrutés chez des volontaires de la communauté (pour revue voir (*Pini and Wennberg, 2021*)). Une étude transversale a d'ailleurs mis en évidence une diminution de volume de substance grise supérieur chez les patients SCD-cliniques comparés à des patients SCD-communautés ; ces derniers présenteraient un profil structurel proche de celui des sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif (*Perrotin et al., 2017*). De plus, il semble également exister une interaction avec le statut APOE4, où seuls les sujets porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  présenteraient une association significative entre ces deux éléments (*Striepens et al., 2011; Sun et al., 2019*). Cela pourrait en partie expliquer l'absence d'association retrouvée dans certaines études (*Blom et al., 2019; Kiuchi et al., 2014; Marcotte et al., 2019; Parker et al., 2020; Risacher et al., 2015; Rowe et al., 2010*).

De manière intéressante, le déclin dans le temps du volume de substance grise hippocampique observé chez les patients SCD (*Nunes et al., 2010*), de même que les

altérations structurelles présentent chez eux à un moment donné, semblent à un niveau intermédiaire entre des sujets n'ayant aucun déficit cognitif et celles retrouvées chez des patients MCI et/ou déments de type Alzheimer (*Hong et al., 2015; Jessen et al., 2006; Peter et al., 2014; Saykin et al., 2006; Tepest et al., 2008; Zhao et al., 2019b*). Des études longitudinales ont également révélé que les patients SCD convertissant vers ces stades présentaient un taux d'atrophie plus important que les patients ne convertissant pas (*Archer et al., 2010*), et qu'un pattern d'atrophie cérébrale proche de celui des patients MA pouvait être retrouvé chez 13% des patients SCD. Ces patients présenteraient plus de dépôts amyloïdes et un risque accru de conversion vers les stades de MCI et de démence (*Ferreira et al., 2017*).

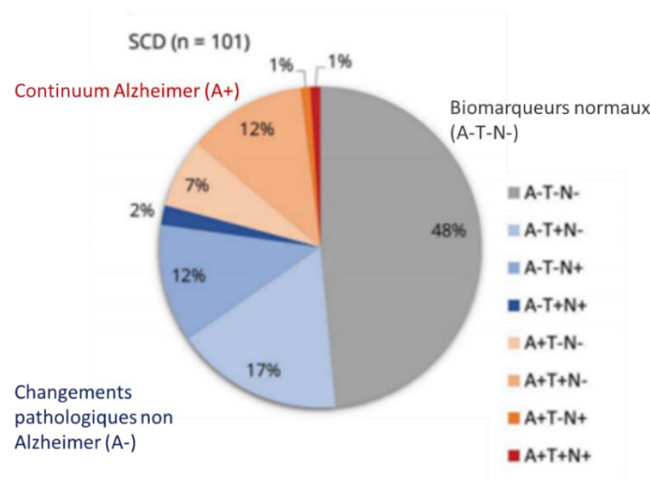


**Figure 21.** Associations entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et le volume de substance grise en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dans l'hippocampe (A) ou le cerveau entier (B), chez des sujets âgés cognitivement sains. D'après (*Hafkemeijer et al., 2013; Perrotin et al., 2015a*).



### 2.2.3.3. Liens avec les biomarqueurs en neuroimagerie dans leur ensemble - classification AT(N)

Deux études ont montré que la présence simultanée des trois biomarqueurs de la MA ne semble concerner que peu de patients SCD (i.e., 1 à 2% contre 14% des patients MCI et 35% des patients MA, **Figure 22** ; (Altomare et al., 2019; Ebenau et al., 2020)). Il est toutefois intéressant de noter que la présence d'une pathologie amyloïde chez ces patients SCD (quel que soit le statut pour la pathologie tau) semble associée à un déclin cognitif plus rapide et à un plus grand risque de conversion vers la démence comparé aux patients SCD ne présentant aucun biomarqueur de la MA (i.e., A-T-N-, (Ebenau et al., 2020), et qu'en neuropathologie ils présentent un taux plus élevé de plaques amyloïdes neuritiques dans le néocortex et le lobe temporal médian (Kryscio et al., 2014).



**Figure 22.** Fréquence des profils AT(N) chez des patients SCD recrutés après consultation mémoire. D'après (Altomare et al., 2019).

Abréviations : A, Amyloïde; N, Neurodégénérescence; SCD, Subjective Cognitive Decline; T, Tau.

**Tableau 8.** Récapitulatif des liens existants entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et les biomarqueurs de la maladie d’Alzheimer en neuroimagerie

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Vol	Met	Aβ	Tau	Conclusion
<b>Etudes multimodales combinant plus de deux biomarqueurs en neuroimagerie</b>							
(Amariglio et al., 2015b) HABS	257 SAS	Score composite (3 questionnaires)	₯	₯	₯		<b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ et ↗ neurodégénérescence et <b>Aβ-/ND- &lt; Aβ+/ND-, Aβ+/ND+, Aβ-/ND+</b> (IRM-T1, TEP-FDG et TEP-PiB ROI)
(Buckley et al., 2017) HABS	133 SAS	Score composite (3 questionnaires)			₯	₯	<b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ (TEP-PiB ROI) <b>Association</b> ↗ DCS ↗ tau entorhinal, ∅ tau temporal (TEP-FTP ROI)
(Cacciamani et al., 2017) INSIGHT-PreAD	318 SCD-cliniques	Multiples autoévaluations	∅	∅	∅		DCS <b>non associé</b> au volume de SG de l’hippocampe, métabolisme du glucose cérébral et Aβ (IRM-T1, TEP-FDG ROI, TEP-Florbetapir SUVr)
(Chételat et al., 2010) AIBL	31 SAS Aβ- / 13 SAS Aβ+ 30 SCD Aβ- / 19 SCD Aβ+ 22 MCI Aβ+ / 34 MA Aβ+	1 question mémoire	₯		∅		<b>Aβ+ SCD</b> , Aβ+ MCI et Aβ+ MA > <b>Aβ+ SAS</b> en terme d’atrophie du lobe temporal (IRM-T1 voxelwise), rien en Aβ (TEP-PiB SUVr)
(Ferreira et al., 2017) AIBL	69 SAS 86 SCD-communautés 45 MCI / 38 MA	1 question mémoire	₯		₯		<b>Longitudinal</b> – 7.5 ans : 13% patients SCD avec un <b>pattern d’atrophie</b> cérébrale proche des MA, et chez eux ↗ Aβ et ↗ risque de conversion (IRM-T1 voxelwise, TEP-PiB SUVr)
(Perrotin et al., 2017) IMAP	35 SAS 35 SCD-communautés 28 SCD-cliniques	Autoévaluation (CDS)	₯		₯		<b>SCD-communautés, SCD-cliniques</b> > SAS en Aβ+ et <b>association</b> ↗ DCS ↗ Aβ uniquement chez les SCD-communautés, ∅ SCD-cliniques (TEP-Florbetapir SUVr) ; <b>SAS, SCD-communautés</b> > <b>SCD-cliniques</b> en volume de SG de l’hippocampe gauche, le parahippocampe, l’insula, et les lobes temporaux et pariétaux (IRM-T1 voxelwise)
(Risacher et al., 2015) ADNI	185 SAS 104 SCD-communautés 305 early-MCI	Autoévaluation (CCI)	∅	∅	₯		<b>SAS &lt; SCD &lt; Early-MCI</b> en terme d’Aβ dans les régions frontales, temporales et pariétal médian – <b>interaction</b> avec le statut APOE4 : SCD APOE4+ (N=33) > SCD APOE4- (N=71) en terme d’Aβ, ∅ volume SG et métabolisme (IRM-T1, TEP-FDG ROI, TEP-Florbetapir SUVr)
(Rowe et al., 2010) AIBL	177 SAS 57 MCI / 53 MA	1 question mémoire	∅		₯		<b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ uniquement chez les porteurs APOE4 - <b>interaction</b> (TEP-PiB SUVr) ; DCS <b>non associé</b> au volume de SG de l’hippocampe (IRM-T1 ROI)

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Vol	Met	Aβ	Tau	Conclusion
(Rueda et al., 2015) ADNI	307 SAS 310 early-MCI 251 late-MCI/212 MA	Autoévaluation (ECog)	∅		∅		<b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ, ↗ taille ventricules et ↘ volume de SG de l'hippocampe dans le groupe entier + volume hippocampe chez early_MCI (IRM-T1 ROI Freesurfer, TEP-Florbetapir SUVr)
(Scheef et al., 2012) KBFZ	56 SAS 31 SCD-cliniques	1 question mémoire	₣	₣			<b>SAS &gt; SCD</b> en métabolisme du glucose cérébral dans le précuneus et le lobe pariétal et volume de SG de l'hippocampe (IRM, TEP-FDG voxelwise)
(Vannini et al., 2017c) HABS	251 SAS	Autoévaluation (MFQ)		₣	₣		<b>Association</b> ↗DCS ↘métabolisme du glucose cérébral dans le précuneus, le pariétal inférieur, temporal inférieur, gyrus frontal médian et COF – <b>interaction</b> avec le statut Aβ (TEP-FDG voxelwise, TEP-PiB SUVr)
<b>Études en lien avec les dépôts amyloïdes en TEP</b>							
(Aghjayan et al., 2017) HABS	252 SAS	Score composite (3 questionnaires)			₣		<b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ globaux– <b>interaction</b> avec niveau d'éducation (TEP-PiB SUVr)
(Amariglio et al., 2012) HABS	131 SAS	Score composite (3 questionnaires)			₣		<b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ globaux (TEP-PiB SUVr)
(Amariglio et al., 2018) HABS	279 SAS	Evaluation clinique (STIDA)			₣		<b>Longitudinal</b> – 4 ans : ↗ <b>DCS dans le temps</b> surtout chez les Aβ+ (TEP-PiB SUVr)
(Buckley et al., 2013) AIBL	674 SAS/66 MCI	Autoévaluation (MAC-Q)			∅		DCS <b>non associé</b> aux Aβ chez les 149 participants avec neuroimagerie (130 SAS/19 MCI – TEP-PiB SUVr)
(Choo et al., 2019) Corée du Sud	68 MCI	Autoévaluation (SMCS)			₣		<b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ dans le lobe temporal médian et parahippocampe gauche (TEP-Florbetapen ROI)
(Hammers et al., 2017) /	27 sujets âgés	Autoévaluation (CFQ)			∅		DCS <b>non associé</b> aux Aβ (TEP-Flutemetamol)
(Hollands et al., 2015) AIBL	289 SAS	Autoévaluation (MAC-Q)			∅		<b>SAS Aβ+ = Aβ-</b> en termes de DCS (TEP-PiB SUVr)
(Mendes et al., 2019) CCC	176 MCI	Autoévaluation (SMCS)			∅		<b>MCI Aβ+ (N=96) = Aβ-</b> (N=86) en termes de DCS (TEP-PiB ou LCR)
(Mielke et al., 2012) MCSA	483 SAS	Autoévaluation (Blessed)			₣		<b>DCS prédit l'Aβ+</b> aussi bien que les résultats aux performances cognitives (TEP-PiB SUVr)
(Perrotin et al., 2012) BACS	48 SAS	2 questions mémoire			₣		<b>DCS chez les Aβ+ &gt; chez Aβ-</b> ; <b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ dans le CCA/CPF médian, le CCP/précuneus ; ∅ CPF latéral, lobe temporal (TEP-PiB ROI)

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Vol	Met	Aβ	Tau	Conclusion
(Snitz et al., 2015a) ADRC	84 SAS 14 SCD-cliniques	3 autoévaluations (MFQ, CFQ, SCCS)			₹		<b>SAS &lt; SCD</b> en terme d'Aβ en frontal, temporal latéral et pariétal (TEP-PIB ROI)
(Snitz et al., 2015c) Pittsburgh	92 SAS	3 autoévaluations (MFQ, CFQ, SCCS)			₹		<b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ pour un seul des 3 questionnaires – <b>interaction</b> avec le neuroticisme (TEP-PIB SUVr)
(Sperling et al., 2020) A4	4486 SAS Aβ+	Autoévaluation (CFI)			₹		<b>SAS Aβ+ &gt; SAS Aβ-</b> en termes de DCS (TEP-Florbetapir SUVr)
(Sundermann et al., 2018) ADNI	940 sujets âgés	Autoévaluation (ECog)			₹		<b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ (TEP-Florbetapir SUVr)
(Verfaillie et al., 2019) SCIENCE	106 SCD-cliniques	3 autoévaluations			∅		DCS <b>non associé</b> aux Aβ, mais à l'index de conscience des troubles et à l'inquiétude – hypernosognosie (TEP-Florbetapir)
(Zwan et al., 2016) AIBL	307 SAS	1 question mémoire			₹		<b>SAS Aβ+ (N=78) &gt; SAS Aβ- (N=229)</b> en termes de DCS (TEP-PIB SUVr)
<b>Études en lien avec la charge Tau en TEP</b>							
(Swinford et al., 2018) ADNI	40 SAS / 31 early-MCI 11 SCD-communautés	Autoévaluation (ECog)				₹	<b>Association</b> ↗ DCS ↗ frontal, ↗ pariétal tau (moins importante) dans le groupe total – même lorsque restreint aux Aβ+ (TEP-Flortaucipir ROI)
<b>Études en lien avec le métabolisme du glucose cérébral en TEP</b>							
(Ercoli et al., 2006) AMRC	30 SAS	Autoévaluation (MFQ)		₹			<b>Longitudinal</b> – 2 ans : <b>Association</b> ↗ DCS ↘ métabolisme du glucose global peu importe le statut APOE4 (TEP-FDG ROI)
(Mosconi et al., 2008) CBH	15 SAS 13 SCD-mixtes	/		₹			<b>SAS &gt; SCD</b> pour le métabolisme le gyrus temporal inférieur, le parahippocampe, le thalamus (TEP-FDG voxelwise)
(Nobili et al., 2010) /	42 aMCI	Autoévaluation (MAC-Q)		₹			<b>Association</b> ↗ DCS ↘ métabolisme dans le CCP, le lobe pariétal inférieur, le précuneus et le gyrus angulaire (TEP-FDG voxelwise)
(Rimajova et al., 2008) /	7 SAS 23 SCD-communautés	Autoévaluation (CAMDEX-R)		₹			<b>Association</b> ↗ DCS ↘ métabolisme glucose cérébral dans le CCP/CCA uniquement chez les SCD (TEP-FDG ROI)
(Salmon et al., 2006) /	209 MA	Autoévaluation		₹			<b>Association</b> ↘ DCS ↘ métabolisme du glucose cérébral dans le parahippocampe droit, le cortex frontal supérieur et temporal moyen, l'insula et le COF (TEP-FDG voxelwise)
(Song et al., 2016) Mary's Hospital	42 SAS / 47 MCI 68 SCD-cliniques	/		₹			<b>SAS &gt; SCD</b> en métabolisme du glucose cérébral dans les régions périventriculaires (TEP-FDG voxelwise)

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Vol	Met	Aß	Tau	Conclusion
<b>Études en lien avec le volume de substance grise en IRM</b>							
(Archer et al., 2007) NHNN	56 sujets âgés	Autoévaluation (MFQ)	∅				DCS <b>non associé</b> au volume de SG hippocampique (IRM-T1 ROI)
(Archer et al., 2010) NHNN	27 SAS 32 SCD-cliniques 16 MCI	Autoévaluation (MFQ)	≠				<b>Longitudinale</b> sur 1 an : <b>MCI &gt; SAS, SCD et SCD-convertissant &gt; SCD-stable</b> pour le taux d'atrophie globale, hippocampique et l'élargissement ventriculaire (IRM-T1 ROI)
(Blom et al., 2019) SMART-Medea	456 SAS 143 SCD-communautés	4 questions	∅				<b>SAS = SCD</b> en termes de volume de SG total ou hippocampique (IRM-T1 ROI)
(Buckley et al., 2016a) AIBL	58 SAS Aß+	Autoévaluation (MAC-Q)	≠				13 participants avec <b>très haut DCS</b> < 19 participants avec <b>très bas DCS</b> en termes de volume de SG de l'hippocampe gauche (IRM-T1 ROI)
(Cantero et al., 2016) /	48 SAS 47 SCD-communautés	Autoévaluation (MFQ)	≠				<b>SAS &gt; SCD</b> en volume de SG du CA1, CA4, gyrus denté (IRM-T1 ROI Freesurfer)
(Cedres et al., 2019) GENIC	416 SAS	9 questions	≠				<b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume de SG intracrânien global et ↗ atrophie cérébrale globale (IRM-T1 ROI)
(Chen et al., 2021) Chinese Han	24 SAS 31 SCD-communautés	/	≠				<b>SCD &lt; SAS</b> en volume de SG dans le mésencéphale basal et le noyau basal de Meynert, ∅ cortex entorhinal et l'hippocampe (IRM-T1 ROI)
(Cherbuin et al., 2015) PATH Through Life	305 SAS	1 question mémoire	≠				<b>Longitudinal</b> – 4 ans : DCS à l'inclusion <b>ne prédit pas</b> l'atrophie hippocampique, non associé à l'inclusion, mais lors <b>du suivi, association</b> ↗ DCS ↘ <b>volume de SG</b> de l'hippocampe (IRM-T1 ROI)
(Conley et al., 2020) /	44 SAS	Autoévaluation (CCI)	≠				<b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume de SG dans le lobe temporal médian droit chez les femmes de 50-60 ans post-ménopause (IRM-T1 voxelwise)
(Fan et al., 2018) Taiwan	34 SAS 43 SCD-cliniques 44 aMCI	/	≠				<b>SAS &gt; SCD</b> : Atrophie significative dans les cortex parahippocampique, périrhinal et entorhinal gauche, mais pas dans l'hippocampe des patients SCD (IRM-T1 ROI)
(Fu et al., 2021) Chine	42 SAS/35 SCD-cliniques 43 aMCI /41 MA	/	≠				<b>SAS &lt; SCD</b> : Asymétries neuro-anatomiques des volumes/surface/forme des ventricules latéraux et du cervelet (IRM-T1 ROI)
(Fyock and Hampstead, 2015) ADRC	58 MCI	Autoévaluation (MAC-S)	≠				<b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume de SG dans l'amygdale, ∅ hippocampe avec un seul item de la MAC-S (IRM-T1 ROI)

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Vol	Met	Aß	Tau	Conclusion
(Gifford et al., 2015b) ADNI	191 MCI sans DCS 206 MCI avec DCS	1 question mémoire (GDS)	∅				<b>MCI sans DCS = avec DCS</b> en volume de SG dans le frontal, pariétal, temporal, cingulaire, (para)hippocampe, et entorhinal (IRM-T1 ROI)
(Hafkemeijer et al., 2013) Leiden	29 SAS 25 SCD-cliniques	/	≠				<b>SAS &gt; SCD</b> pour le volume de SG des régions variées (IRM-T1 voxelwise)
(Hong et al., 2015) /	28 SAS 28 SCD-cliniques/29MCI	/	≠				<b>SAS &lt; SCD &lt; MCI</b> en terme d'atrophie dans les lobes frontaux, temporaux et pariétaux (IRM-T1 voxelwise)
(Jessen et al., 2006) Bonn1	14 SAS/12 SCD-cliniques 15 MCI / 13 MA	/	≠				<b>SAS &gt; SCD (18%/6%) &gt; MCI (26%/16%) &gt; MA (44%/19%)</b> en termes de volume de SG du cortex entorhinal et hippocampique (IRM-T1 ROI)
(Jung et al., 2016) Samsung Medical Center	612 SCD-cliniques	/	≠				<b>3 sous-types anatomique de SCD</b> : avec une atrophie minimale (52%), une atrophie temporale (13%), ou une atrophie diffuse (35%) (IRM-T1)
(Kim et al., 2013) Corée	28 SAS 90 SCD-cliniques	/	≠				<b>SAS &gt; SCD</b> en volume de SG de l'hippocampe et l'amygdale – interaction avec dépression chez SCD (IRM-T1 ROI)
(Kiuchi et al., 2014) /	41 SAS/28 SCD-cliniques 43 MCI/39 MA	/	∅				<b>SAS = SCD</b> en termes de volume de SG (IRM-T1 voxelwise)
(Liang et al., 2020) /	32 SAS 35 SCD-communautés	1 question mémoire	≠				<b>SAS &gt; SCD</b> en volume de SG dans l'hippocampe (IRM-T1 voxelwise)
(Marcotte et al., 2019) CIMA-Q	30 SAS 67 SCD-communautés 30 MCI/16 MA	1 question mémoire	∅				<b>SAS = SCD</b> en volume de SG (IRM-T1)
(Meiberth et al., 2015) KBfZ	69 SAS 41 SCD-cliniques	1 question mémoire	≠				<b>SAS &gt; SCD</b> pour l'épaisseur corticale dans le cortex entorhinal gauche, ∅ parahippocampe (IRM-T1, ROI FreeSurfer)
(Nunes et al., 2010) /	11 SAS 15 SCD-cliniques/17 MCI	Autoévaluation (SMCS)	≠				<b>Longitudinal – 3.5 ans : SCD avec un déclin dans le temps</b> du volume de SG de l'hippocampe, ∅ amygdale ; intermédiaire SAS-MCI (IRM-T1 ROI)
(Parker et al., 2020) ADNI	23 SAS 23 SCD-communautés	/	∅				<b>SAS = SCD</b> pour le volume de SG (IRM-T1 voxelwise)
(Perrotin et al., 2015a) IMAP	40 SAS 17 SCD-cliniques	Autoévaluation (CDS)	≠				<b>SAS &gt; SCD</b> pour le volume de SG dans l'hippocampe, le CA1, le subiculum (IRM-T1 ROI)
(Peter et al., 2014) Bonn2	53 SAS 24 SCD	/	≠				SAS < SCD en termes de <b>similarité</b> avec le <b>pattern de volume de SG de la MA</b> (IRM-T1)

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Vol	Met	Aß	Tau	Conclusion
(Rogne et al., 2016) Troms Dementia Study	58 SAS/25 SCD-cliniques 115 MCI	1 question mémoire	☒				<b>SAS &gt; SCD, MCI</b> pour le volume de SG hippocampique et la largeur des ventricules (IRM-T1 ROI)
(Ryu et al., 2017) /	27 SAS 18 SCD-cliniques	/	☒				<b>SAS &gt; SCD</b> en termes de volume de SG dans le cortex entorhinal, Ø hippocampe (IRM-T1 ROI)
(Sánchez-Benavides et al., 2018) ALFA	2098 SAS 572 SCD-communautés	Autoévaluation (SCD-Q)	☒				<b>SAS &lt; SCD</b> dans le cortex temporal, le fusiforme, le précuneus/cunéus (IRM-T1 voxelwise)
(Saykin et al., 2006) DMAS	40 SAS 40 SCD-mixtes 40 MCI	Score composite (7 questionnaires)	☒				<b>SAS &gt; SCD &gt; MCI</b> surtout en fronto-temporal, temporal médian ; et <b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume de SG de l'hippocampe dans le groupe entier (SAS/SCD/MCI) (IRM-T1 voxelwise)
(Stewart et al., 2008) 3C	1779 sujets âgés	Multiples questions mémoire	☒				<b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume de SG de l'hippocampe (IRM-T1 ROI)
(Stewart et al., 2011) 3C	1336 sujets âgés	Multiples questions mémoire	☒				<b>Longitudinal</b> – 4 ans : DCS à l'inclusion <b>associé</b> aux changements de volume de SG hippocampique, Ø volume global (IRM-T1 ROI)
(Striepens et al., 2010) Bonn	48 SAS 21 SCD-cliniques	/	☒				<b>SAS &gt; SCD</b> pour le volume de SG de l'hippocampe, cortex entorhinal et amygdale droite, Ø global (IRM-T1 ROI)
(Striepens et al., 2011) Bonn	62 SAS 40 SCD-cliniques	/	☒				<b>Interaction DCS-volume SG-statut APOE4</b> dans l'hippocampe, Ø amygdale et entorhinal (IRM-T1 ROI)
(Sun et al., 2019) SILCODE	73 SAS 65 SCD-communautés	Multiples questions	☒				<b>SAS &gt; SCD</b> volume de SG et surface corticale –interaction avec statut APOE4 et anxiété (IRM-T1 ROI)
(Tepest et al., 2008) Bonn	13 SAS/ 14 SCD-cliniques 15 MCI/12 MA	/	☒				<b>SAS &lt; SCD &lt; MCI &lt; MA</b> en termes de déformation de la surface du sous-champs hippocampique CA1 (faible entre SAS-SCD) (IRM-T1 ROI)
(Valech et al., 2019) Barcelona	22 SAS 34 SCD-cliniques	Autoévaluation (SCD-Q)	☒				<b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume SG lobe frontal droit et ↗ volume SG lobe occipital, fusiforme, cervelet dans le groupe entier (IRM-T1 voxelwise)
(van der Flier et al., 2004) /	28 SAS 20 SCD-cliniques	/	☒				<b>SAS &gt; SCD</b> en volume de SG dans l'hippocampe gauche, Ø parahippocampe (IRM-T1 ROI)
(van Norden et al., 2008) RUN-DMC	500 sujets âgés	Autoévaluation (CFQ)	☒				<b>Sujets âgés sans DCS &gt; avec DCS</b> en volume de SG dans l'hippocampe (IRM-T1 ROI)
(van Rooden et al., 2018) /	42 SAS 25 SCD-cliniques	1 question mémoire	☒				<b>SAS &lt; SCD</b> en terme d'atrophie du lobe temporal médian (IRM-T1 ROI)

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Vol	Met	Aβ	Tau	Conclusion
(Yue et al., 2018) CLAS	67 SAS / 30 MCI 111 SCD-communautés	1 question mémoire	☒				<b>SAS &gt; SCD, MCI</b> en volume de SG de l'hippocampe, l'amygdale (IRM-T1 ROI)
(Zhao et al., 2019a) /	48 SAS/40 SCD-cliniques 44 aMCI	/	☒				<b>SAS &lt; SCD = MCI</b> pattern d'atrophie cérébrale dans le frontal, temporal, pariétal, cingulaire, hippocampe, amygdale, insula (IRM-T1 ROI)
(Zhao et al., 2019b) Chinese Han	42 SAS 35 SCD-communautés 43 aMCI / 41 MA	/	☒				<b>SAS &gt; SCD &gt; MCI &gt; MA</b> en volume de SG de l'hippocampe (CA1, CA4, gyrus denté) (IRM-T1 ROI Freesurfer)

*Abréviations* : Aβ, dépôts amyloïdes ; Aβ+, statut amyloïde positif ; Aβ-, statut amyloïde négatif ; A4, Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer disease study ; ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; ADRC, Aging and Dementia Research Center ; AIBL, Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle ; ALFA, Alzheimer and Families ; aMCI, Mild Cognitive Impairment amnésique ; AMRC, Aging and Memory Research Center ; APOE4, porteur de l'allèle E4 de l'Apolipoprotéine ; BACS, Berkeley Aging Cohort Study ; CA, Corne d'Ammon ; CBH, Center for Brain Health ; CCA, Cortex cingulaire antérieur ; CCC, Cognitive Complaints Cohort ; CCI, Cognitive Change Index ; CCP, Cortex cingulaire postérieur ; CDS, Cognitive Difficulties Scale ; CFI, Cognitive Function Index ; CFQ, Cognitive Failure Questionnaire ; CIMA-Q, Consortium pour l'identification précoce de la maladie d'Alzheimer ; CLAS, China Longitudinal Aging Study ; COF, Cortex Orbito-Frontal ; CPF, Cortex Pré-Frontal ; DCS, Déclin cognitif subjectif ; DMAS, Dartmouth Memory and Aging Study ; ECog, Everyday Cognition scale ; FDG, 18F-fluorodeoxyglucose ; FTP, Flortaucipir ; GDS, Geriatric Depression Scale ; GENIC, Group of neuropsychological studies from the Canary Islands ; HABS, Harvard Aging Brain Study ; IMAP, Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce ; INSIGHT-PreAD, INVeStIGATION of Alzheimer's Predictors in subjective memory complainers - Pre Alzheimer's disease ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; KBFZ, Clinical Treatment and Research Center for Neurodegenerative Disorders ; MA, Malade d'Alzheimer probable ; MAC-Q, Memory Complaint Questionnaire ; MAC-S, Memory Assessment Clinics self- ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; MCSA, Mayo Clinic Study of Aging ; Met., Métabolisme du glucose cérébrale ; MFQ, Memory Functioning Questionnaire ; N, effectif ; ND, Neurogénérescence ; NHNN, National Hospital for Neurology and Neurosurgery ; PATH, Personality and Total Health Through Life Project ; PiB, Pittsburgh Compound B ; ROI, Régions d'intérêt ; RUN-DMC, Radboud University Nijmegen Diffusion tensor and MRI cohort ; SAS, Sujets âgés cognitivement sains ; SCCS, Subjective Cognitive Complaint Scale ; SCD, Subjective Cognitive Decline ; SCD-Q, Subjective Cognitive Decline Questionnaire ; SCIENCe, Subjective Cognitive Impairment Cohort ; SG, Substance Grise ; SILCODE, Sino Longitudinal Study on Cognitive Decline ; SMART-Medea, Second Manifestations of ARTERial diseasee Memory, depression and aging ; SMCS, Subjective Memory Complaint Scale ; STIDA, Structured Telephone Interview for Dementia Assessment ; SUVr, Standardized Uptake Value ratio ; TEP, Tomographie par Émission de Positons ; Vol., Volume de substance grise.



## 2.2. En résumé...

- De nombreuses études indiquent une association significative entre la présence d'un déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et des niveaux plus élevés de symptômes dépressifs et anxieux chez des sujets âgés non déments (i.e., sujets âgés cognitivement sains et/ou patients MCI). Il est probable que la présence de ce déclin subjectif soit révélatrice d'une vulnérabilité psychoaffective antérieure chez certains sujets. Toutefois, il existe également un lien étroit entre ces symptômes et la maladie d'Alzheimer ; ces derniers pourraient correspondre à des comorbidités et augmenter le risque de déclin cognitif ou de conversion vers la démence. Des études complémentaires sont nécessaires à ce jour pour mieux appréhender les liens existants entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et les facteurs psychoaffectifs (i.e., dépression et anxiété) selon les stades d'atteinte de la maladie.
- Chez les sujets âgés cognitivement sains, il existe un lien clair entre la présence d'un déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et une augmentation du risque de déclin cognitif et de conversion vers les stades de MCI et de démence dans le temps ; même si le lien avec les performances cognitives à un moment donné n'est pas toujours retrouvé. Il existe également une association significative avec les biomarqueurs en neuroimagerie de la maladie d'Alzheimer (i.e., diminution de volume de substance grise dans le lobe temporal médian, diminution du métabolisme du glucose dans les régions temporo-pariétales, augmentation des dépôts amyloïdes corticaux, charge tau anormale), où les patients SCD présentent un pattern cérébral intermédiaire proche de celui des patients MCI et MA. Ces liens semblent impacter par plusieurs facteurs tels que la sévérité du déclin subjectif, le statut APOE4, et le type de recrutement des patients.

- Chez les patients MCI et déments de type Alzheimer, ces liens semblent moins clairs. En effet, les études ne révèlent que peu ou pas de liens avec les performances cognitives ou le déclin cognitif dans le temps, et les résultats en lien avec le risque de conversion vers la démence ne sont pas consistants. De plus, des études complémentaires sont nécessaires pour mieux appréhender les liens existants avec l'intégrité cérébrale de ces sujets puisque très peu d'études semblent s'y être intéressées jusqu'ici. Ces dernières révèlent une faible association lorsque les déficits cognitifs sont modérés, voire même une relation inverse à celle présente chez les sujets âgés cognitivement sains.
- Le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient semble donc pertinent à prendre en compte chez des sujets âgés cognitivement sains, mais dès l'arrivée des premiers troubles objectivables aux tests neuropsychologiques, il pourrait ne plus suffire à lui seul pour indiquer un risque accru d'être dans le continuum clinique de la maladie d'Alzheimer.



### 2.3. Le déclin cognitif subjectif rapporté par un proche du patient : un indice supplémentaire ?

Le déclin cognitif subjectif rapporté par un proche du patient (aussi appelé aidant, informant, partenaire d'étude, ou source collatérale) correspond au report d'un déclin par un individu qui connaît bien le patient, et qui est donc capable de détecter des changements cognitifs et/ou fonctionnels récents chez lui (i.e., DCS hétéro-rapporté). Au contraire des performances mesurées lors de tests neuropsychologiques lors d'une première consultation, ce report semble capable de mesurer de manière sensible un déclin dans la vie quotidienne, et pourrait donc être un indice supplémentaire à prendre en compte dès le stade préclinique de la MA. De plus, il pourrait également être pertinent aux stades de MCI et de démence, lorsqu'une perte de conscience des troubles apparaît chez certains patients. En effet, à ces stades, le DCS auto-rapporté pris seul ne semble plus relevant cliniquement puisqu'il n'est alors que peu, voire plus, associé aux performances cognitives, à la progression clinique, et à l'intégrité cérébrale du patient (voir sections précédentes **2.2.2/2.2.3**). Afin de mettre en lumière la pertinence clinique du DCS rapporté par un proche, nous allons décrire ci-dessous ses liens avec le DCS rapporté par le patient lui-même, ainsi que ses liens avec la cognition, la progression clinique et l'intégrité cérébrale du patient. Ces derniers sont également détaillés dans le **Tableau 9**.

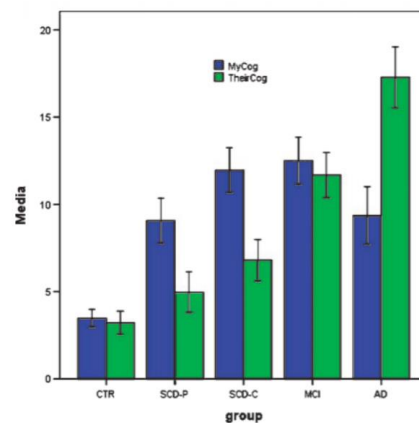
#### ***2.3.1. Associations avec le déclin cognitif subjectif rapporté par le patient***

Plusieurs études transversales ont permis de mettre en évidence que le DCS auto-rapporté était associé au DCS hétéro-rapporté de façon différente selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la MA. En effet, des études transversales indiquent que les deux reports

sont corrélés positivement chez des sujets âgés cognitivement sains, mais plus chez des patients MCI et/ou déments de type Alzheimer (*Chung and Man, 2009; Rahman-Filipiak et al., 2018*); tandis que d'autres ont mis en évidence une association inverse chez les patients déments (*Koss et al., 1993*) ou faible comparée à celle retrouvée chez des patients MCI (*Albert et al., 1999*). Ainsi, les deux reports de DCS augmenteraient conjointement dans les premiers stades cliniques de la maladie, tandis qu'avec l'augmentation des déficits cognitifs et l'apparition d'une perte de conscience des troubles chez certains patients, cette association tendrait à disparaître ou à s'inverser; un faible DCS auto-rapporté serait alors associé à un DCS hétéro-rapporté plus important. Cette discordance est par ailleurs confirmée par une étude longitudinale qui révèle que le DCS hétéro-rapporté va augmenter dans les deux ans chez les patients MCI, tandis que le DCS auto-rapporté reste stable (*Edmonds et al., 2018*).

De manière intéressante, cette différence entre les deux reports de DCS est également mise en évidence au sein de plusieurs études les comparant directement entre eux (**Figure 23**). En effet, le DCS hétéro-rapporté semble constamment plus fort que celui rapporté par le patient au stade démentiel (*Clare et al., 2013; Correa et al., 1996; DeBettignies et al., 1990; Farias et al., 2005; Gerstenecker et al., 2019; Kalbe et al., 2005; Rahman-Filipiak et al., 2018; Rami et al., 2014; Rueda et al., 2015; Ryu et al., 2020; Seltzer et al., 2001; Thompson et al., 2015; Vogel et al., 2004*); tandis que cette différence est moins consistante chez les patients MCI (*Clare et al., 2013; Gerstenecker et al., 2019; Ryu et al., 2020; Tabert et al., 2002; Vogel et al., 2004*) où elle n'est pas toujours significative (*Correa et al., 1996; DeBettignies et al., 1990; Farias et al., 2005; Kalbe et al., 2005; Rueda et al., 2015*). Ainsi, les patients présentant des déficits cognitifs objectifs (i.e., patients MCI et MA) sous-estiment généralement leurs troubles comparés à ce que rapportent leurs proches. A l'inverse, les quelques études menées chez les patients SCD

suggèrent qu'ils pourraient, eux, surestimer leurs troubles comparés à leurs proches (*Rami et al., 2014; Rueda et al., 2015; Ryu et al., 2020; Sánchez-Benavides et al., 2018*), même si l'inverse a également été mis en évidence au sein de deux autres études (*Cacciamani et al., 2017; Cacciamani et al., 2020*). La différence existante entre ces deux mesures au stade préclinique de la MA reste ainsi peu claire.



**Figure 23.** Degré de déclin cognitif subjectif rapporté par le patient (MyCog) et celui rapporté par un proche (TheirCog), selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la Maladie d'Alzheimer. D'après (*Rami et al., 2014*).

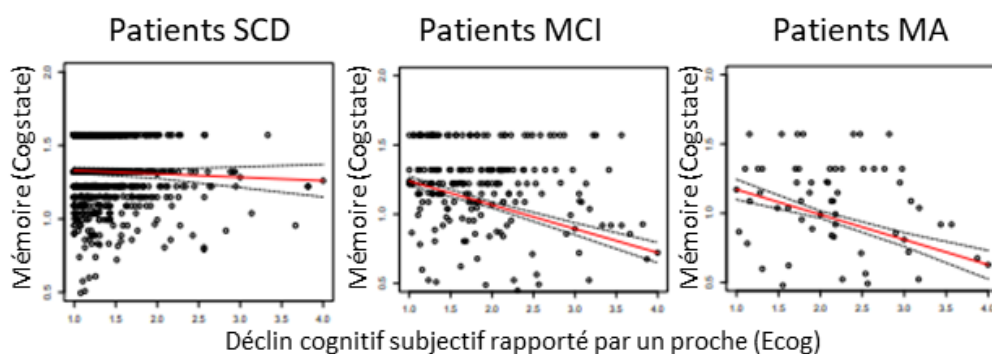
Abréviations : AD, Malade d'Alzheimer probable ; CTR, Sujets âgés cognitivement sains ; MA, Malade d'Alzheimer probable ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; SCD, Subjective Cognitive Decline ; SCD-C, SCD provenant de cliniques mémoires ; SCD-P, SCD provenant de la communauté.

### 2.3.2. Liens avec la cognition et la progression clinique

#### 2.3.2.1. Liens avec les performances cognitives et le déclin cognitif objectif

Chez les sujets âgés cognitivement sains, des études révèlent que la présence d'un DCS hétéro-rapporté est associée à de moins bonnes performances cognitives et/ou d'autres fonctions cognitives (i.e., mémoire épisodique, fonctions exécutives, attention ; (*Caselli et al., 2014; Chipi et al., 2019; Nosheny et al., 2018; Nosheny et al., 2019; Ryan et al., 2019; Valech et al.,*

2015) et qu'il prédit le déclin de ces performances dans le temps (Gifford et al., 2015a; Nicholas et al., 2017; Nosheny et al., 2019; Ryan et al., 2019). Contrairement à ce que l'on a pu voir dans la section 2.2.2, les mêmes associations sont retrouvées chez les sujets âgés non déments incluant ou se focalisant sur des patients MCI (Buckley et al., 2015; Buelow et al., 2014; de Almeida et al., 2019; Jorm et al., 1994; Nosheny et al., 2018; Nosheny et al., 2019; Numbers et al., 2020; Rami et al., 2014; Rueda et al., 2015; Slavin et al., 2015), mais aussi chez des patients déments (Nosheny et al., 2018; Rattanabannakit et al., 2016; Rueda et al., 2015); même si certaines études ne montrent pas toujours d'association significative chez eux (Buelow et al., 2014; Gifford et al., 2015a; Vaskivuo et al., 2019) (Figure 24). Ainsi, avec l'avancée dans la maladie, le DCS rapporté par un proche semble plus sensible que celui rapporté par le patient lui-même pour détecter des déficits cognitifs objectifs. L'étude de Gifford et collaborateurs souligne toutefois l'importance de ne pas totalement exclure ce dernier, puisque la combinaison des deux reports de DCS semble être le meilleur prédicteur des performances cognitives, que ce soit chez les sujets âgés cognitivement sains ou chez les patients MCI (Gifford et al., 2015a).

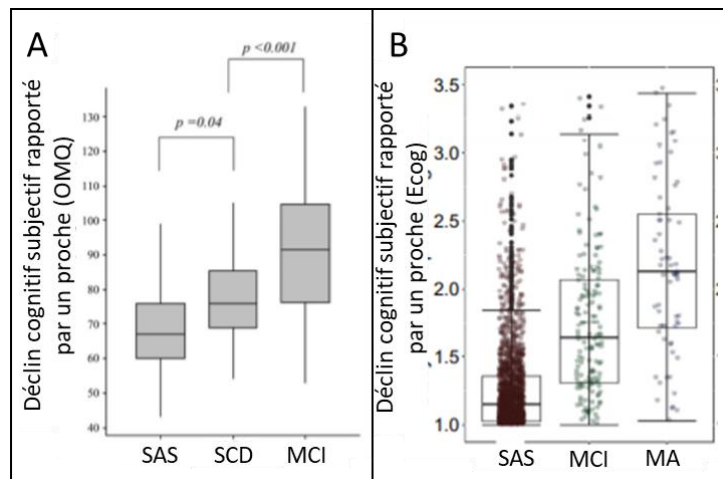


**Figure 24.** Association entre le déclin cognitif subjectif rapporté par un proche et les performances mnésiques objectives selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la Maladie d'Alzheimer. D'après (Nosheny et al., 2018).

Abréviations : *ECog*, *Everyday Cognition scale* ; *MA*, *Malade d'Alzheimer probable* ; *MCI*, *Mild Cognitive Impairment* ; *SCD*, *Subjective Cognitive Decline*.

### 2.3.2.2. Liens avec les stades d'atteinte et la progression clinique

De nombreuses études transversales ont permis de démontrer que le DCS hétéro-rapporté, contrairement au DCS auto-rapporté, était capable de distinguer les sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif des patients aux différents stades cliniques du continuum de la MA (i.e., SCD, MCI, MA), mais également les patients entre eux (**Figure 25**). En effet, ces études mettent en évidence une augmentation du DCS hétéro-rapporté d'un groupe clinique à l'autre (Buckley et al., 2015; Buelow et al., 2014; Farias et al., 2005; Nosheny et al., 2019; Rahman-Filipiak et al., 2018; Rami et al., 2014; Rattanabannakit et al., 2016; Rueda et al., 2015; Ryu et al., 2020), ainsi qu'une meilleure sensibilité/spécificité de ce dernier pour différencier les stades cliniques entre eux comparé au DCS auto-rapporté (Jacinto et al., 2014; Novak et al., 2020; Rami et al., 2014; Rueda et al., 2015; Sikkes et al., 2010; Valech et al., 2015) ; et ce, notamment lorsque le DCS est rapporté par le/la conjoint(e), ou une personne vivant avec le patient (Nosheny et al., 2018; Ready et al., 2004).

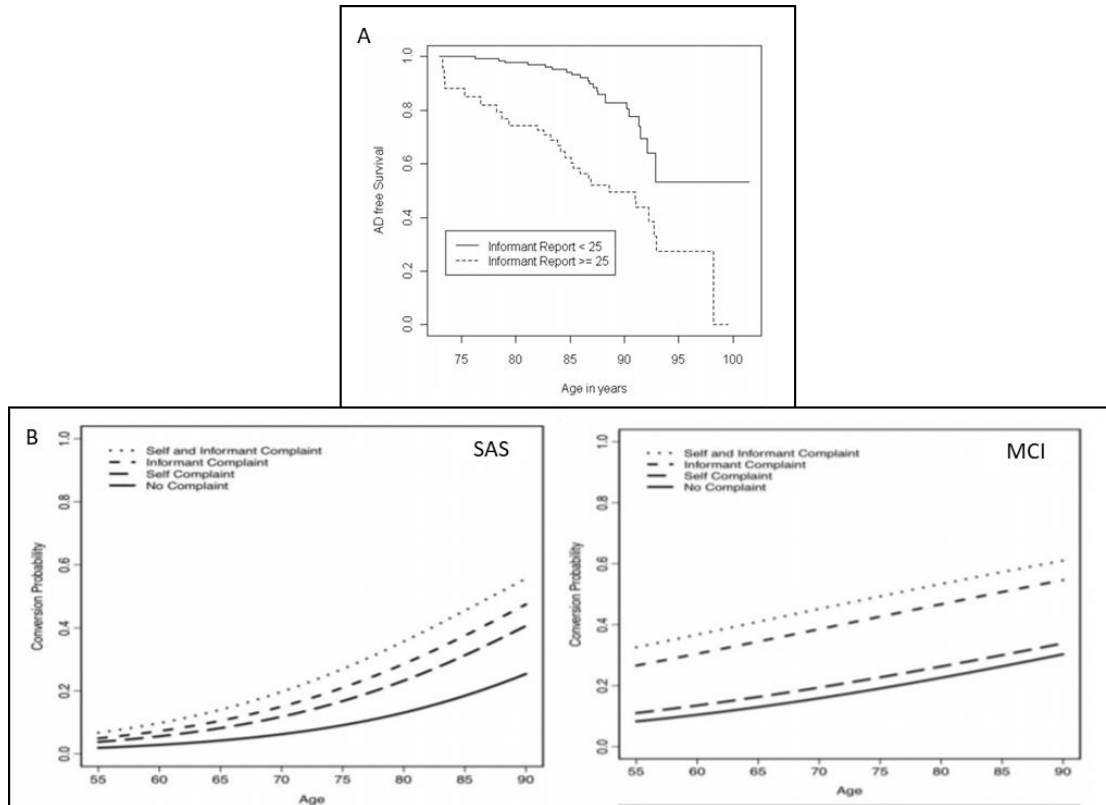


**Figure 25.** Degré de déclin cognitif subjectif rapporté par un proche (mesuré par l'Observer Memory Questionnaire [OMQ]) dans le continuum clinique de la maladie d'Alzheimer. D'après (Buckley et al., 2015; Nosheny et al., 2018).

**Abbréviations :** *Ecog*, Everyday Cognition scale ; *MA*, Malade d'Alzheimer probable ; *MCI*, Mild Cognitive Impairment ; *SAS*, Sujets âgés cognitivement sains ; *SCD*, Subjective Cognitive Decline.



De plus, plusieurs études longitudinales ont mis en évidence une association entre la présence d'un fort DCS hétéro-rapporté et un risque accru de conversion des sujets âgés cognitivement sains vers les stades de MCI (*Caselli et al., 2014; Farias et al., 2017; Gifford et al., 2014; Nosheny et al., 2019; Slavin et al., 2015; van Harten et al., 2018*) et de démence (*Amariglio et al., 2015a; Carr et al., 2000; Numbers et al., 2020; Rabin et al., 2012*), mais aussi des patients MCI vers le stade démentiel (*Gifford et al., 2014; Isella et al., 2006; Nosheny et al., 2019; Slavin et al., 2015; Tabert et al., 2002; Tierney et al., 1996*) (**Figure 26.A**). L'étude de Gifford et collaborateur indique ainsi que le risque de conversion est deux fois plus important en présence de ce DCS chez des sujets âgés cognitivement sains et chez des patients MCI ; tandis qu'il n'augmente pas chez les patients MCI lorsque seul le DCS auto-rapporté est pris en compte (*Gifford et al., 2014*). Ainsi, avec l'avancée dans la maladie, le DCS rapporté par un proche semble plus sensible que celui rapporté par le patient pour détecter ceux à risque de futur déclin cognitif ou de conversion vers la démence. Toutefois, cette étude souligne également l'importance de combiner les deux mesures puisque les sujets âgés cognitivement sains combinant les deux reports de DCS ont alors 4 fois plus de risque de convertir vers le stade de MCI, et les patients MCI ont 3 fois plus de risque de conversion vers la démence (**Figure 26.B ; (Gifford et al., 2014)**). Il est à noter que l'étude de Caselli et collaborateur indique que le DCS auto-rapporté pourrait se déclarer 59 mois avant le diagnostic de MCI, contre 28 mois pour le DCS hétéro-rapporté ; ce dernier se déclarerait donc plus tardivement dans le continuum clinique (*Caselli et al., 2014*).



**Figure 26.** Liens entre le déclin cognitif subjectif et le risque de progression clinique. Courbes de Kaplan-Meier (A) et probabilité de conversion (B) des sujets âgés cognitivement sains (SAS) et/ou des patients Mild Cognitive Impairment (MCI) vers la démence, selon la présence ou l'absence d'un déclin cognitif subjectif rapporté par le patient et son proche. *D'après (Gifford et al., 2014; Rabin et al., 2012).*

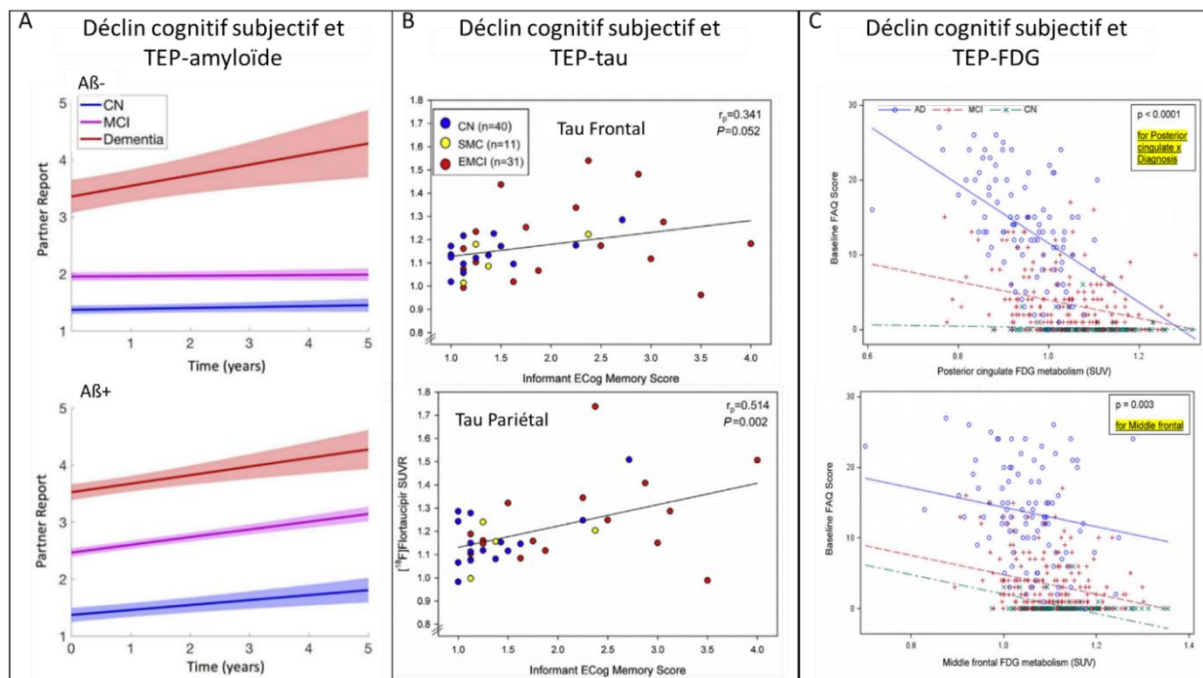
### 2.3.3. Liens avec l'intégrité cérébrale

Les études s'intéressant aux liens existants entre le DCS hétéro-rapporté et l'intégrité cérébrale du patient sont à ce jour peu nombreuses. Elles ont toutefois permis de mettre en évidence que le DCS hétéro-rapporté semblait capable de prédire le statut amyloïde des sujets âgés (**Figure 27.A**). En effet, des études ont révélé que ce DCS était plus fort chez les sujets âgés et patients amyloïdes positifs (*Brunet et al., 2019; Sperling et al., 2020*), et qu'il n'augmente que chez ceux avec un taux anormal de dépôts amyloïdes, excepté chez les patients déments chez qui il augmente peu importe le statut amyloïde (*Hanseeuw et al.,*

2020). De plus, l'étude de Sanchez-Benavidez menée chez des sujets âgés cognitivement sains a montré que la présence d'un DCS hétéro-rapporté 3 ans avant l'examen TEP était capable de prédire la positivité à l'amyloïde (Sanchez-Benavides *et al.*, 2020). De la même manière l'étude de James et collaborateur menée chez des patients MCI et MA a montré que 84 à 89% des proches prédisaient correctement le statut amyloïde du patient (James *et al.*, 2020). A notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à la corrélation existante entre le DCS hétéro-rapporté et les dépôts amyloïdes globaux, et elle a révélé une association significative uniquement aux stades tardifs de MCI ou à l'échelle de la population entière (Rueda *et al.*, 2015). Aucune étude ne s'est intéressée à leurs associations dans diverses régions du cerveau. En ce qui concerne la pathologie tau, une seule étude existe à ce jour à notre connaissance. Elle indique qu'un fort DCS hétéro-rapporté est associé à une augmentation de la charge tau dans le lobe pariétal, et peu dans le lobe frontal ; ce qui est l'inverse de ce qui avait été mis en évidence avec le DCS auto-rapporté dans la section **2.2.3.1 (Figure 27.B ; (Swinford *et al.*, 2018))**.

Enfin, plusieurs études ont révélé une association significative entre le DCS hétéro-rapporté et la neurodégénérescence. En effet, une étude indique que ce DCS est associé à la présence d'une diminution du métabolisme du glucose au niveau des cortex préfrontaux, temporaux et pariétaux chez des patients déments (Salmon *et al.*, 2006). Une autre indique que cette association est d'autant plus forte dans le cortex cingulaire postérieur et le parahippocampe avec l'avancée dans la maladie ; l'association est plus forte chez les patients MA que chez les patients MCI, elle-même plus forte que chez des sujets âgés cognitivement sains (Roy *et al.*, 2014). Cette dernière étude indique également qu'un hypométabolisme du glucose plus important dans ces régions et dans le cortex frontal moyen à l'inclusion est associé à une

augmentation du DCS hétéro-rapporté dans le temps (Roy et al., 2014). De plus, plusieurs études révèlent que ce DCS est associé à la présence d'une diminution du volume de substance grise dans l'hippocampe et/ou l'amygdale chez des sujets âgés et des patients MCI (Archer et al., 2007; Fyock and Hampstead, 2015; Rueda et al., 2015). Ainsi, bien que peu nombreuses, les études tendent à démontrer que le déclin cognitif rapporté par le proche est associé à la présence d'altérations cérébrales typiques de la MA chez les patients, et ce, tout au long du continuum clinique de la MA.



**Figure 27.** Association entre le déclin cognitif subjectif rapporté par un proche et les dépôts amyloïdes (A), la charge tau (B) et le métabolisme du glucose cérébral (C) selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la maladie d'Alzheimer. D'après (Hanseeuw et al., 2020; Roy et al., 2014; Swinford et al., 2018).

**Abréviations :** Aβ, statut amyloïde ; AD, malade d'Alzheimer probable ; CN, sujets âgés cognitivement sains ; EMCI, early-Mild Cognitive Impairment ; FAQ, Functional Assessment Questionnaire ; FDG, 18F-fluorodeoxyglucose ; MA, malade d'Alzheimer ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; SMC, Subjective Memory Decline ou patients SCD, SUVr, Standardized Uptake Value ratio ; TEP, Tomographie par Émission de Positons.

**Tableau 9.** Récapitulatif des liens existants entre le déclin cognitif subjectif rapporté par le proche, la cognition, le risque de progression clinique et l'intégrité cérébrale du patient.

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
<b>Association avec les performances cognitives transversales</b>			
(Buckley et al., 2015) AIBL	43 SAS 37 SCD-communautés 43 MCI	Autoévaluation (OMQ)	<b>MCI avec faible DCS &gt; fort DCS</b> en termes de mémoire épisodique verbale
(Buelow et al., 2014) AD-MDC	84 SAS 100 MCI 51 MA	Autoévaluation (CDS)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances cognitives globales chez les patients MCI, ∅ chez les patients MA
(Caselli et al., 2014) Arizona APOE	447 SAS	Autoévaluation (MANS)	<b>SAS sans DCS &gt; avec DCS</b> en performances mnésique et fonctions exécutives
(Chipi et al., 2019) NeuroPsySCD	157 SCD-mixte	Autoévaluation (CFI)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances cognitives globales à l'inclusion et au suivi un an après
(de Almeida et al., 2019) Brazil	83 sujets âgés	Autoévaluation (MCS)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances cognitives globales, de mémoire et fluences verbales
(Jorm et al., 1994) Canberra	744 sujets âgés	Evaluation clinique (interview)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances cognitives globales, mémoire épisodique
(Nosheny et al., 2018) BHR et ID-EAS	2354 SAS 1582 SCD-communautés 250 MCI 65 MA	Autoévaluation (ECog)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances mnésiques chez SCD ; avec ↘performances attentionnelle et vitesse de traitement chez MCI ; et avec ↘performances mnésiques, attentionnel, vitesse de traitement chez MA
(Nosheny et al., 2019) ADNI	420 SAS 482 MCI 146 MA	Autoévaluation (ECog)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances attentionnelle et fonctions exécutives chez les SAS ; avec ↘performances cognitives globale et mémoire chez les MCI
(Rami et al., 2014) Barcelona	124 SAS /144 SCD-mixtes 83 MCI /46 MA	Autoévaluation (SCD-Q TheirCog)	Le DCS <b>prédit</b> les performances cognitives globales dans le groupe entier
(Rattanabannakit et al., 2016) IADC + MC	149 SAS 96 MCI / 22 MA	Autoévaluation (CCI)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances cognitives globales dans le groupe entier
(Rueda et al., 2015) ADNI	307 SAS 310 early-/251 late-MCI 212 MA	Autoévaluation (ECog)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances cognitives mnésique et fonctions exécutives surtout chez les patients, peu chez les SAS
(Ryan et al., 2019) ADNI	335 SAS	Autoévaluation (ECog)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances cognitives globales
(Slavin et al., 2015) SMAS	620 sujets âgés	Autoévaluation (19 questions)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances cognitives globales
(Valech et al., 2015) Barcelona	59 SAS / 19 PreAD 32 MCI	Autoévaluation (SCD-Q TheirCog)	<b>Association</b> ↗DCS ↘performances cognitives globales chez les SAS et PreAD
<b>Association avec le déclin cognitif longitudinal</b>			
(Gifford et al., 2015a) ADRC	6133 SAS 3010 MCI	Evaluation clinique	Longitudinal – 3 ans : <b>Association</b> ↗DCS ↗déclin cognitif global et en vitesse de traitement chez les SAS uniquement, et plus chez les MCI
(Nicholas et al., 2017) WRAP	1264 SAS	Autoévaluation (IQCODE, version courte)	Longitudinal – 4 ans : <b>Association</b> ↗DCS ↗déclin mnésique
(Nosheny et al., 2019) ADNI	420 SAS 482 MCI /146 MA	Autoévaluation (ECog)	Le DCS <b>prédit</b> le déclin cognitif global et mémoire chez les SAS et les MCI
(Numbers et al., 2020) SMAS	843 sujets âgés	Autoévaluation (19 questions)	<b>Association</b> ↗DCS ↗ déclin cognitif global, mémoire et fonctions exécutives

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
(Ryan et al., 2019) ADNI	335 SAS	Autoévaluation (ECog)	Longitudinal – 4 ans : Le DCS <b>prédit</b> le déclin cognitif global
(Slavin et al., 2015) SMAS	568 sujets âgés	Autoévaluation (19 questions)	Longitudinal – 4 ans : <b>Association</b> ↗DCS ↗ déclin cognitif global
(Vaskivuo et al., 2019) FINGER	303 sujets âgés	Autoévaluation (PRMQ)	Longitudinal – 2 ans : DCS <b>non associé</b> au déclin cognitif
<b>Association avec le risque de conversion clinique</b>			
(Amariglio et al., 2015a) ADNI	468 SAS	Autoévaluation (CFI)	Longitudinal - 4 ans : <b>CDR-progressor</b> > <b>CDR-stable</b> en termes de DCS
(Carr et al., 2000) ADRC	158 CDR-0 165 CDR-0.5 159 CDR-1	1 question mémoire	Longitudinal – 5 ans : Présence d'un DCS chez CDR-0 <b>prédit</b> la progression clinique
(Caselli et al., 2014) Arizona APOE	447 SAS	Autoévaluation (MANS)	Longitudinal - 6.7 ans : DCS rapporté <b>28 mois avant la conversion vers le MCI</b> (contre 59 mois pour celui rapporté par le patient) et <b>SAS avec DCS (9.4%) &gt; SAS sans DCS (2.2%)</b>
(Farias et al., 2017) ADC	324 SAS	Autoévaluation (ECog)	<b>Association</b> ↗DCS ↗risque de conversion vers le stade MCI (2 fois plus de risque)
(Gifford et al., 2014) ADRC	4414 SAS 1843 MCI	Evaluation clinique (interview)	Longitudinal – 3.5 ans : <b>association</b> ↗DCS ↗risque de conversion vers le stade MCI et/ou démence (2 fois plus de risque) chez SAS et MCI. Lorsque <b>combinaison</b> avec DCS du patient : 3 à 4 fois plus de risque chez MCI et SAS respectivement.
(Isella et al., 2006) /	55 SAS 45 MCI 30 MA	Autoévaluation (IQCODE)	Longitudinal >2ans : DCS <b>prédit</b> la conversion MCI vers la démence
(Nosheny et al., 2019) ADNI	420 SAS 482 MCI /146 MA	Autoévaluation (ECog)	Le DCS <b>prédit</b> la conversion des SAS vers le MCI et des patients MCI vers la démence
(Numbers et al., 2020) SMAS	843 sujets âgés	Autoévaluation (19 questions)	Longitudinal – 6 ans : Le DCS <b>prédit</b> la conversion vers la démence.
(Rabin et al., 2012) EAS	627 sujets âgés	Multiple questions	Longitudinal – 3.5 ans : Le DCS <b>prédit</b> la conversion vers la démence.
(Slavin et al., 2015) SMAS	568 sujets âgés	Autoévaluation (19 questions)	Longitudinal – 4 ans : Présence d'un DCS <b>augmente le risque de conversion</b> vers les stades MCI et de démence
(Tabert et al., 2002) New York	46 SAS 107 MCI	Autoévaluation (Pfeffer FAQ + Lawton IADLscale)	Longitudinal – 4.5 ans: DCS <b>prédit</b> la conversion vers la démence
(Tierney et al., 1996) /	120 MCI	Evaluation clinique (CAMDEX)	Longitudinal – 2 ans: DCS <b>prédit</b> la conversion vers la démence
<b>Discrimination des groupes cliniques par le déclin cognitif subjectif rapporté par le proche</b>			
(Buckley et al., 2015) AIBL	43 SAS 37 SCD-communautés 43 MCI	Autoévaluation (OMQ)	<b>SAS &lt; SCD &lt; MCI</b>
(Buelow et al., 2014) AD-MDC	84 SAS 100 MCI / 51 MA	Autoévaluation (CDS)	<b>MCI &lt; MA</b>
(Farias et al., 2005) Woodland	29 SAS 21 aMCI/25 naMCI 6 MA	Autoévaluation (DFQ)	<b>SAS &lt; aMCI &lt; MA</b>
(Jacinto et al., 2014) Brazilian UHS	202 SAS 22 MCI 21 MA	Autoévaluation (IQCODE, version courte)	<b>Sensible à la progression clinique</b> des SAS vers les stades de MCI ou démence (analyses sensibilité/spécificité)

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
(Nosheny et al., 2018) BHR et ID-EAS	2354 SAS 1582 SCD-communautés 250 MCI / 65 MA	Autoévaluation (ECog)	<b>SAS &lt; MCI &lt; MA</b> lorsque le DCS est rapporté par le/la conjoint.e.
(Nosheny et al., 2019) ADNI	420 SAS 482 MCI / 146 MA	Autoévaluation (ECog)	<b>SAS &lt; MCI &lt; MA</b>
(Novak et al., 2020) Bern	36 SCD-cliniques 94 MCI / 197 MA	Autoévaluation (IQCODE)	L'ajout du DCS augmente la prédiction du diagnostic de MCI ou de démence (analyses sensibilité/spécificité)
(Rahman-Filipiak et al., 2018) UM-MAP	186 SAS 141 MCI 129 MA	Autoévaluation (MAC-Q)	<b>SAS &lt; MCI &lt; MA</b>
(Rami et al., 2014) Barcelona	124 SAS 62 SCD-communautés 82 SCD-cliniques 83 MCI / 46 MA	Autoévaluation (SCD-Q TheirCog)	<b>SAS &lt; SCD-cliniques &lt; MCI &lt; MA</b> <b>SCD-communautés = SCD-cliniques</b> (en comparaisons et analyses sensibilité/spécificité)
(Rattanabannakit et al., 2016) IADC + MC	149 SAS 96 MCI / 22 MA	Autoévaluation (CCI)	<b>SAS &lt; MCI &lt; MA</b>
(Rueda et al., 2015) ADNI	307 SAS 310 early-/251 late-MCI 212 MA	Autoévaluation (ECog)	<b>SAS &lt; early-MCI &lt; late-MCI &lt; MA</b> En analyses sensibilité/spécificité, même différences sauf early-MCI=late-MCI
(Ryu et al., 2020) NHS	130 SAS 70 SCD-communautés 51 MCI /49 MA	Autoévaluation (KDSQ-C + AD8 + SMCQ)	<b>SAS &lt; SCD &lt; MCI, MA</b>
(Sikkes et al., 2010) AC-UMC	89 SCD-cliniques 59 MCI 180 MA	Autoévaluation (IQCODE)	<b>SCD &lt; MCI &lt; MA</b> (en comparaisons et analyses sensibilité/spécificité)
(Valech et al., 2015) Barcelona	59 SAS / 19 PreAD 32 MCI	Autoévaluation (SCD-Q TheirCog)	<b>SAS &lt; PreAD &lt; MCI</b>
(van Harten et al., 2018) MCSA	1167 SAS	Multiples autoévaluations + 1 question mémoire	Longitudinal – 4 ans: DCS <b>prédit</b> la conversion vers le stade de MCI
<b>Association avec l'intégrité cérébrale du patient...</b>			
<b>... Etudes multimodales combinant plus de deux biomarqueurs en neuroimagerie</b>			
(Rueda et al., 2015) ADNI	307 SAS 310 early-MCI 251 late-MCI/212 MA	Autoévaluation (ECog)	<b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume de SG de l'hippocampe uniquement chez les patients MCI (IRM-T1 ROI) <b>Association</b> ↗ DCS ↗ Aβ uniquement chez les patients late-MCI (TEP-Florbetapir SUVr)
<b>... Etudes en lien avec les dépôts amyloïdes en TEP</b>			
(Brunet et al., 2019) ID-EAS	76/22 MCI/MA	Autoévaluation (AQ)	Patients <b>Aβ+ &gt; Aβ-</b> en termes de DCS
(Hollands et al., 2015) AIBL	289 SAS	Autoévaluation (IQCODE version courte)	SAS <b>Aβ+ = Aβ-</b> en termes de DCS
(Sperling et al., 2020) A4	4486 SAS Aβ+	Autoévaluation (CFI)	SAS <b>Aβ+ &gt; Aβ-</b> en termes de DCS
(Hanseeuw et al., 2020) ADNI	360 SAS 596 MCI 114 MA	Autoévaluation (ECog)	Longitudinal – 3 ans : <b>Augmentation</b> dans le temps du DCS quel que soit le groupe chez les sujets Aβ+, tandis qu'il n'augmente que chez les MA Aβ-
(James et al., 2020) IDEAS	1349 MCI 496 MA	/	84% des proches détectent le statut amyloïde positif des patients MCI et 89% des patients MA

(Référence) Cohorte	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
(Sanchez-Benavides et al., 2020) ALFA	261 SAS	Autoévaluation (SCD-Q)	DCS <b>prédit</b> l'Aβ
<b>... Etudes en lien avec la charge Tau en TEP</b>			
(Swinford et al., 2018) ADNI	40 SAS 11 SCD-communautés 31 early-MCI	Autoévaluation (ECog)	<b>Association</b> ↗ DCS ↗ pariétal, ↗ frontal tau (moins importante) dans le groupe total – même lorsque restreint aux Aβ+ (TEP-Flortaucipir ROI)
<b>... Etudes en lien avec le métabolisme du glucose cérébral en TEP</b>			
(Roy et al., 2014) ADNI	104 SAS 203 MCI 95 MA	Autoévaluation (IADL)	A l'inclusion : <b>Association</b> ↗ DCS ↘ métabolisme du glucose dans le cortex orbito-frontal et frontal moyen + <b>interaction</b> avec le groupe clinique dans le cortex cingulaire postérieur et le parahippocampe – SAS < MCI < MA (TEP-FDG ROI) En longitudinal : <b>Association</b> métabolisme du glucose dans le cortex cingulaire postérieur et frontal moyen bas à l'inclusion ↗ DCS dans le temps
(Salmon et al., 2006) /	209 MA	Autoévaluation	<b>Association</b> ↗ DCS ↘ métabolisme du glucose dans le cortex temporal et pariétal (TEP-FDG voxelwise)
<b>... Etudes en lien avec le volume de substance grise en IRM</b>			
(Archer et al., 2007) NHNN	56 sujets âgés	Autoévaluation (MFQ)	<b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume de SG de l'hippocampe (IRM-T1 ROI)
(Fyock and Hampstead, 2015) ADRC	58 MCI	Autoévaluation (MAC-F)	<b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume de SG de l'hippocampe et de l'amygdale (IRM-T1 ROI)
(Norton et al., 2017) Colombian	52 MA autosomal dominant	Autoévaluation (MCS)	<b>Association</b> ↗ DCS ↘ volume de SG de l'hippocampe chez les porteurs de la mutation PSEN-1 (IRM-T1 ROI)

*Abréviations : A4, Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer disease study ; AC-UMC, Alzheimer Center of the Vu University Medical Center ; ADC, Amsterdam Dementia Cohort ; AD-MDC, Alzheimer's Disease and Memory Disorders Center ; ADNI, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; ADRC, Aging and Dementia Research Center ; AIBL, Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle ; ALFA, Alzheimer and Families ; AQ, Alzheimer's Questionnaire ; Arizona APOE, Arizona apolipoprotein E ; BHR, Brain Health Registry ; CCI, Cognitive Change Index ; CDR, Global Clinical Dementia Rating ; CDS, Cognitive Difficulties Scale ; CFI, Cognitive Function Index ; DFQ, Daily Function Questionnaire ; DCS, Déclin cognitif subjectif ; EAS, Einstein Aging Study ; ECog, Everyday Cognition scale ; FAQ, Functional Assessment Questionnaire ; FINGER, Finnish Geriatric 108 Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment 109 and Disability ; IADC, National Institute on Aging-Indiana Alzheimer Disease Center ; IADL, Informant-based Functional Activities Questionnaire ; ID-EAS, Imaging Dementia-Evidence for Amyloid Scanning study ; IQCODE, Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; MA, Malade d'Alzheimer probable ; MAC-Q, Memory Complaint Questionnaire ; MANS, Multidimensional Assessment of Neurodegenerative Symptoms questionnaire ; MC, Memory Clinic ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; MCS, Memory Complaint Scale ; MCSA, Mayo Clinic Study of Aging ; MFQ, Memory Functioning Questionnaire ; N, effectif ; NHS, National Health Screening ; OMQ, Observer Memory Questionnaire ; PRMQ, The Prospective and Retrospective Memory Questionnaire ; ROI, Régions d'intérêt ; SAS, Sujets âgés cognitivement sains ; SCD, Subjective Cognitive Decline ; SCD-Q, Subjective Cognitive Decline Questionnaire ; SMAS, Sydney Memory and Ageing Study ; SMCQ, Subjective Memory Complaints Questionnaire ; TEP, Tomographie par Émission de Positons ; UHS, Unified Health System ; UM-MAP, University of Michigan Memory and Aging Project ; WRAP, Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention.*

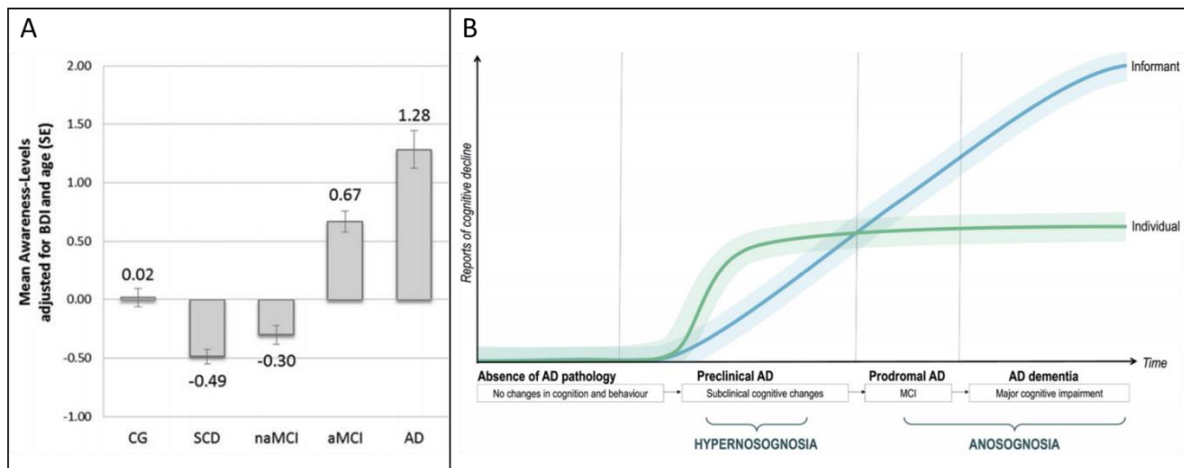


**2.3. En résumé...**

- Le déclin cognitif subjectif rapporté par un proche correspond au report d'un déclin par un individu qui connaît bien le patient (i.e., un conjoint, un enfant, un ami, un aidant, etc...), et qui est donc capable de détecter des changements cognitifs et/ou fonctionnels récents chez lui.
- Les deux reports de DCS (i.e., celui du patient et de son proche) augmenteraient conjointement dans les premiers stades cliniques de la maladie ; tandis qu'avec l'augmentation des déficits cognitifs, cette association tendrait à disparaître ou à s'inverser. Au stade démentiel, et parfois au stade MCI, une discordance entre les deux reports peut donc exister et indiquer l'apparition d'une perte de conscience des troubles.
- La présence du déclin cognitif rapporté par un proche est associée aux performances cognitives, au déclin cognitif objectif et au risque de conversion vers les stades de MCI et/ou de démence quel que soit le stade d'atteinte clinique. Il serait plus sensible que le déclin cognitif rapporté par le patient pour distinguer les groupes cliniques entre eux. Les quelques études existantes semblent également indiquer une association avec une intégrité cérébrale dégradée du patient, mais ces dernières étant peu nombreuses et souvent focalisées sur une modalité d'imagerie ou un groupe clinique, des études complémentaires sont nécessaires.
- Il est à noter que la combinaison des deux reports de DCS (i.e., celui du patient et de son proche) chez des sujets âgés non déments seraient plus sensible que l'un ou l'autre pris seul pour détecter les sujets à risque de déclin cognitif ou de conversion vers les stades de MCI et/ou de démence.

#### 2.4. La conscience des troubles dans la maladie d'Alzheimer

Comme expliqué dans la partie **2.1** précédente, la conscience des troubles va varier selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la maladie d'Alzheimer (**Figure 28**). En effet, au stade SCD, il semblerait que le patient ressent en général des difficultés plus importantes que ce qui est détecté au niveau des tests neuropsychologiques ou rapporté par leur proche, résultant en une surestimation ou conscience accrue de ses troubles (i.e., hypernosognosie ; *Lehrner et al., 2015; Rami et al., 2014; Rueda et al., 2015; Ryu et al., 2020; Sánchez-Benavides et al., 2018*). A l'inverse, dès le stade MCI, certains patients pourraient ressentir un déclin plus faible que celui attendu au vu des déficits cognitifs observés par le clinicien et/ou un proche, révélant une sous-estimation ou perte de conscience de ses troubles (i.e., anosognosie, voir section **2.1.3.2**). Une méta-analyse récente menée sur la base de 18 articles indique que cette conscience des troubles est dégradée chez les patients MCI quel que soit le type de déficit observé (i.e., amnésique et non-amnésique), et plus encore chez les patients déments de type Alzheimer (*Cacciamani et al., 2021*). Nous allons décrire ci-dessous les liens existants entre ces mesures de conscience des troubles, la cognition, le risque de conversion vers les stades de MCI et de démence, et l'intégrité cérébrale du patient. Ces liens sont également résumés dans le **Tableau 10**.



**Figure 28.** Degré de conscience des troubles selon le stade d'atteinte clinique dans le continuum de la maladie d'Alzheimer. A. Comparaison entre une autoévaluation et un test objectif de mémoire, B. Schéma des différences observées entre les reports de déclin cognitif subjectif du patient et de son proche. *D'après (Cacciamani et al., 2021; Lehrner et al., 2015).*

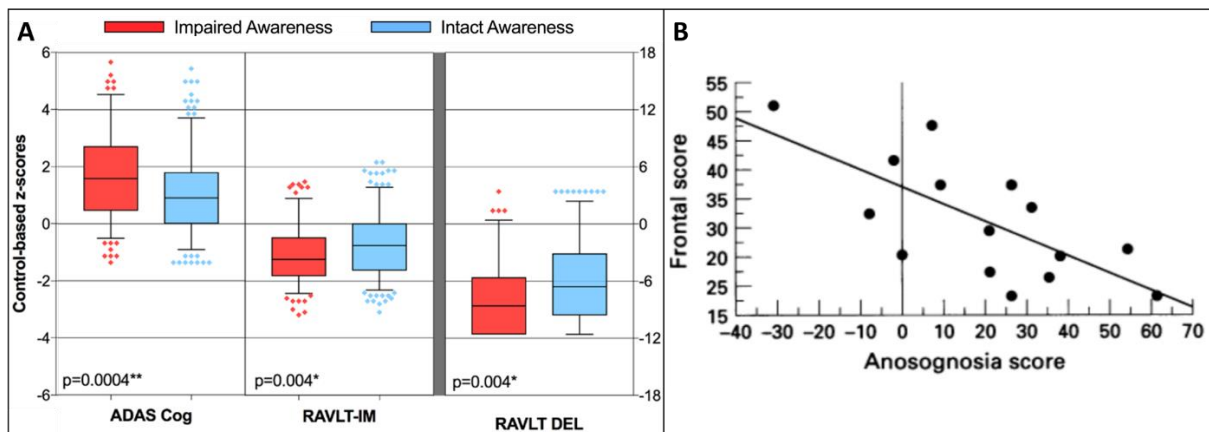
**Abbréviations :** AD, malades d'Alzheimer probable ; aMCI, Mild Cognitive Impairment amnésiques ; BDI, Beck Depression Inventory ; CG, Sujets âgés cognitivement sains ; naMCI, Mild Cognitive Impairment non-amnésiques ; SCD, Subjective Cognitive Decline ; SE, Ecart-type.

### 2.4.1. Liens avec la cognition et la progression clinique

#### 2.4.1.1. Liens avec les performances cognitives

Plusieurs études se sont intéressées aux liens existants entre les mesures de conscience des troubles et la cognition, et ont mis en évidence des associations variées avec différents types d'atteintes cognitives. Chez les patients MCI, ce sont de plus faibles performances de mémoire épisodique (Edmonds et al., 2014; Farias et al., 2005; Lehrner et al., 2015; Orfei et al., 2010; Senturk et al., 2017; Therriault et al., 2018) et des performances cognitives globales réduites (Edmonds et al., 2018; Senturk et al., 2017; Silva et al., 2016; Therriault et al., 2018) qui semblent le plus souvent associées à une perte de conscience des troubles. Chez les patients déments, l'anosognosie semble, elle, fortement associée à des altérations exécutives

(Amanzio et al., 2011; Amanzio et al., 2013; Kashiwa et al., 2005; Lopez et al., 1994; Michon et al., 1994), tandis que les liens avec les altérations cognitives globales (Antoine et al., 2019; Kashiwa et al., 2005; Lehrner et al., 2015; Lopez et al., 1994; Migliorelli et al., 1995; Starkstein et al., 2006) et/ou de mémoire épisodique (Antoine et al., 2019; Reed et al., 1993; Starkstein et al., 2006) ne sont pas toujours retrouvés (Amanzio et al., 2011; Lopez et al., 1994; Michon et al., 1994; Orfei et al., 2010; Reed et al., 1993). Ainsi, la présence de déficits cognitifs semble associée à une diminution de la conscience des troubles quel que soit le stade d'atteinte clinique (Senturk et al., 2017; Tondelli et al., 2018; Vogel et al., 2005), avec des liens avec des déficits essentiellement mnésiques au départ et ensuite plutôt dysexécutifs (Figure 29). Il est également probable que l'augmentation de ces déficits chez les patients MCI soit associée à une augmentation de l'anosognosie dans le temps (Edmonds et al., 2018).

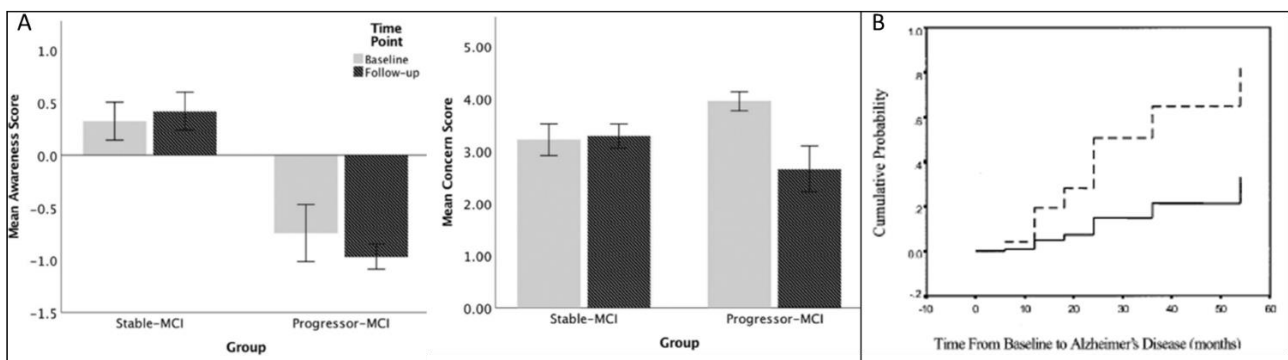


**Figure 29.** Association entre l'anosognosie et les performances cognitives. **A.** Comparaison entre des patients MCI conscients de leurs troubles et des patients anosognosiques en termes de cognition globale et de mémoire épisodique ; **B.** Corrélation entre la mesure d'anosognosie et les performances exécutives chez des patients MA. D'après (Michon et al., 1994; Therriault et al., 2018).

Abbréviations : ADAS, Alzheimer's Disease Assessment Scale ; RAVLT-DEL, Rey Auditory Verbal Learning Test – Delayed recall ; RAVLT-IM, Rey Auditory Verbal Learning Test – Immediate Recall.

### 2.4.1.2. Liens avec la progression clinique

En parallèle de ces études, plusieurs autres ont démontré que la présence d'une anosognosie prédisait également la conversion vers la démence chez les patients MCI (Silva et al., 2016; Tabert et al., 2002), et augmentait le risque de conversion par trois comparé aux patients ayant une « bonne » conscience de leurs troubles (Gerretsen et al., 2017; Therriault et al., 2018). D'autres études ont par ailleurs démontré que les patients ayant converti vers la démence présentaient une perte de conscience des troubles plus importante que les patients stables ou ayant recouvrés des performances normales lors de leur suivi (Edmonds et al., 2014; Edmonds et al., 2018; Munro et al., 2018; Spalletta et al., 2014). L'anosognosie pourrait apparaître environ 3.2 ans avant le diagnostic de démence (Hanseeuw et al., 2020), et serait donc associée chez les patients MCI à un plus mauvais pronostic.



**Figure 30.** Association entre l'anosognosie et la progression clinique chez des patients MCI. A. Degré de conscience des troubles à l'inclusion et au suivi selon la conversion dans les deux ans, B. Probabilité de conversion selon la présence (ligne en pointillée) ou l'absence (ligne pleine) d'une anosognosie. D'après (Munro et al., 2018; Tabert et al., 2002).

Abréviations : MCI, Mild Cognitive Impairment.

### 2.4.2. Liens avec l'intégrité cérébrale

En ce qui concerne les liens existants entre la présence d'une anosognosie et l'intégrité cérébrale des patients, si plusieurs études ont montré un lien avec une diminution de l'activité et/ou de la connectivité fonctionnelle (*Amanzio et al., 2011; Perrotin et al., 2015b; Philippi et al., 2017; Ries et al., 2012; Ruby et al., 2009; Zamboni et al., 2013*), nous nous concentrerons dans ce paragraphe sur les mêmes biomarqueurs de la maladie que ceux décrits dans les deux parties précédentes (i.e., IRM, TEP-FDG, TEP-amyloïde et TEP-tau).

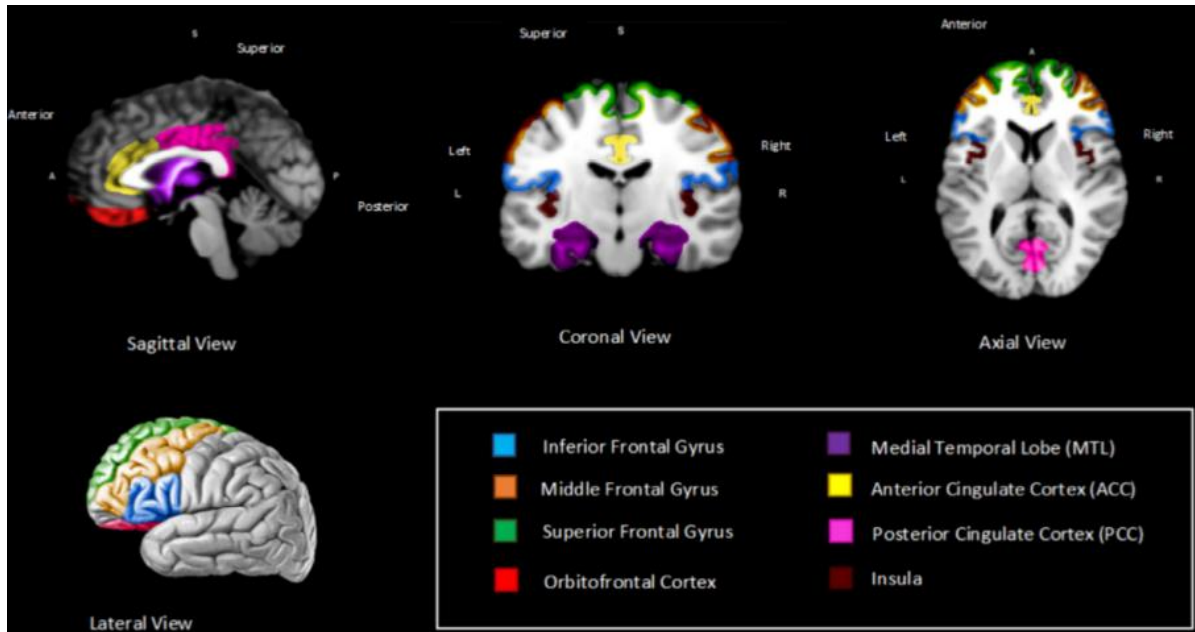
Les études actuelles semblent s'être essentiellement focalisées sur les altérations fonctionnelles, et assez peu sur les altérations structurelles et moléculaires (pour revues voir (*Hallam et al., 2020; Mondragón et al., 2019*)). En effet, plusieurs études ont mis en évidence un lien fort entre la présence d'une anosognosie et une diminution du métabolisme du glucose cérébral dans des régions variées (*Gerretsen et al., 2017; Guerrier et al., 2018; Harwood et al., 2005; Nobili et al., 2010; Perrotin et al., 2015b; Salmon et al., 2006; Sultzer et al., 2014; Therriault et al., 2018; Vannini et al., 2017b*) ; tandis que seulement quelques-unes ont révélé une association avec une diminution du volume de substance grise chez des patients MCI et/ou déments de type Alzheimer (*Fujimoto et al., 2017; Guerrier et al., 2018; Spalletta et al., 2014; Tondelli et al., 2018*), sans association avec l'épaisseur corticale (*Senturk et al., 2017*).

La revue récente d'Hallam et collaborateurs indique que ces altérations sont retrouvées dans huit régions clés, notamment le gyrus frontal inférieur, le cortex cingulaire antérieur et le lobe temporal médian, mais aussi les gyri frontaux supérieur et médian, les cortex orbito-frontaux et cingulaire postérieur, et l'insula (**Figure 31** ; (*Hallam et al., 2020*)). L'anosognosie semble ainsi associée à une plus forte neurodégénérescence dans des régions appartenant au réseau du mode par défaut (DMN ou *Default Mode Network*), qui est un réseau cérébral connu pour

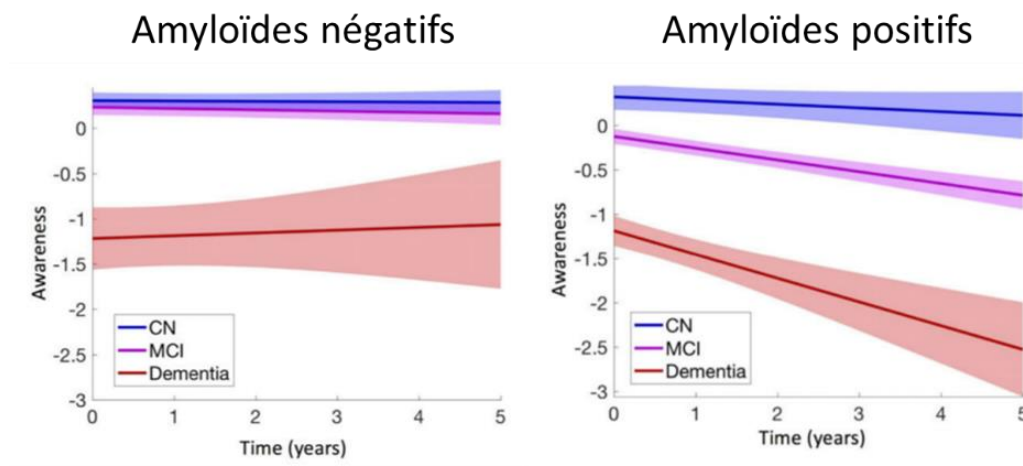
être associé à la conscience de soi (*Buckner et al., 2008*), et/ou dans des régions altérées dans la MA. De plus, quelques études révèlent également une association entre la présence d'une anosognosie et une augmentation des dépôts amyloïdes (*Gagliardi et al., 2021; Therriault et al., 2018; Vannini et al., 2017a*), et de la charge tau temporelle (*Gagliardi et al., 2021*) chez ces patients, même si elles restent peu nombreuses.

De manière intéressante, une étude longitudinale révèle que la présence d'un taux anormal de dépôts amyloïdes est associée à une augmentation de la perte de conscience des troubles dans le temps quel que soit le groupe clinique (i.e., sujets âgés cognitivement sains, patients MCI et déments), tandis que ce n'est pas le cas lorsque le taux est sous le seuil de positivité (**Figure 32** ; (*Hanseeuw et al., 2020*)). De plus, la présence d'une anosognosie chez des patients MCI semble prédire la diminution du métabolisme du glucose cérébral dans le lobe temporal et le cortex cingulaire postérieur dans les 2 ans (*Therriault et al., 2018*). Ainsi, l'anosognosie semble non seulement associée à une diminution de l'intégrité cérébrale du patient à un moment donné, mais elle pourrait en plus prédire l'augmentation des altérations fonctionnelles dans le temps et être prédite par la présence d'une pathologie amyloïde ; et ce, même chez des sujets cognitivement sains.

Il est intéressant de noter que certains patients SCD pourraient présenter une diminution de la conscience de leurs troubles associée aux mêmes altérations cérébrales (*Cacciamani et al., 2017*). Toutefois, très peu d'études se sont à ce jour intéressées à ce phénomène qui reste encore mal compris.



**Figure 31.** Représentation schématique des régions significativement associées avec l'anosognosie et retrouvées dans au moins deux études fonctionnelles et deux études structurelles. *D'après (Hallam et al., 2020).*



**Figure 32.** Association longitudinale entre la conscience des troubles et les dépôts amyloïdes aux différents stades d'atteintes cliniques dans le continuum de la maladie d'Alzheimer. *D'après (Hanseeuw et al., 2020).*

Abréviations : CN, Sujets âgés cognitivement sains ; MCI, Mild Cognitive Impairment.



**Tableau 10.** Récapitulatif des liens existants entre l’anosognosie, la cognition, le risque de progression clinique et l’intégrité cérébrale du patient (non exhaustif).

(Référence)	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
<b>Association avec les performances cognitives transversales et/ou le déclin cognitif longitudinal</b>			
(Amanzio et al., 2011)	14 MA-conscient 15 MA-anosognosiques	Différence patient – proche ; formes parallèles d'AQ-D	<b>MA-conscient &gt; MA-anosognosique</b> en termes de fonctions exécutives ; ∅ cognition globale, mémoire épisodique
(Amanzio et al., 2013)	117 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles d'AQ-D	<b>Association</b> ↗anosognosie ↗syndrome dysexécutif
(Antoine et al., 2019)	30 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles du MARS	<b>Association</b> ↗anosognosie ↘performances cognitives globales et de mémoire épisodique verbale
(Edmonds et al., 2014)	115 aMCI 148 mdMCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de l'ECog	aMCI : <b>Association</b> ↗anosognosie ↘performances mnésiques, ∅ cognition globale, langage et attention
(Edmonds et al., 2018)	94 aMCI 107 mdMCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de l'ECog	Longitudinal – 2 ans : <b>Association</b> ↗anosognosie ↘performances cognitives globales et langage dans le temps
(Farias et al., 2005)	21 aMCI/25 naMCI 6 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles de DFQ	<b>Faible association</b> ↗anosognosie ↘performances de mémoire épisodique verbale (tendance)
(Kashiwa et al., 2005)	84 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles de 20-items	<b>Association</b> ↗anosognosie ↘performances cognitive globale et fonctions exécutives
(Lehrner et al., 2015)	211 SAS / 280 SCD 137 aMCI / 181 naMCI 43 MA	Comparaison entre autoévaluation et test objectif	- MCI : <b>Association</b> ↗anosognosie ↘performances de mémoire épisodique, attention, langage, et fonctions exécutives - MA : <b>Association</b> ↗anosognosie ↘performances cognitives globales
(Lopez et al., 1994)	139 MA-conscient 42 MA-anosognosiques	Evaluation clinique	<b>MA-conscient &gt; MA-anosognosique</b> en termes de cognition globale, langage, fonctions exécutives, attention, ∅ mémoire
(Michon et al., 1994)	24 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles de 20-items	<b>Association</b> ↗anosognosie ↘performances exécutives, ∅ cognition globale, mémoire et langage
(Migliorelli et al., 1995)	52 MA-conscient 21 MA-anosognosiques	Différence patient – proche ; formes parallèles d'AQ-D	<b>MA-conscient &gt; MA-anosognosiques</b> en termes de performances cognitives globales
(Orfei et al., 2010)	35 aMCI / 38 mdMCI 38 MA	Evaluation clinique (CIRS) + Différence patient – proche ; formes parallèles d'AQ-D	<b>Association</b> ↗anosognosie ↘performances de mémoire épisodique verbale uniquement chez les patients MCI
(Reed et al., 1993)	57 MA	Evaluation clinique	<b>Association</b> ↗anosognosie ↘performances de mémoire (reconnaissance), ∅ cognition globale

(Référence)	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
(Senturk et al., 2017)	26 aMCI 21 MA	Evaluation clinique (CIRS) + Différence patient – proche ; formes parallèles d'AQ-D	<b>Patients conscient &gt; anosognosiques</b> en termes de mémoire de travail, attention et fonctions exécutives (groupe entier) <b>Association</b> $\nearrow$ anosognosie $\searrow$ performances cognitives globales, mémoire épisodique et attention dans le groupe entier et chez les aMCI
(Silva et al., 2016)	34 MCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de FAI	Au suivi mais pas à l'inclusion, <b>association</b> $\nearrow$ anosognosie $\searrow$ performances de cognition globale
(Starkstein et al., 2006)	750 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles d'AQ-D	<b>Association</b> $\nearrow$ anosognosie $\searrow$ performances cognitives globales dans le groupe entier. Même au stade de démence très légère : <b>MA-conscient &gt; MA-anosognosiques</b> en termes de mémoire épisodique verbale
(Therriault et al., 2018)	468 aMCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires	MCI-conscient > MCI-anosognosique en termes de performances de mémoire épisodique
(Tondelli et al., 2018)	15 MCI 12 MA	Evaluation clinique (CIRS) + Différence patient – proche ; formes parallèles d'AQ-D + Comparaison entre autoévaluation et test objectif (SAD)	- AQ-D : <b>Association</b> $\nearrow$ anosognosie $\searrow$ performances en fonctions exécutives (AQ-D) ; avec $\searrow$ performances correspondantes selon les analyses (SAD) ; non associé (CIRS)
(Vogel et al., 2005)	30 MCI 36 MA	Evaluation clinique + Différence patient – proche ; formes parallèles du MQ	<b>Association</b> $\nearrow$ anosognosie $\searrow$ performances cognitives globales dans le groupe entier, $\emptyset$ mémoire épisodique, fonctions exécutives
<b>Association avec le risque de conversion clinique</b>			
(Edmonds et al., 2014)	115 aMCI 148 MCI-mixte	Différence patient – proche ; formes parallèles de l'ECog	aMCI et MCI-mixte : <b>MCI-stable &lt; MCI-converter</b> en terme d'anosognosie
(Edmonds et al., 2018)	94 aMCI 107 mdMCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de l'ECog	Longitudinal – 2 ans : <b>MCI-stable &lt; MCI-converter</b> en terme d'anosognosie
(Gerretsen et al., 2017)	499 MCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de l'ECog	Longitudinal – 5 ans : Anosognosie <b>associée</b> au risque de conversion vers la démence (2 à 3 fois plus de risque)
(Hanseeuw et al., 2020)	360 SAS 596 MCI 114 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles de l'ECog	Longitudinal – 3 ans : Les patients MCI progressant vers la démence ont une faible conscience des troubles au départ qui continue de décliner dans le temps – <b>Anosognosie 3.2 ans avant la conversion</b>
(Munro et al., 2018)	33 MCI	Comparaison entre autoévaluation et test objectif	Longitudinal – 2 ans : <b>MCI-stable &lt; MCI-converter</b> en terme d'anosognosie
(Silva et al., 2016)	34 MCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de FAI	Longitudinal – 2 ans : anosognosie <b>prédit faiblement</b> la conversion vers la démence (analyses sensibilité/spécificité)
(Spalletta et al., 2014)	36 aMCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de MIQ	<b>Longitudinal - MCI-stable &lt; MCI-converter</b> en terme d'anosognosie

(Référence)	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
(Tabert et al., 2002)	46 SAS 107 MCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de Pfeffer FAQ et Lawton IADL scale	Longitudinal – 4.5 ans : Anosognosie <b>prédit</b> la conversion vers la démence (analyses sensibilité/spécificité)
(Therriault et al., 2018)	468 aMCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires	Longitudinal – 2 ans : Présence d'une <b>anosognosie associée</b> à 3 fois plus de risque
<b>Association avec l'intégrité cérébrale du patient...</b>			
<b>... Etudes multimodales combinant plus de deux biomarqueurs en neuroimagerie</b>			
(Cacciamani et al., 2017)	318 SCD-cliniques	Différence patient – proche ; formes parallèles de multiples autoévaluations	Patients avec faible conscience de leurs troubles (N=19) présentent $\nearrow$ A $\beta$ , $\searrow$ métabolisme du glucose dans le lobe pariétal inférieur, le CCP/précuneus, gyrus temporal inférieur que ceux avec une hyperanosognosie (N=86), $\emptyset$ volume hippocampique (IRM-T1 et TEP-FDG ROI, TEP-Florbetapir SUVR)
(Gagliardi et al., 2021)	338 sujets âgés (236 SAS/102 MCI)	Différence patient – proche ; formes parallèles de l'ECog + Comparaison entre autoévaluation et test objectif	Les patients avec des troubles cognitifs présentant de fort A $\beta$ et une forte charge tau (entorhinal et temporal inférieur) ont une moins bonne conscience de leurs troubles (TEP-Florbetapir et Flortaucipir ROI).
(Guerrier et al., 2018)	30 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles de la CDS	<b>Association</b> $\nearrow$ anosognosie $\searrow$ volume de SG dans le CCA dorsal gauche, les gyri post-centraux et fusiforme, le cervelet (IRM-T1 voxelwise) ; et $\searrow$ métabolisme du glucose dans le CCA gauche (TEP-FDG voxelwise)
(Therriault et al., 2018)	468 aMCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires	<b>MCI-conscient &lt; MCI-anosognosiques</b> en terme d'A $\beta$ dans le précuneus, le CCP, le lobe pariétal droit et le cortex temporal latéral (TEP-Florbetapir voxelwise) ; <b>MCI-conscient &lt; MCI-anosognosiques</b> en termes de métabolisme du glucose dans le CCP ; <b>Association</b> forte anosognosie $\searrow$ métabolisme du glucose dans le CCP, lobes temporal médian et temporal latéral dans les 2 ans (TEP-FDG voxelwise)
<b>... Etudes en lien avec les dépôts amyloïdes en TEP</b>			
(Hanseeuw et al., 2020)	360 SAS 596 MCI 114 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles de l'ECog	Longitudinal – 3 ans : <b>Augmentation</b> dans le temps de l'anosognosie chez les patients A $\beta$ +, alors que la conscience des troubles reste relativement stable chez les A $\beta$ - (TEP-Florbetapir SUVR)
(Vannini et al., 2017a)	262 SAS 35 MCI	Comparaison entre autoévaluation et test objectif	<b>SAS</b> : Association $\searrow$ anosognosie (ou hyperanosognosie) $\nearrow$ A $\beta$ ; <b>MCI</b> : Association $\nearrow$ anosognosie $\nearrow$ dépôts amyloïdes (TEP-PiB SUVR)
<b>... Etudes en lien avec le métabolisme du glucose cérébral en TEP</b>			
(Gerretsen et al., 2017)	191 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles de l'ECog	<b>Association</b> $\nearrow$ anosognosie $\searrow$ métabolisme du glucose dans le CCP et cortex angulaire droit (TEP-FDG voxelwise)
(Harwood et al., 2005)	41 MA	Evaluation clinique	<b>Association</b> $\nearrow$ anosognosie $\searrow$ métabolisme du glucose dans le cortex frontal latéral droit (TEP-FDG voxelwise)

(Référence)	Participants (N)	Type d'évaluation	Conclusion
(Nobili et al., 2010)	25 aMCI-conscient 17 aMCI-anosognosiques	Différence patient – proche ; formes parallèles du MAC-Q	<b>aMCI-conscient &gt; anosognosiques</b> en métabolisme du glucose dans le lobe pariétal inférieur, gyri temporal supérieur et angulaire (TEP-FDG)
(Perrotin et al., 2015b)	30 SAS 33 MA	Comparaison entre autoévaluation et test objectif	<b>Association</b> ↗ anosognosie ↘ métabolisme du glucose dans le cortex orbito-frontal et CCP (TEP-FDG voxelwise)
(Salmon et al., 2006)	209 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles de questionnaires	<b>Association</b> ↗ anosognosie ↘ métabolisme du glucose dans le cortex temporo-pariétal, cortex temporal inférieur et gyrus frontal supérieur gauche (TEP-FDG voxelwise)
(Sultzer et al., 2014)	88 MA	Evaluation clinique (NRS)	<b>Association</b> ↗ anosognosie ↘ métabolisme du glucose dans le cortex frontal médian (TEP-FDG voxelwise)
(Vannini et al., 2017b)	251 SAS 31 MCI	Comparaison entre autoévaluation et test objectif	<b>Association</b> ↗ anosognosie ↘ métabolisme du glucose dans les régions postérieures médianes, et le lobe temporal médian (i.e., hippocampe et parahippocampe) (TEP-FDG voxelwise)
<b>... Etudes en lien avec le volume de substance grise en IRM</b>			
(Fujimoto et al., 2017)	49 MA	Différence patient – proche ; formes parallèles 20-items	<b>Association</b> ↗ anosognosie ↘ volume de SG dans le gyrus frontal supérieur droit (IRM-T1 voxelwise)
(Senturk et al., 2017)	26 aMCI 21 MA	Evaluation clinique (CIRS) + Différence patient – proche ; formes parallèles d'AQ-D	Anosognosie <b>non associé</b> aux mesures d'épaisseur corticales (IRM-T1 ROI)
(Spalletta et al., 2014)	36 aMCI	Différence patient – proche ; formes parallèles de MIQ	<b>Association</b> ↗ anosognosie ↘ volume de SG dans le cervelet, le CCA et le gyrus frontal inférieur chez les MCI ayant converti, et dans le cortex temporal supérieur et moyen gauche chez les autres (IRM-T1 voxelwise)
(Tondelli et al., 2018)	15 MCI 12 MA	Evaluation clinique (CIRS) + Différence patient – proche ; formes parallèles d'AQ-D + Comparaison entre autoévaluation et test objectif (SAD)	<b>Association</b> ↗ anosognosie ↘ volume de SG dans le lobe temporal médian droit (i.e., hippocampe) avec les trois mesures dans le groupe entier (IRM-T1 voxelwise)

*Abréviations: Aβ, dépôts amyloïdes ; Aβ+, statut amyloïde positif ; Aβ-, statut amyloïde négatif ; aMCI, Mild Cognitive Impairment amnésique ; AQ-D, Awareness of Deficit Questionnaire-Dementia Scale ; CCA, Cortex cingulaire antérieur ; CCP, Cortex cingulaire postérieur ; CDS, Cognitive Difficulties Scale ; CIRS, Clinical Insight Rating Scale ; DFQ, Daily Function Questionnaire ; ECog, Everyday Cognition scale ; FAI, Forgetfulness Assessment Inventory ; FAQ, Functional Assessment Questionnaire ; FDG, 18F-fluorodeoxyglucose ; IADL, Informant-based Functional Activities Questionnaire ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique ; MA, Malade d'Alzheimer probable ; MAC-Q, Memory Complaint Questionnaire ; MARS, Memory Awareness Rating Scale ; MCI, Mild Cognitive Impairment ; mdMCI, multi-domain Mild Cognitive Impairment ; MIQ, Memory Insight Questionnaire ; MQ, 20-item Memory Questionnaire ; N, effectif ; naMCI, Mild Cognitive Impairment non-amnésique ; NRS, Neuropsychiatric Inventory ; ROI, Régions d'intérêt ; SAD, Self-Appraisal Discrepancies ; SAS, Sujets âgés cognitivement sains ; SCD, Subjective Cognitive Decline ; SG, Substance Grise ; SUVr, Standardized Uptake Value ratio ; TEP, Tomographie par Émission de Positons.*

**2.4. En résumé...**

- La perte de conscience des troubles, ou anosognosie, est associée à une atteinte mnésique au stade MCI, et semble plutôt associée à une atteinte dysexécutive chez les patients déments de type Alzheimer. Les associations avec d'autres domaines cognitifs sont moins souvent explorées et/ou mises en évidence de façon moins consistantes.
- La présence d'une anosognosie chez les patients MCI indique également un risque de conversion vers la démence trois fois plus élevé, et pourrait apparaître environ 3 ans avant le diagnostic de démence.
- L'anosognosie chez les patients aux stades pré-démenciels et démentiels (i.e., patients MCI et MA) est associée à la présence d'un hypométabolisme du glucose dans les régions du réseau de mode par défaut (i.e., DMN) de façon consistante à travers les études. Il semble également exister une association avec des altérations cérébrales structurelles et moléculaires (i.e., pathologies amyloïdes et tau), mais relativement peu d'études les ont étudiées jusqu'ici.
- Certains patients SCD pourraient présenter une « mauvaise » conscience de leurs troubles comparés à ce que rapporte leurs proches. Dans ce cas, les mêmes altérations cérébrales que celles mises en évidence ci-dessus seraient retrouvées. Toutefois, très peu d'études se sont intéressées à ces patients, et cela reste donc à confirmer.

---

# Partie expérimentale

---



## 1. Problématique et objectifs de la thèse

Bien que la MA reste à ce jour incurable, les connaissances sur cette dernière n'ont cessé de se préciser depuis sa découverte au début du XXème siècle. On sait aujourd'hui que les symptômes cliniques n'apparaissent que bien des années après le début de la pathologie et des lésions cérébrales qui lui sont associées. Le défi actuel reste donc d'identifier précocement les sujets les plus à risque de développer cette maladie.

Comme nous venons de le voir dans l'introduction de cette thèse, une part non négligeable de la population âgée ressent un déclin subjectif de ses performances cognitives en l'absence de troubles détectables au niveau des tests neuropsychologiques. Or, il est désormais bien établi que ces patients SCD présentent un plus grand risque de déclin cognitif objectif ou de conversion vers la démence, ainsi que plus d'altérations cérébrales que des sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif ; notamment une atrophie du lobe temporal médian, un hypométabolisme du glucose temporo-pariétal, et la présence de dépôts amyloïdes corticaux. Toutefois, parmi ces patients, certains ne développeront jamais de démence, et il est probable que le déclin subjectif soit parfois associé à d'autres causes telles que le vieillissement normal ou une certaine vulnérabilité psychoaffective par exemple. A ce jour, la littérature reste très hétérogène quant aux mesures utilisées pour évaluer ce déclin subjectif, et le type de recrutement des patients SCD est également variable, ce qui complique non seulement l'interprétation des résultats obtenus, mais aussi la détection des patients les plus susceptibles d'être dans le continuum clinique de la MA. De plus, avec l'avancée dans la maladie, certains patients vont à l'inverse perdre la conscience de leurs troubles. Chez les patients MCI et/ou déments de type Alzheimer, le déclin cognitif rapporté par le patient ne semble alors plus associé, à lui seul, à un risque accru de déclin cognitif objectif ou de conversion vers la



démence ; alors que le déclin cognitif rapporté par un proche pourrait, lui, être pertinent à prendre en compte. Toutefois, les connaissances actuelles sur les liens existants entre ces deux reports de déclin subjectif et l'intégrité cérébrale de ces patients restent partielles puisqu'il n'existe que peu d'étude à ce sujet ; la majorité se sont focalisées sur des mesures d'anosognosie à ces stades d'atteintes cliniques.

A travers trois études originales, ce travail de thèse vise donc à clarifier les liens existants entre le DCS et l'intégrité cérébrale et cognitive des patients dans l'ensemble du continuum clinique de la MA. Nous souhaitons caractériser l'impact du type de recrutement des patients SCD (étude 1), ainsi que la valeur clinique respective du DCS rapporté par le patient (étude 2) et son proche (étude 3) selon le stade d'atteinte clinique et/ou cognitive.

Dans une première étude, nous nous sommes concentrés sur le stade préclinique de la maladie afin de déterminer si le fait de consulter un neurologue pour des troubles de mémoire impliquait un risque accru de développer la MA. Pour cela, nous avons comparé les performances cognitives objectives, le DCS hétéro-rapporté, les facteurs psychoaffectifs, et le taux d'atrophie dans le temps de deux groupes de patients SCD équivalent en termes de niveau de DCS auto-rapporté (ayant consulté un centre mémoire *versus* recruté parmi les volontaires de la communauté), et comparé ces derniers à un groupe contrôle de sujets âgés sans déclin cognitif objectif et subjectif. Nous avons également évalué les substrats cognitifs, psychoaffectifs et cérébraux du DCS auto-rapporté chez ces patients.

Dans la seconde étude, nous souhaitons déterminer les liens transversaux existants entre une mesure de DCS auto-rapporté et la neurodégénérescence selon le stade d'évolution dans la MA déterminé, soit à partir du statut clinique (i.e., sujets contrôles, et patients SCD, MCI et déments de type Alzheimer), soit à partir du degré d'atteinte cognitive globale (i.e. mesurée

de façon continue sur la base du MMSE). Cette étude a été menée au sein de deux cohortes indépendantes.

Enfin, dans une troisième étude, nous souhaitons définir les liens transversaux existants entre une mesure de DCS hétéro-rapporté, les performances cognitives et les altérations cérébrales structurales, fonctionnelles et moléculaires chez ces mêmes patients. Lors d'analyses longitudinales, nous avons également évalué si le DCS hétéro-rapporté prédisait le déclin cognitif objectif et l'augmentation des dépôts amyloïdes, ainsi que leurs associations dans le temps.

Obtenir une meilleure compréhension de la valeur clinique des mesures de DCS et de l'impact du type de recrutement des patients SCD pourrait permettre d'établir des recommandations ciblées dans une perspective de prévention du déclin cognitif objectif chez les sujets cognitivement sains, ainsi qu'une prise en charge personnalisée des patients.

## **2. Contexte général de la thèse**

Le présent travail de thèse a été réalisé dans le cadre de deux protocoles de recherche plus large que nous allons présenter ci-dessous. La première étude s'inscrit dans le cadre du protocole IMAP+, et les seconde et troisième études ont été réalisées grâce aux données issues des protocoles IMAP+ et ADNI.

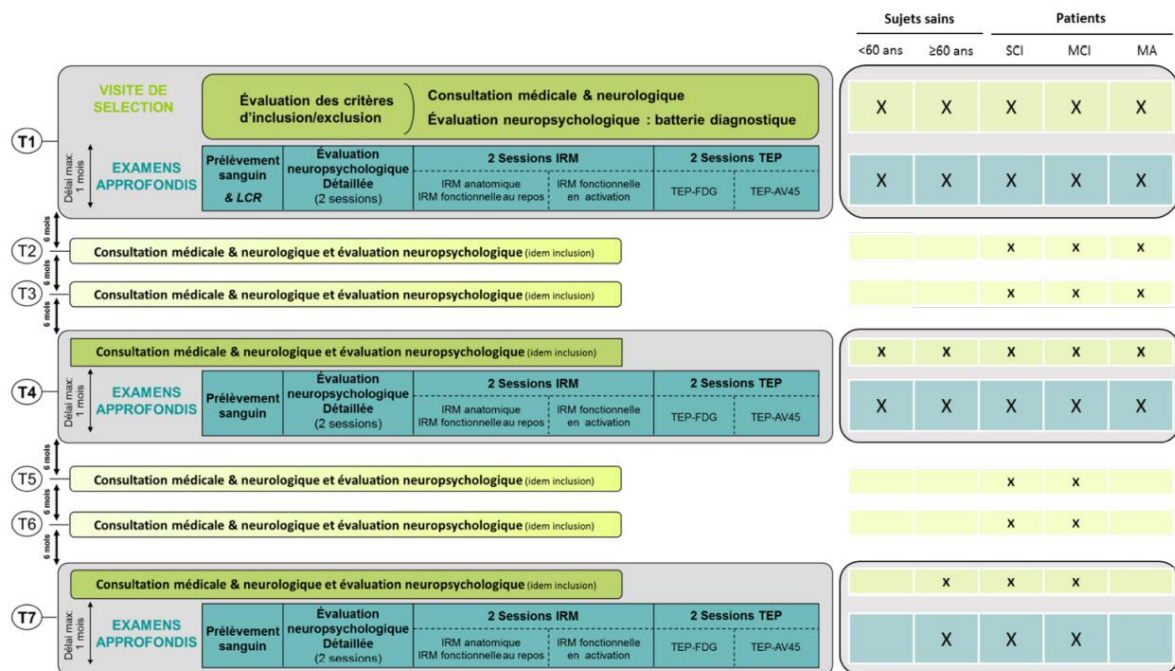
### **2.1. Protocole IMAP+**

Toutes les études de cette thèse se sont basées sur les données recueillies dans le cadre du protocole de recherche clinique IMAP+ pour Imagerie Multimodale de la Maladie d'Alzheimer

à un stade Précoce qui fait suite au protocole IMAP démarré en 2008. Les premières inclusions de ce protocole longitudinal ont démarré en 2012 et se sont finies à l'automne 2016 au Centre Cyceron à Caen, tandis que les derniers suivis ont eu lieu en 2020. Le Dr Gaël Chételat est la coordinatrice scientifique de ce protocole, le Pr Vincent de la Sayette en est le médecin investigateur principal, et le CHU de Caen est le promoteur de cette étude.

L'objectif général du protocole IMAP+ est de contribuer au diagnostic précoce de la MA et à une meilleure compréhension de ses mécanismes physiopathologiques en identifiant des marqueurs précoces de la maladie en biologie, neuropsychologie et/ou neuroimagerie. Cette étude longitudinale est proposée à des sujets cognitivement sains de différentes tranches d'âge (i.e., jeunes de 18 à 39 ans, âge intermédiaire de 40 à 59 ans, sujets âgés de plus de 60 ans), ainsi qu'à des patients aux différents stades d'atteintes cliniques de la MA recrutés en centre mémoire. Ces patients sont répartis selon leur diagnostic clinique en trois groupes : patients de plus de 50 ans avec des déficits cognitifs subjectifs sans déficits avérés (SCD ; basé une interview avec un clinicien et les réponses obtenues à un questionnaire de 10 items – *Cognitive Complaint Questionnaire* (Anterion et al., 2003)), patients avec des déficits cognitifs légers (MCI ; (Petersen and Morris, 2005)), et des patients atteints de MA probable à un stade de démence légère à modérée (*Mini Mental State Examination* –  $MMSE \geq 15$  ; (McKhann et al., 1984)). Tous les participants inclus réalisent une batterie de tests neuropsychologiques évaluant un ensemble de paramètres cognitifs sensibles au vieillissement et à la MA, ainsi que des examens de neuroimagerie avec deux sessions IRM et TEP, et un prélèvement sanguin. Ces examens sont réalisés à l'inclusion ainsi qu'aux différents temps de suivi pouvant aller jusqu'à 36 mois selon le groupe concerné (voir la **Figure 33** ci-dessous). L'ensemble des

données acquises ont été prétraitées, contrôlées et analysées en parallèle de la poursuite du recrutement des participants et des patients avant mon arrivée en thèse dans l'équipe.



**Figure 33.** Design général du protocole IMAP+.

Les évaluations cliniques et neuropsychologiques permettant le diagnostic des participants figurent en vert, et les évaluations expérimentales complémentaires sont notées en bleu. La partie droite de la figure indique quels examens les participants ont effectués selon leur groupe à l'inclusion. Chaque période de temps indiqué est espacée de 6 mois, allant ainsi de l'inclusion (T1) aux suivis à 18 (T4) et 36 mois post-inclusion (T7).

## 2.2. L'initiative ADNI

Les études 2 et 3 de cette thèse se sont également basées sur les données recueillies dans le cadre du protocole de recherche clinique international ADNI (pour *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* ; <http://adni.loni.usc.edu/>). Cette étude multicentrique est financée par un partenariat public/privé, et concerne 57 sites à travers les Etats-Unis et le Canada. Les premières inclusions de ce protocole ont démarré en octobre 2004, et depuis, il s'en est suivi quatre phases de recrutement nommées respectivement ADNI 1, ADNI GO, ADNI 2 et ADNI 3.

L'objectif général de cette initiative est de collecter des biomarqueurs génétiques, cliniques, biochimiques et/ou de neuroimagerie afin de mieux comprendre les mécanismes de la MA et de pouvoir la détecter précocement. Cette étude longitudinale est proposée à des sujets âgés cognitivement sains de plus de 55 ans, ainsi qu'à des patients recrutés en centre mémoire. Les sujets âgés cognitivement sains sont recrutés parmi des volontaires de la communauté, et répartis en un groupe témoin et un groupe de patients SCD (spécifique d'ADNI 2). Ces deux groupes présentent un score de *Global Clinical Dementia Rating* (CDR ; (Morris, 1993)) de 0, mais les patients SCD présentent également un déclin mnésique reporté par le patient lui-même, son proche ou le clinicien (i.e., score >16 au 12 premiers items du *Cognitive Change Index - CCI* ; (Saykin et al., 2006)). Les patients recrutés en clinique mémoire sont, eux, répartis en un groupe de patients avec des déficits cognitifs légers (MCI ; (Petersen et al., 1999) – subdivisé en un groupe au stade précoce (EMCI) et un autre au stade tardif (LMCI) sur la base de leurs performances de mémoire épisodique), et des patients atteints de *MA probable* (McKhann et al., 1984). Tous les participants inclus réalisent des examens proches de ceux effectués dans le cadre du protocole IMAP+. En effet, ils passent une batterie de tests neuropsychologiques, ainsi que des examens de neuroimagerie, un prélèvement sanguin, mais aussi une ponction lombaire. Ces examens sont réalisés à l'inclusion ainsi qu'aux différents temps de suivi allant en général jusqu'à 48 mois (voir la **Figure 34** ci-dessous).

L'ensemble des données acquises ont été extraites de la base de données gratuites disponible en ligne. Ensuite, afin de sélectionner des données transversales comparables à celles acquises dans le cadre du protocole IMAP+, les participants ayant des données cognitives, d'IRM anatomique, de TEP-FDG et de TEP-Florbetapir avec un intervalle de trois mois entre les différents examens ont été sélectionnés. Les données de neuroimagerie multimodale ont par

la suite été prétraitées sur la base des mêmes prétraitements que les données IMAP+ de l'équipe, puis contrôlées et analysées. Dans le cadre de ma thèse, j'ai effectué le contrôle qualité de l'ensemble de ces données d'imagerie avec l'aide d'une autre étudiante en thèse.



**Figure 34.** Design général de l'Initiative ADNI.

*Abbréviations* : AD, malades d'Alzheimer probable ; CN, sujets âgés cognitivement sains ; MCI, Mild Cognitive Impairment.



### **3. Etude 1: “Cross-sectional and longitudinal characterization of SCD patients recruited from the community versus from a memory clinic: subjective cognitive decline, psychoaffective factors, cognitive performances, and atrophy progression over time”**

Comme abordé précédemment, un nombre important de personnes âgées de plus de 60 ans ressent un déclin de ses performances cognitives en l’absence de déficits mesurés au niveau des tests neuropsychologiques ; ce sont les patients SCD (*Jessen et al., 2014a*). Au cours des dernières décennies, de nombreuses études longitudinales ont démontré que ces personnes présentent un risque accru de déclin cognitif objectif ou de démence comparé à des personnes sans déclin subjectif (*Caselli et al., 2014; Donovan et al., 2014; Farias et al., 2017; Gifford et al., 2014; Hesser et al., 2019; Mitchell et al., 2014; Wang et al., 2021*) ; bien que seulement 60% convertissent réellement dans les 15 ans (*Prichep et al., 2006; Reisberg and Gauthier, 2008*). Il est dès lors crucial de mieux discriminer les patients SCD qui se trouvent dans le continuum de la MA, de ceux chez qui le déclin subjectif pourrait indiquer d’autres conditions telles que le vieillissement normal, ou des désordres psychiatriques, neurologiques et/ou médicaux. Dans ce cadre, une liste de facteurs confondants augmentant le risque d’être au stade préclinique de la maladie, nommés critères SCD-plus, a été mis en évidence depuis 2014 (*Jessen et al., 2014a; Jessen et al., 2020; Molinuevo et al., 2017*). Toutefois, il subsiste un problème majeur dans le domaine : l’hétérogénéité de la population SCD et le manque de méthodologie commune (pour revues voir (*Abdulrab and Heun, 2008; Rodríguez-Gómez et al., 2015*)). En effet, les méthodes pour définir le déclin subjectif sont très variables comme l’a souligné la revue de Rabin et collaborateurs (*Rabin et al., 2015*), et les patients SCD sont recrutés de différentes manières ; ils peuvent provenir de centres mémoires suite à la



consultation d'un neurologue pour des troubles mnésiques (i.e., SCD-cliniques), ou correspondre à des volontaires recrutés dans la communauté sur la base de questionnaires (i.e., SCD-communautés) ou à partir d'échantillons de la population. Peu d'études ayant investigué ces différences (*Pini and Wennberg, 2021; Rodríguez-Gómez et al., 2015*), l'objectif de cette étude était de mieux caractériser les patients SCD selon leur type de recrutement, tous deux comparés à une population contrôle avec un faible niveau de DCS auto-rapporté.

78 sujets cognitivement sains issus du protocole IMAP+, dont 51 volontaires et 27 patients recrutés après consultation mémoire, ont été inclus dans cette étude et suivis sur une période moyenne de 2.4 ans. Une analyse de regroupement hiérarchique a été utilisée pour séparer objectivement les volontaires sains selon leur niveau de DCS auto-rapporté à l'inclusion ; les contrôles ont été définis sur la présence d'un faible score, tandis que les SCD-communautés avaient un score équivalent à celui des SCD-cliniques. Les DCS auto- et hétéro-rapporté ont été évalués à l'aide de la *Cognitive Difficulties Scale (CDS ; (McNair and Kahn, 1983))*. Les participants ont également bénéficié d'une évaluation neuropsychologique détaillée, d'une évaluation clinique des symptômes dépressifs à l'aide du *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)*, d'un questionnaire évaluant les symptômes anxieux à l'aide du *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory form Y-B (STAI-B)*, d'une IRM anatomique permettant de mesurer le volume de substance grise, d'un examen TEP-FDG mesurant le métabolisme du glucose cérébral au repos, et d'un examen TEP-Florbetapir permettant de mesurer les dépôts amyloïdes cérébraux. Dans un premier temps, nous avons comparé ces trois groupes de participants sur ces différentes mesures, et effectué des analyses de régressions entre le score de DCS auto-rapporté et ces dernières ; les analyses se faisant sur cerveau entier pour les trois

modalités d'imagerie. Dans un second temps, nous avons évalué l'évolution des mesures de DCS, de cognition, et des facteurs psychoaffectifs, ainsi que le taux d'atrophie dans le temps ; et nous avons effectué des analyses de régression sur la base des pentes de changements pour déterminer les prédicteurs du déclin cognitif au sein des trois groupes de participants.

A l'inclusion, les résultats montrent que les patients SCD (quel que soit le type de recrutement) présentent un DCS hétéro-rapporté et des symptômes anxieux plus importants que les contrôles, mais des performances cognitives et un taux de dépôts amyloïdes similaires. Dans les deux groupes de patients SCD, le DCS auto-rapporté est corrélé au métabolisme du glucose cérébral. Comparés entre eux, les patients SCD-cliniques présentent toutefois un DCS hétéro-rapporté et des symptômes dépressifs plus importants que les SCD-communautés. De plus, un fort DCS auto-rapporté est associée à un plus faible volume de substance grise et à des symptômes anxieux plus importants chez les SCD-communautés uniquement ; tandis que chez les SCD-cliniques, il est associé à un fort DCS hétéro-rapporté.

Les analyses longitudinales révèlent une augmentation dans le temps des symptômes dépressifs chez les SCD-communautés, qui rejoignent le niveau de dépression des SCD-cliniques à l'inclusion ; tandis que chez les SCD-cliniques, il y a une augmentation dans le temps du déclin subjectif auto-rapporté de praxies/activités domestiques, ainsi qu'un taux d'atrophie dans le temps supérieur à celui observé dans les deux autres groupes.

Ces résultats suggèrent l'existence d'un continuum où les SCD-cliniques serait une population plus fragile et donc plus « à risque » de développer une démence de type Alzheimer. En effet, ces derniers présentent un taux d'atrophie dans le temps supérieur aux autres participants,

ainsi que des symptômes dépressifs et un déclin cognitif rapporté par leur proche plus forts ; tous deux étant connus pour être associés à un risque accru de déclin cognitif objectif et/ou de démence (*Carr et al., 2000; Caselli et al., 2014; Donovan et al., 2014; Gifford et al., 2015a; Yang et al., 2020; Zhang et al., 2020*). Toutefois, ces patients présentent également de nombreuses similarités avec les patients SCD-communautés en terme de substrats cérébraux du DCS auto-rapporté, de symptômes anxieux, mais aussi de par l'augmentation de leurs symptômes dépressifs dans le temps et leur niveau intermédiaire de déclin cognitif rapporté par leur proche. Cela indique qu'un fort DCS auto-rapporté chez des sujets ne consultant pas un neurologue pour des troubles mnésiques pourrait également avoir une importance clinique, et être l'indicateur d'une certaine vulnérabilité. Ces résultats mettent également en exergue l'importance de prendre en compte les facteurs psychoaffectifs (i.e., dépression et anxiété), et le déclin cognitif rapporté par le proche (i.e., conjoint, enfant, ami) chez les sujets âgés cognitivement sains où ils pourraient représenter les premiers symptômes cliniques de la MA, notamment lorsqu'ils sont couplés à un fort DCS auto-rapporté.

Cette étude a fait l'objet d'une communication orale en 2018 à la Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et Syndrome Apparentés où j'ai obtenu le prix de la meilleure communication orale dans la catégorie « Recherche Clinique ». Elle a également fait l'objet d'une communication affichée lors d'un congrès international en 2019 (*Alzheimer's Association International Conference* ; présenté par I. Moulinet, co-premier auteure), et a été publié en Juillet de la même année dans la revue *Alzheimer's Research and Therapy*.

Kuhn et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2019) 11:61  
<https://doi.org/10.1186/s13195-019-0514-z>

Alzheimer's  
Research & Therapy

## RESEARCH

## Open Access



# Cross-sectional and longitudinal characterization of SCD patients recruited from the community versus from a memory clinic: subjective cognitive decline, psychoaffective factors, cognitive performances, and atrophy progression over time

Elizabeth Kuhn<sup>1†</sup>, Inès Moulinet<sup>1†</sup>, Audrey Perrotin<sup>1</sup>, Renaud La Joie<sup>2</sup>, Brigitte Landeau<sup>1</sup>, Clémence Tomadesso<sup>1,3</sup>, Alexandre Bejanin<sup>1</sup>, Siya Sherif<sup>1</sup>, Vincent De La Sayette<sup>3,4</sup>, Béatrice Desgranges<sup>3</sup>, Denis Vivien<sup>1,5</sup>, Géraldine Poinsnel<sup>1</sup> and Gaëlle Chételat<sup>1\*</sup> 

## Abstract

**Background:** Subjective cognitive decline (SCD) defines a heterogeneous population, part of which having Alzheimer's disease (AD). We aimed at characterizing SCD populations according to whether or not they referred to a memory clinic, by assessing the factors associated with increased AD risk.

**Methods:** Seventy-eight cognitively unimpaired older adults from the IMAP+ study (Caen) were included, amongst which 28 healthy controls (HC) and 50 SCD recruited from the community (SCD-community;  $n = 23$ ) or from a memory clinic (SCD-clinic;  $n = 27$ ). Participants underwent cognitive, psychoaffective, structural MRI, FDG-PET, and amyloid-PET assessments. They were followed up over a mean period of  $2.4 \pm 0.8$  years. The groups were compared in terms of baseline and follow-up levels of SCD (self- and informant-reported), cognition, subclinical anxiety and depression, and atrophy progression over time. We also investigated SCD substrates within each SCD group through the correlations between self-reported SCD and other psychometric and brain measures.

**Results:** Compared to HC, both SCD groups showed similar cognitive performances but higher informant-reported SCD and anxiety. Compared to SCD-community, SCD-clinic showed higher informant-reported SCD, depression score, and atrophy progression over time but similar brain amyloid load. A significant increase over time was found for depression in the SCD-community and for self-reported praxis-domestic activities SCD factor in the SCD-clinic. Higher self-reported SCD correlated with (i) lower grey matter volume and higher anxiety in SCD-community, (ii) greater informant-reported SCD in SCD-clinic, and (iii) lower glucose metabolism in both SCD groups.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [chetelat@cyceron.fr](mailto:chetelat@cyceron.fr)

<sup>†</sup>Elizabeth Kuhn and Inès Moulinet contributed equally as the first authors.

<sup>1</sup>Inserm, Inserm UMR-S U1237, GIP Cyceron, Université de Caen-Normandie, Boulevard H. Becquerel, 14000 Caen, France

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



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. 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)

**Conclusions:** Higher subclinical depression and informant-reported SCD specifically characterize the SCD group that refers to a memory clinic. The same group appears as a frailer population than SCD-community as they show greater atrophy progression over time. Yet, both the SCD groups were quite similar otherwise including for brain amyloid load and the SCD-community showed increased depression score over time. Altogether, our findings highlight the relevance of assessing psychoaffective factors and informant-reported SCD in SCD populations and point to both differences and similarities in SCD populations referring or not to a memory clinic.

**Keywords:** Neuroimaging, Biomarkers, Pathological ageing, Preclinical Alzheimer's disease, Psychoaffective factors, Subjective cognitive decline

## Background

Subjective cognitive decline (SCD) refers to individuals' perceived decline in memory and/or other cognitive abilities relative to their previous level of performance, in the absence of objective neuropsychological deficits [1]. Although these individuals have been described for decades [2], they have received increasing attention over the past few years due to growing interest in characterizing the preclinical stages of Alzheimer's disease (AD) [3, 4]. Recent cross-sectional studies have shown that SCD is associated with neuroimaging biomarkers suggestive of AD such as hippocampal/parahippocampal atrophy [5–17] and/or temporoparietal hypometabolism [5, 18, 19], and cortical amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) deposition [18, 20–24] (see [25] for review). Longitudinal investigations have repeatedly shown that SCD is also associated with an increased risk of subsequent cognitive decline [26, 27] or conversion to mild cognitive impairment (MCI) or AD dementia [28–34]. There is thus converging evidence that SCD is associated with an increased risk of AD dementia and might represent, at least for some cases, the first clinically observable sign of Alzheimer's clinical syndrome [35].

However, the links between SCD and AD biomarkers have not been reported in all studies (see [25] for review), which might reflect the fact that SCD is multidetermined. Thus, SCD may be due to AD but also non-AD aetiologies (see [36] for review, [37]) including normal ageing [38], poor general health [38, 39], medication [1], sleep disorders [40–43], or psychoaffective factors such as anxiety and depression [39–41, 44]. The current challenge, as highlighted in an international collaborative working group on SCD called the SCD-Initiative (SCD-I; [1, 45]), is thus to identify the specific characteristics of SCD that are associated with an increased likelihood of AD aetiology [1, 45].

An important source of heterogeneity in the definition and aetiology of SCD patients is their type of recruitment [25] (see [46–48] for review). Indeed, typical research settings include population-based studies [6, 24], volunteer samples [18, 20, 21, 23], and/or medical help-seeking samples [5, 7–12, 22]. In a previous study [25],

we showed that SCD patients who refer to a memory clinic, referred to as SCD-clinic, had significant atrophy in AD-sensitive regions compared to SCD individuals recruited from a self-reported SCD questionnaire in volunteers from the community, referred to as SCD-community in what follows. This previous study suggested that SCD-clinic as a group is further along the Alzheimer's clinical syndrome trajectory than SCD-community.

In this study, our aim was to provide further evidence towards this statement with a more complete characterization of both SCD-clinic and SCD-community populations of the substrates of their SCD and of their evolution.

For this purpose, we first highlighted the similarities and differences between the two SCD populations in terms of cognitive performances, psychoaffective measures, informant-reported SCD, and the type of self-reported SCD. Informant-reported SCD is recognized as a feature that influences the likelihood of preclinical AD/Alzheimer's syndrome—confirmation of cognitive decline by an informant being associated with increased risk for preclinical AD/Alzheimer's syndrome [1, 45, 49, 50]. Moreover, subclinical symptoms of anxiety or depression might be related with SCD and may constitute risk factors for subsequent cognitive decline and/or be early manifestations of preclinical Alzheimer's syndrome [51–55]. In addition, a previous study showed that SCD of different cognitive domains were differentially associated with preclinical Alzheimer's syndrome [56].

Second, we investigated the substrates of self-reported SCD within each SCD group by assessing the correlations with informant-reported SCD, psychoaffective and cognitive measures, and neuroimaging biomarkers (grey matter atrophy, cerebral glucose hypometabolism, and amyloid deposition).

Finally, we studied the evolution of the groups over a mean follow-up period of 2.4 years in terms of SCD, psychoaffective and cognitive measures, and atrophy progression over time. We also assessed how baseline variables predicted subsequent cognitive decline.

## Methods

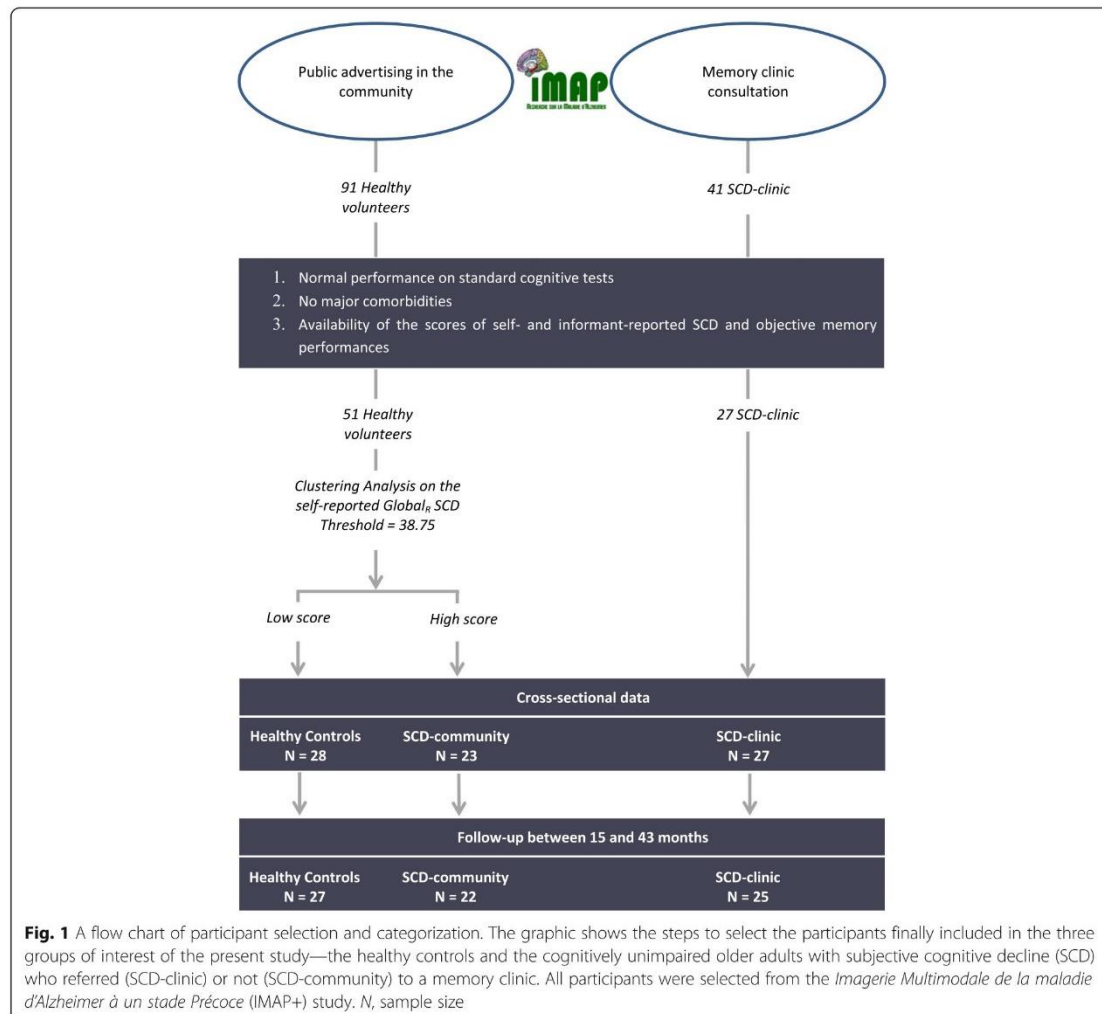
### Subjects

A total of 78 cognitively unimpaired individuals were included from the *Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce* (IMAP+) study (Caen, France). The inclusion and exclusion criteria are detailed in previous publications. Briefly, participants were all aged over 50 years; had at least 7 years of education; had no history of alcoholism, drug abuse, head trauma, or psychiatric disorder; and performed in the normal range on a standardized neuropsychological examination [8, 25, 57].

Participants were recruited from two main sources, memory clinic or public advertising (see Fig. 1). The first group of SCD patients was recruited from a local memory clinic consultation (SCD-clinic) that they attended because of memory concerns. The clinical diagnosis was

obtained by a multidisciplinary consensus under the supervision of a senior neurologist. The subjective cognitive decline was self-reported to the clinician during the interview and with a 10-item SCD questionnaire, the Cognitive Complaint Questionnaire [58]. Before inclusion, the clinician checked that the SCD was not caused by medication, psychoaffective conditions (including a major depressive disorder or generalized anxiety disorder), or other medical conditions. Amongst the 41 patients who met these criteria, only those for which the main variables of interest (self- and informant-reported SCD questionnaires and objective episodic memory score) were available were included in the present study, resulting in a group of 27 SCD-clinic.

Fifty-one participants were recruited from the community through public advertising, as they volunteered to



participate in the IMAP+ study. This group was subdivided into two groups based on their score of self-reported SCD (see below and Fig. 1) resulting in 28 participants with a low score considered as the healthy control (HC) and 23 participants with a high score labelled as the SCD-community. As for the SCD-clinic, only the participants for whom the three main measures of interest were available were included in the present study.

The IMAP+ study was approved by the local ethics committee. After the complete description of the study to the participants, written informed consent was obtained from all participants.

#### Neuropsychological assessment

Neuropsychological assessment was performed on the same site for all participants at baseline and at follow-up. The mean duration between serial neuropsychological assessments was 2.4 ( $\pm$  0.8) years.

#### Self- and informant-reported cognitive difficulties

SCD was assessed with the Cognitive Difficulties Scale (CDS) [59], a 39-item self-rated questionnaire that requires participants to rate how often they experience particular cognitive difficulties in everyday life on a 5-point scale (from “never” = 0 to “very often” = 4). This questionnaire was performed by the participant about himself, resulting in a self-reported measure of SCD, and by the participant's informant about the participant, resulting in an informant-reported measure of SCD. Higher scores indicate greater SCD.

In the present study, we used the reduced SCD score of the CDS [59], corresponding to the sum of 34 items, as a measure of self- or informant-reported cognitive difficulties. Five items were removed from the initial questionnaire which correspond to gendered items (e.g. related to cooking or sewing), as they depend on age-specific cultural norms [59]. This score will be referred to as ‘global<sub>R</sub> SCD’ in the following article. The self-reported global<sub>R</sub> SCD score was used to separate the HC from the SCD-community. More specifically, a hierarchical clustering analysis (2 clusters, 50 iterations) was performed on this score within the cognitively unimpaired volunteers recruited from the community, resulting in 28 participants with a low score (HC) and 23 participants with a high score (SCD-community).

In a previous study by our team, we conducted a factorial analysis on the CDS scale and highlighted three different factors reflecting different types of SCD [56]: (i) the first factor (F1) was composed of 11 items related to attention and language; (ii) the second factor (F2) included 12 items related to memory and orientation; and (iii) the third factor (F3) included 7 items related to praxis and domestic activities [56]. These three factors were computed for each participant using each item

weighted according to the results of the factorial analysis from La Joie et al. [56] (for self- and informant-reported SCD) and compared between the groups.

#### Psychoaffective measures

Depressive symptomatology and trait anxiety were assessed using the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [60] and Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI-B), respectively [61]. Higher scores indicated a higher level of depression or anxiety with all scores yet keeping within the subclinical levels as participants were screened for the lack of clinically significant anxiety or depression disorders.

#### Cognitive measures

Global cognition was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) [62] and the global score of the Mattis Dementia Rating Scale (DRS) [63]. Memory was assessed using the Encoding, Storage and Recuperation (ESR) word list delayed recognition subscores [64].

#### Cross-sectional data: transformation to *w*-scores

For cross-sectional analyses, all continuous raw scores were transformed into *w*-scores, which are age and education-adjusted *z*-scores relative to the control group [65], except for the psychoaffective measures.

#### Longitudinal data: computation of slope of changes

For longitudinal analyses, a slope of decline was calculated for each measure of each subject with a simple linear regression equation ‘ $y = ax + b$ ’ (where *y* is the score of interest; *x* is the number of months from the initial evaluation; *a* is the slope of the line; *b* is the intercept) [66].

#### Neuroimaging assessment

##### Neuroimaging data acquisition

All participants were scanned on the same magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) cameras at the Cyceron Center (Caen, France): a Philips Achieva 3.0 T scanner and a Discovery RX VCT 64 PET-CT device (General Electric Healthcare), respectively.

High-resolution T1-weighted anatomical volumes were acquired using a 3D fast-field echo sequence (3D-T1-FE sagittal; repetition time = 20 ms; echo time = 4.6 ms; flip angle = 10°; 180 slices with no gap; slice thickness = 1 mm; field of view = 256 × 256 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 1 × 1 mm<sup>2</sup>). In the present study, we used the baseline and the follow-up MRI scans; the mean duration between serial MRI was 2.4 years ( $\pm$  0.8 years). Follow-up MRI scan was missing in 1 HC, 1 SCD-community, and 3 SCD-clinic participants.

Both <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) and florbetapir-PET scans were acquired with a resolution of 3.76 × 3.76 ×

4.9 mm<sup>3</sup> (field of view = 157 mm). Forty-seven planes were obtained with a voxel size of 1.95 × 1.95 × 3.2 mm<sup>3</sup>. A transmission scan was performed for attenuation correction before the PET acquisition. For <sup>18</sup>F-FDG-PET, the participants were fasted for at least 6 h before scanning. After a 30-min resting period in a quiet and dark environment, 180 MBq of <sup>18</sup>F-FDG was intravenously injected as a bolus. A 10-min PET acquisition scan began 50 min after the injection. For florbetapir-PET, each participant underwent a 20-min PET scan, beginning 50 min after the intravenous injections of ~4 MBq/kg of florbetapir. Two HC and 3 SCD-clinic participants only underwent a 10-min acquisition starting 50 min after the injection. In the present study, we used the baseline PET scans of the participants, which was missing for 1 HC for 18F-FDG-PET and for 3 HC and 1 SCD-community participants for florbetapir-PET (see Additional file 1).

#### Neuroimaging pre-processing

**Cross-sectional data** Neuroimaging pre-processing was performed using the Statistical Parametric Mapping version 12 (SPM12) software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK).

T1-weighted MRI were segmented using multimodal segmentation (T1-weighted MRI, T2-weighted MRI, and Flair) and spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space. Then, the normalized grey matter segments were modulated to correct for non-linear warping effects, and the resultant images were smoothed using an 8-mm full-width half-maximum (FWHM) Gaussian kernel [57, 67, 68].

PET data were corrected for partial volume effects using the Muller-Gartner method, coregistered onto their corresponding MRI, and normalized using the deformation parameters defined from the MRI procedure. Resultant images were quantitatively normalized using the cerebellar grey matter as the reference region. PET images were then smoothed using a 10-mm FWHM Gaussian kernel [57, 67–69].

All resultant MRI and PET images were finally masked to exclude non-grey matter voxels as well as the cerebellum from the analyses.

The global neocortical standardized uptake value ratio (SUVr) value was also obtained in each individual from the Florbetapir-PET SUVr images using a neocortex mask (including all regions but the cerebellum, hippocampus, amygdala, and subcortical grey nuclei). The SUVr was used to classify subjects as florbetapir positive or negative, using a threshold derived from an independent group of 41 young individuals from the IMAP project (16 females; age = 28.40 ± 6.06 years) [25, 70]. The positivity threshold was defined by the mean + 2 SD of 41 healthy young controls aged 21 to 39 years old (supposedly devoid of amyloid deposition), corresponding to

a Florbetapir SUVr of 0.98. Individuals with values above this threshold were considered as amyloid-positive and those below this threshold as amyloid-negative.

**Longitudinal changes** For each participant, a brain map of atrophy progression over time, reflecting the progression of atrophy over the follow-up period, was computed using the Jacobian determinants from the pairwise longitudinal registration of the baseline and follow-up MRI scans. The method is detailed in [71] and summarized in Additional file 2.

#### Statistical analysis

**Cross-sectional data** To assess whether the control and both SCD groups differ in terms of demographic and clinical variables or self-reported global<sub>R</sub> SCD, variance analyses (ANOVAs) with one three-level (group) factor were performed.

To highlight the differences between the three groups regarding the factors of interest potentially related to SCD or memory clinic consultation (i.e. psychoaffective measures, informant-reported SCD, types of SCD), we performed analyses of covariance (ANCOVAs) with one three-level (group) factor correcting for age and education, for all continuous variables—except for *w*-scores where ANOVAs were performed without covariates as age and education were already partialled out. Group differences for categorical variables were assessed using chi-square tests.

The cognitive substrates of self-reported SCD were assessed in each group using correlations, correcting for age and education for all variables but *w*-scores. Correlations were performed between self-reported global<sub>R</sub> SCD score and self-reported SCD factors, informant-reported global<sub>R</sub> SCD, cognitive performances (global cognition and memory *w*-scores), and psychoaffective measures (anxiety and depression). All statistical analyses of behavioural data were performed using the STATISTICA software (v13.0, StatSoft Inc., Tulsa, OK).

The cerebral substrates were assessed in each group using regression analyses correcting for age and education between the self-reported global<sub>R</sub> SCD score and cross-sectional MRI and PET (FDG and Florbetapir) data. All statistical analyses of neuroimaging data were performed using the full factorial design in SPM12.

**Longitudinal data** To determine whether SCD, cognitive, and psychoaffective measures significantly changed over time, the individual slopes of regression line were compared to zero for each SCD group separately, using one-sample *t* tests. Then, to assess whether the changes in these measures significantly differed between the groups, the slopes of regression line were compared between the groups using ANCOVAs with one two-level



(group) factor, correcting for age and education, for each SCD, cognitive, and psychoaffective measures. Thirdly, to assess whether the atrophy progression over time significantly differed between the groups, an ANCOVA with one three-level (group) factor with age and education as covariates was performed in SPM12. Finally, to improve our understanding of the predictors of cognitive decline, regression analyses were performed within each SCD group between baseline SCD scores or psychoaffective measures and the slope of cognitive decline, correcting for age and education, using general linear models and the STATISTICA software.

Neuroimaging results are examined at  $p_{\text{uncorrected}} < 0.005$  and cluster extent  $k > 250 \text{ mm}^3$  also indicating results surviving the  $p < 0.001$  and  $k > 50 \text{ mm}^3$  threshold. This allows to take into account the clusters that were less significant but larger versus more significant but smaller. For behavioural results, when the main effect of the group was significant ( $p < 0.05$ ), post-hoc analyses were performed using the Newman-Keuls method.

## Results

### Group characteristics

There was no between-group difference in any demographic or cognitive variables; only a trend was found for SCD-clinic to be younger than HC and SCD-community to have a higher amyloid proportion of amyloid-positive individuals (Table 1). The self-reported global<sub>R</sub> SCD score was higher in SCD-clinic compared to HC but equivalent in both SCD groups (Fig. 2a).

### Cross-sectional data

At baseline, the self-reported SCD differed significantly between the groups for the global<sub>R</sub> score and the three

factors. HC showed lower self-reported SCD than both SCD groups; note that self-reported global<sub>R</sub> SCD was used to separate HC from SCD-community. As for the informant-reported SCD, SCD-clinic had higher scores than SCD-community and HC, and SCD-community had higher scores than HC, for all SCD measures except for the praxis-domestic activities SCD for which no difference was found between the SCD groups (see Fig. 2b). The two psychoaffective measures showed significant between-group differences: for anxiety, scores were significantly higher in SCD-community and SCD-clinic compared to HC; for depression, SCD-clinic had higher scores than SCD-community and HC (see Fig. 2c, d).

### Substrates of self-reported SCD

#### Cognitive and behavioural correlates

Significant relationships were found between self-reported global<sub>R</sub> SCD score and each self-reported SCD factors in both SCD groups. Significant correlations were found between self-reported global<sub>R</sub> SCD and the corresponding measures of informant-reported SCD only in the SCD-clinic. A significant relationship was also found between the self-reported global<sub>R</sub> SCD score and anxiety in the SCD-community group, while no relationship was found with baseline objective measures of cognition or depression in any group (Table 2).

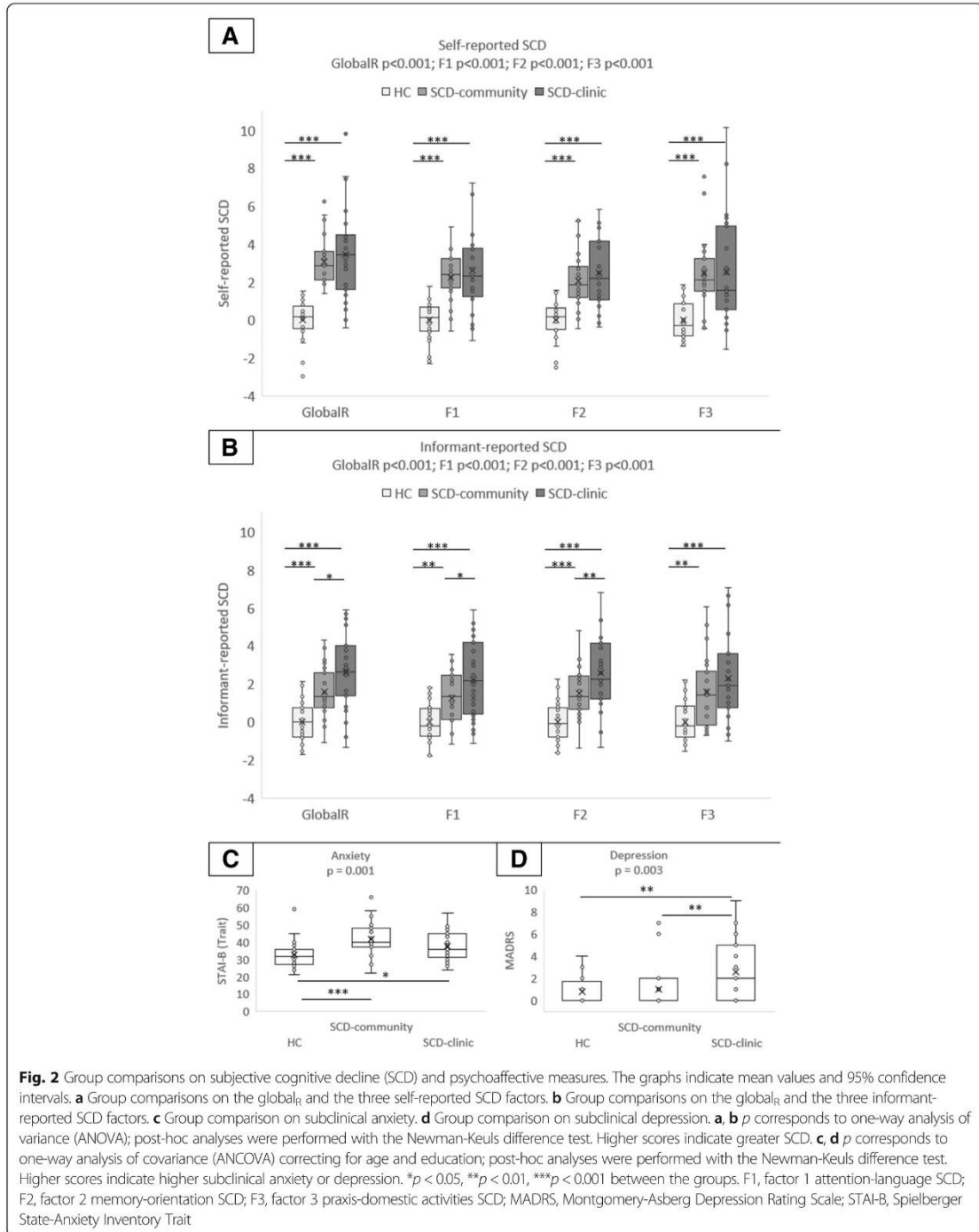
#### Brain correlates

In the SCD-community group, self-reported global<sub>R</sub> SCD negatively correlated with glucose metabolism and grey matter volume in the left insula, right superior frontal, and anterior cingulate cortex (Fig. 3a). Except for the right superior frontal correlation with grey matter volume, all

**Table 1** Demographic features of the study populations

	HC	SCD-community	SCD-clinic	ANOVAs, <i>p</i> value
<i>N</i>	28	23	27	
Female % ( <i>N</i> )	46 (13)	61 (14)	41 (11)	( $\chi^2$ ) NS <sup>a</sup>
Age	72.25 ± 6.33	71.70 ± 6.60	68.30 ± 7.99	0.09
Level of education	11.50 ± 3.64	12.65 ± 4.13	12.85 ± 3.60	0.37
MMSE	28.68 ± 1.09	28.70 ± 1.18	28.70 ± 1.27	0.99
DRS	0.05 ± 1.02	0.08 ± 0.58	-0.12 ± 0.90	0.68
ESR	-0 ± 0.71	0.01 ± 0.72	-0.49 ± 1.70	0.18
APOE ε4 (carrier) % ( <i>N</i> )	18 (5)	26 (6)	15 (4)	( $\chi^2$ ) NS <sup>a</sup>
Amyloid status (pos) % ( <i>N</i> )	22 (6)	45 (10)	33 (9)	( $\chi^2$ ) NS <sup>a</sup>
SUVr	0.97 ± 0.17	1.03 ± 0.18	1.01 ± 0.19	0.46

Values indicate mean ± SD or percentage. When the analyses of variance (ANOVAs) reached significance, Newman-Keuls tests were used. <sup>a</sup>For gender, HC – SCD-community  $p = 0.29$ , HC – SCD-clinic  $p = 0.71$ , SCD-community – SCD-clinic  $p = 0.16$ ; for APOE4 carrier: HC – SCD-community  $p = 0.49$ , HC – SCD-clinic  $p = 0.76$ , SCD-community – SCD-clinic  $p = 0.33$ ; for amyloid status: HC – SCD-community 0.09, HC – SCD-clinic  $p = 0.37$ , SCD-community – SCD-clinic  $p = 0.39$ . Abbreviations: APOE ε4 apolipoprotein E allele 4, DRS *w*-score of Mattis Dementia Rating Scale, ESR *w*-score of Encoding, Storage and Recuperation, HC healthy control, MMSE Mini-Mental State Examination, *N* sample size, NS not significant, pos positive, SCD subjective cognitive decline, SD standardized deviation



**Table 2** Results of linear regressions or general linear models between self-reported global<sub>R</sub> SCD and cross-sectional measures

	SCD-community		SCD-clinic	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Self-reported SCD				
Attention-language SCD (F1)	0.62	0.003	0.88	< 0.001
Memory-orientation SCD (F2)	0.70	< 0.001	0.90	< 0.001
Praxis-domestic activities SCD (F3)	0.56	0.008	0.67	< 0.001
Informant-reported SCD				
Global <sub>R</sub> SCD	0.10	0.66	0.68	< 0.001
Cognitive measures				
DRS	-0.10	0.67	0.14	0.48
ESR	-0.25	0.25	-0.14	0.48
Psychoaffective measures				
STAI-B	0.49	0.02	-0.03	0.90
MADRS	-0.01	0.96	-0.15	0.47

For the informant-reported SCD and cognitive measures, values indicate the results of the simple linear regressions (*r* and *p* values) between the self-reported global<sub>R</sub> SCD score on the one hand and the corresponding variables on the other hand. For the psychoaffective measures, values indicate the results of the general linear model between the self-reported global<sub>R</sub> SCD score and these measures, correcting for age and education. Values indicated in italics correspond to  $p < 0.05$

**Abbreviations:** DRS *w*-score of Mattis Dementia Rating Scale, ESR *w*-score of Encoding, Storage and Recuperation, F1 *w*-score of cognitive difficulties scale factor 1 attention-language SCD, F2 *w*-score of cognitive difficulties scale factor 2 memory-orientation SCD, F3 *w*-score of cognitive difficulties scale factor 3 praxis-domestic activities SCD, MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SCD subjective cognitive decline, STAI-B Spielberger State-Anxiety Inventory Trait

clusters were recovered at  $p < 0.001$ ,  $k > 50$  voxels (Additional file 3).

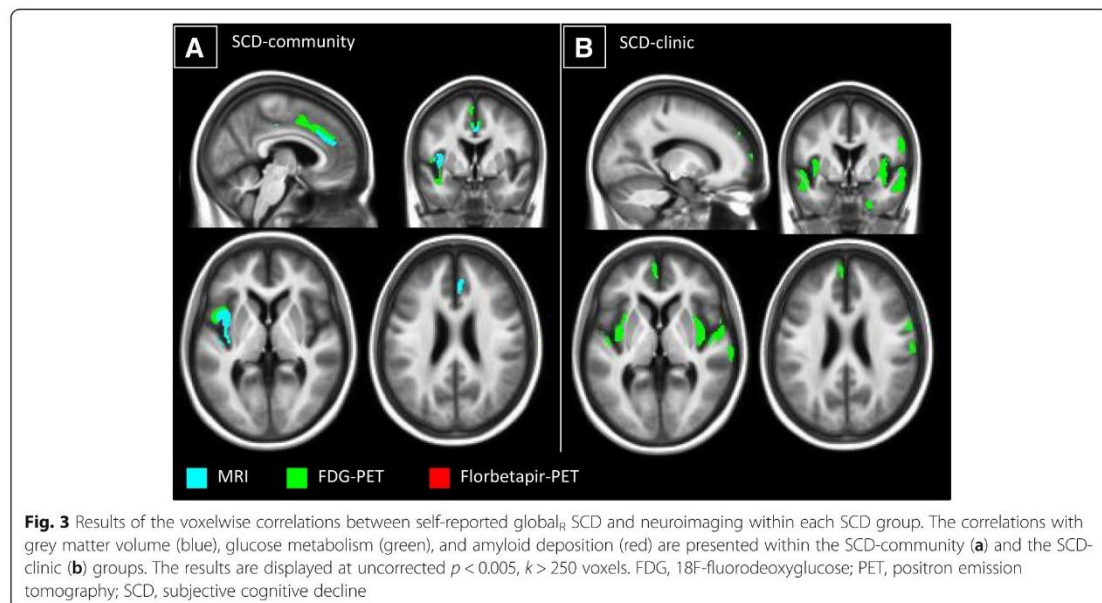
In the SCD-clinic group, the self-reported global<sub>R</sub> SCD negatively correlated with glucose metabolism in the bilateral insula, left medial prefrontal cortex (encompassing both the ventral and dorsal sections), bilateral superior and middle temporal cortex, and right fusiform gyrus. All clusters were recovered at  $p < 0.001$ ,  $k > 50$  voxels, except for the left medial prefrontal cortex (Additional file 3). At the threshold of  $p < 0.005$  and  $k > 250$  voxels, no correlation was found with amyloid deposition or grey matter volume (see Fig. 3b).

For the sake of comparison, the correlations were also assessed with the SCD factors; they showed that the brain substrates of the self-reported memory SCD score were very similar to those of the global<sub>R</sub> SCD score (Additional file 3).

#### Longitudinal data

##### Cognitive and behavioural measures

The self-reported praxis-domestic activities SCD slope was significantly higher than zero ( $p = 0.04$ ), i.e. this measure significantly increased over time, only in the SCD-clinic. By contrast, the depression score slope tended to be higher than zero ( $p = 0.06$ ) only in the SCD-community. None of the other slopes significantly differed from zero indicating that none of the other self- and informant-reported SCD factors and cognitive or psychoaffective measures significantly changed over time during the follow-up period of the SCD groups (Table 3).



At follow-up, there was no significant group difference for any cognitive, psychoaffective, or SCD slope of changes, except for the self-reported praxis-domestic activities SCD which increased more in the SCD-clinic group than in the SCD-community group (Table 3).

#### Atrophy progression over time in MRI

Between-group comparisons of brain maps of atrophy progression over time showed that SCD-clinic had higher atrophy progression over time in the dorsal frontal cortex compared to HC (Fig. 4b) and in the middle temporal cortex and dorsal frontal cortex extending to the ventral prefrontal cortex compared to SCD-community (Fig. 4c). There was no significant difference in the atrophy progression over time between HC and SCD-community (Fig. 4a). All clusters were recovered at  $p < 0.001$ ,  $k > 50$  voxels (Additional file 4).

#### Predictors of cognitive decline

Regression analyses between the slope of cognitive decline and baseline measures showed that a high self-reported global<sub>R</sub> ( $r = -0.59$ ,  $p = 0.007$ ) or memory ( $r = -0.52$ ,  $p = 0.02$ ) SCD at baseline correlated with a higher global cognitive decline only in the SCD-community group. No baseline measures predicted

the evolution of cognitive performances in the SCD-clinic group (Additional file 5).

#### Discussion

The type of recruitment of SCD patients might have a significant impact on the characteristics, aetiology, and risk of Alzheimer's clinical syndrome of the recruited SCD sample. Yet, the characteristics specifically associated with help-seeking behaviour in SCD have only been assessed in a few studies [25, 72–76], and most of these studies were not restricted to elders with formally assessed normal cognitive performances, few of them included the role of the informant or neuroimaging biomarkers and none included longitudinal data. This study thus aimed at identifying the characteristics of SCD individuals according to their type of recruitment (SCD-community versus SCD-clinic) in terms of cross-sectional and longitudinal self- and informant-reported SCD, subclinical anxiety and depression, cognitive performances, and atrophy progression over time, all known to increase the risk of being at a preclinical stage of Alzheimer's syndrome [1, 43, 49–54, 77, 78]. We also assessed the substrates of self-reported SCD within each group to identify the main respective drivers of their

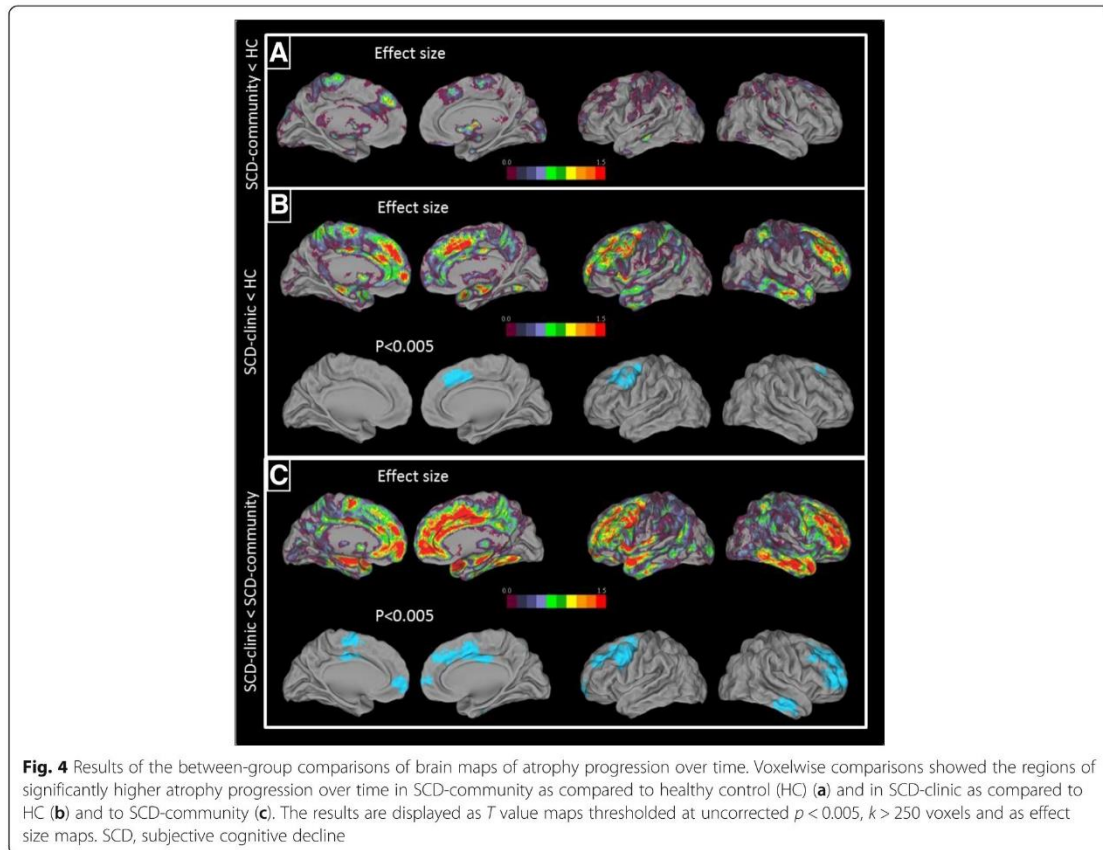
**Table 3** Description of the progression over time of SCD, cognitive, and psychoaffective measures within each group

Scores	N	SCD-community	N	SCD-clinic	ANCOVAs, <i>p</i> value
Follow-up duration, years (behavioural measures)	22	2.45 ± 0.67	25	2.36 ± 0.95	0.32
Follow-up duration, years (neuroimaging measures—MRI)	22	2.55 ± 0.67	24	2.28 ± 0.78	0.22
Self-reported SCD slopes					
Global <sub>R</sub>	22	-0.08 ± 0.27	20	0.08 ± 0.35	0.11
Attention-language (F1)	22	0.009 ± 0.06	20	0.02 ± 0.11	0.60
Memory-orientation (F2)	22	-0.03 ± 0.09	20	0.004 ± 0.12	0.28
Praxis-domestic activities (F3)	22	-0.009 ± 0.07	20	0.04 ± 0.09 <sup>†</sup>	0.04
Informant-reported SCD slopes					
Global <sub>R</sub>	15	0.06 ± 0.46	16	0.07 ± 0.65	0.98
Attention-language (F1)	15	-0.02 ± 0.13	16	0.01 ± 0.2	0.65
Memory-orientation (F2)	15	0.02 ± 0.12	16	-0.007 ± 0.12	0.61
Praxis-domestic activities (F3)	15	0.03 ± 0.15	16	0.02 ± 0.1	0.94
Slope of cognitive change					
DRS	22	-0.02 ± 0.14	25	-0.03 ± 0.11	0.74
ESR	22	0.0005 ± 0.03	24	-0.02 ± 0.09	0.27
Slope of psychoaffective changes					
STAI-B	22	-0.04 ± 0.21	25	0.05 ± 0.22	0.16
MADRS	22	0.09 ± 0.20	23	0.08 ± 0.26	0.92

The values indicate the mean ± SD of the slope of evolution between baseline and follow-up. When ANCOVAs correcting for age and education reached significance, values are indicated in *italics* ( $p < 0.05$ )

**Abbreviations:** ANCOVAs analyses of covariance correcting for age and education, CDS Cognitive Difficulties Scale, DRS Mattis Dementia Rating Scale, ESR Encoding, Storage and Recuperation, F1 factor 1 attention-language SCD, F2 factor 2 memory-orientation SCD, F3 factor 3 praxis-domestic activities SCD, HC healthy control, MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MRI magnetic resonance imaging, N sample size, SCD subjective cognitive decline, SD standardized deviation, STAI-B Spielberger State-Anxiety Inventory Trait

<sup>†</sup>The slope is significantly different from zero ( $p < 0.05$ )



SCD which could include risk factor of Alzheimer's clinical syndrome [25] or psychological distress [39].

#### Common points between the SCD groups

The two SCD groups presented similar characteristics, although the recruitment setting differs. Thus, at a comparable level of self-reported global<sub>R</sub> SCD, both SCD groups showed a higher level of subclinical anxiety and a higher level of informant-reported global<sub>R</sub> SCD but similar cognitive performances compared to controls. Hence, in both SCD groups, the self-reported global<sub>R</sub> SCD correlated to the three factors—suggesting that they are not driven by the subjective decline in the distinct cognitive domain—but surprisingly not to any objective measure of cognition. This highlights the relevance of the self- and informant-reported SCD, which might be sensitive to subtle cognitive changes not yet detectable using objective measures [46, 49, 50]. No significant change in cognition was found in any group, which might reflect the fact that the follow-up period ( $2.4 \pm 0.8$  years) was too short to capture subtle cognitive decline.

Surprisingly, our findings also showed no difference between the groups in term of amyloid status or SUV<sub>r</sub> uptake values. In contrast to previous studies, the self-reported SCD was not associated with the presence of amyloid deposition in cognitively unimpaired elders recruited from the community [18, 20, 21, 23, 25] or in SCD-clinic patients [22, 25]. However, this effect seems subtle and might depend on the sample and the measurement used [21, 22], as other studies have reported negative results like ours [79, 80] compared with controls, or found an association only in APOE  $\epsilon 4$  carriers [81, 82]. Interestingly, when merging our two SCD groups together, a significant between-group difference was found with higher amyloid SUV<sub>r</sub> in the SCD compared to the controls ( $p = 0.044$ , Additional file 6). The lack of difference between the SCD groups might also be due to the fact that the SCD-clinic tended to be younger (about 68.3 years old in SCD-clinic against 71.70 in SCD-community and 72.25 in controls), and the proportion of APOE  $\epsilon 4$  carriers was relatively small in the SCD-clinic (15%) compared to the SCD-community (26%) or the controls (18%); when the analyses were

corrected for age, level of education, and APOE  $\epsilon 4$  status, a general trend appeared in the between-group comparison of amyloid SUVR ( $p = 0.096$ , Additional file 6).

#### Specificities of both SCD groups

##### *Specificities of the SCD-community*

While the SCD-community share similarities with the SCD-clinic, our findings also highlight the differences. Thus, the SCD-community showed a higher subclinical anxiety than older adults without subjective cognitive decline. Moreover, their anxiety score correlated with their level of self-reported global<sub>R</sub> SCD which itself predicted their subsequent cognitive decline. This suggests that anxiety contributes to the level of SCD only in the SCD-community group, while psychoaffective factors do not influence SCD in the SCD-clinic group. Neuroimaging correlates confirmed this view in showing a link between SCD and frontal grey matter volume and glucose metabolism in SCD-community, while it rather involved the temporal and parietal brain regions sensitive to AD [19, 57, 83] in the SCD-clinic group. As suggested in previous studies [39, 84–86], the subjective cognitive decline of SCD-community thus seems to be more strongly related to the psychoaffective factors.

##### *SCD-clinic seems to be a frailer population than SCD-community*

By contrast, a few evidence suggest that SCD-clinic might be a frailer population than SCD-community. Thus, cognitively unimpaired older adults with subjective cognitive decline who referred to a memory clinic were characterized by higher informant-reported global<sub>R</sub> SCD, higher depressive symptoms, and greater subsequent atrophy progression over time than those with the same level of SCD but who did not refer to a memory clinic. Moreover, SCD-clinic tended to show a more generalized profile of SCD. Indeed, while their level of self-reported SCD was similar to SCD-community, they showed a significant increase in praxis-domestic activities SCD over the follow-up period.

In a previous study [25], we showed that subclinical depression and (notably hippocampal) atrophy were specifically associated with medical help-seeking, suggesting that those who consult are at a higher risk of developing Alzheimer's clinical syndrome, as indicated in another study which compared the rates of incident dementia [37]. In the present study, our findings reinforced this view by showing greater atrophy progression over time. The atrophy progression over time was significantly higher in the frontal cortex and tended to be higher in the temporal lobe and particularly in the hippocampus (see effect size on Fig. 4). It might thus reflect accelerated brain ageing related to psychoaffective factors, as the frontal areas are known to be sensitive to ageing

[84–86] and commonly associated with subclinical anxiety [87] and depression [88]—themselves associated with increased risk for cognitive decline or dementia [27, 33]. These findings might also reflect, to a lesser extent, increased risk for dementia, as greater hippocampal atrophy progression over time is known to be associated with subsequent cognitive decline [89] and dementia [90]. Similarly, the fact that they showed greater praxis-domestic activities SCD over time might also represent an additional evidence for this statement. Thus, as multi-domain amnesic MCI are known to be more at risk of AD than single-domain MCI [91], the generalization of SCD in the SCD-clinic group might alike indicate that they are in a more advanced stage of SCD and possibly represent a frailer population than SCD-community, with an increased risk of cognitive decline, and potentially Alzheimer's clinical syndrome. These are yet only indirect evidences and longer-term follow-up in larger samples are needed to confirm this hypothesis.

##### **SCD-community and SCD-clinic: a continuum or distinct entities?**

One possible interpretation of our findings is that SCD-community represents an intermediate stage in a continuum leading to SCD-clinic. Indeed, they showed intermediate levels of informant-reported global<sub>R</sub> SCD, and their level of subclinical depression tended to increase at follow-up ( $p = 0.06$ ), reaching the level of depression of the SCD-clinic ( $p = 0.25$ , data not shown). While their neural correlates for self-reported global<sub>R</sub> SCD were different from SCD-clinic for some brain regions, there were also common functional brain correlates (in the insula and frontal cortex) between both SCD groups.

The intermediate level of informant-reported global<sub>R</sub> SCD in the SCD-community highlights the sensitivity of this measure to capture subtle differences between the SCD groups that refer or not to a memory clinic. Previous studies have shown that the informant-reported SCD can be associated with longitudinal cognitive decline [49] and a higher risk of subsequent conversion to MCI or AD dementia [50, 92]; suggesting that both groups show risk factors for Alzheimer's clinical syndrome. Moreover, this is consistent with the fact that the self-reported SCD measure predicted the level of subsequent cognitive decline in the SCD-community, adding to the risk.

As regards to psychoaffective factors, a higher level of subclinical anxiety compared to controls characterized both SCD groups, while the level of subclinical depression was higher only in the SCD-clinic group at baseline and increased from baseline to follow-up in the SCD-community. As a whole, our findings suggest that referring to a memory clinic is associated with subclinical depression rather than with the level of subclinical

anxiety or self-reported SCD. Interestingly, both psychoaffective factors (depressive symptoms and subclinical anxiety) are frequently associated with early cognitive deficits [53, 93, 94] or subsequent dementia [51, 54] and could be a prodromal sign of Alzheimer's clinical syndrome [55]. However, the causal link between self- and informant-reported SCD, psychoaffective factors, and cognitive or brain changes is unclear. SCD and frontal atrophy might lead to an increase in subclinical anxiety and depression, themselves associated with an increase in informant-reported SCD, leading to memory consultation. Alternatively, psychoaffective factors might lead to, or exacerbate, brain and cognitive decline underlying self- and informant-reported SCD and stimulating memory consultation. Further studies are needed to better understand the sequence of events and causal relationships between these different factors. Specifically, a better understanding of the role of psychoaffective factors is important for the development of non-pharmacological interventions targeting emotional regulation processes [95].

Altogether, our results suggest that the two SCD groups have specificities but may represent in fact different stages of progressive cognitive decline that may lead to Alzheimer's clinical syndrome. As for early and late MCI [28, 96], SCD-community and SCD-clinic might represent two stages of SCD in a continuum that would lead, for part of them, to Alzheimer's clinical syndrome. However, we cannot exclude the alternative hypothesis that, instead of a continuum, the two groups represent distinct selections of individuals with SCD where underlying neuropsychiatric/non-AD aetiologies versus AD pathology are differently represented.

#### Strengths, limitations, and perspectives

The major strengths of this study are its multimodal dimension and the combination of cross-sectional and longitudinal setup. Indeed, the availability of standardized assessment of a broad range of factors potentially related to SCD, including various biomarkers, provides novel insights into the integrated characterization of SCD in the context of preclinical AD/Alzheimer's syndrome. However, although based on the recommendations of Jessen et al., 2014, which list the specific features that increase the likelihood of the presence of preclinical AD/Alzheimer's syndrome in individuals with SCD [1, 45] and a previous study [56], the threshold used to separate SCD-community from controls was somewhat arbitrary. In addition, all the questionnaires were self-completed, and the sample sizes and follow-up time were relatively limited, resulting in a limited statistical power. Consequently, the statistics were not corrected for multiple comparisons which increase the risk for false positive. Therefore, our results should be

interpreted with caution and validated in future studies with larger group sizes and longer follow-up time. This would also allow the assessment of the sequential and causal relationships between the different factors to understand the role of psychoaffective factors and informant-reported SCD, but also to confirm that SCD-community and SCD-clinic are two stages of a continuum in preclinical Alzheimer's syndrome. Nowadays, characterizing and discriminating preclinical Alzheimer's syndrome from the 'worried well' seems especially important for the early detection of persons in the preclinical stage of dementia, the prevention, and the development of efficient therapies. Given the heterogeneity of the aetiology and presentation of SCD [1, 25, 45, 46], a better understanding of these two populations might help us to identify the potential targets for pharmacological or non-pharmacological interventions.

#### Conclusions

As a whole, our results point to the SCD-clinic as a frailer population showing faster atrophy over time, compared to HC and SCD-community, which might reflect an increased risk for later cognitive decline. Depression symptoms were also higher in the SCD-clinic, but they increased over time in the SCD-community, suggesting a continuity between SCD groups. Alternatively, they might reflect distinct populations with different proportion of possible aetiologies (AD pathology, neuropsychiatric aetiologies, etc.). From a clinical standpoint, SCD patients might thus benefit from a closer clinical follow-up; from a research standpoint, this population could enrich interventional clinical trials on SCD with more participants at risk of AD/dementia. Finally, our findings highlight the relevance of psychoaffective factors, including both subclinical anxiety and depression, at this stage. Rather than confounding factors of SCD, psychoaffective factors might represent early symptoms of Alzheimer's clinical syndrome, or even the expression of a pathological process associated with psychological distress and related to subsequent cognitive decline in the SCD-community. This, along with the fact that they are associated with increased risk of dementia, highlights the relevance of treating these symptoms in the elderly. Further studies are yet needed to better understand their causal and/or consequent role within the different SCD stages.

#### Additional files

**Additional file 1:** Population sizes at the various imaging examination time points: cross-sectional and longitudinal neuroimaging assessments. Abbreviations: HC healthy control, SCD subjective cognitive decline, N sample size, MRI magnetic resonance imaging, PET positron emission tomography, FDG 18F-fluorodeoxyglucose. (DOCX 46 kb)

**Additional file 2:** Description of the methodology of the longitudinal neuroimaging data processing. (DOCX 16 kb)

**Additional file 3:** Glass brain of the voxelwise correlations between self-reported SCD and neuroimaging within each SCD group. The correlations between self-reported SCD measures (1, Global; SCD; 2, Attention/Language SCD; 3, Memory/Orientation SCD; 4, Praxis/Domestic Activities SCD) and grey matter volume (MRI), glucose metabolism (FDG-PET), or amyloid deposition (Florbetapir-PET) are presented within the SCD-community (A) and the SCD-clinic (B) groups. The results are displayed at uncorrected  $p < 0.005$ ,  $k > 250$  voxels and  $p < 0.001$ ,  $k > 50$  voxels for all analyses. FDG 18F-fluorodeoxyglucose, PET positron emission tomography, SCD subjective cognitive decline. (DOCX 538 kb)

**Additional file 4:** Glass brains of the between-group comparisons of brain maps of atrophy progression over time. Voxelwise comparisons show the regions of significantly higher atrophy progression over time in SCD-community as compared to healthy control (HC) (A), and in SCD-clinic as compared to HC (B) and to SCD-community (C). The results are displayed as  $T$  value maps thresholded at uncorrected  $p < 0.005$ ,  $k > 250$  voxels and  $p < 0.001$ ,  $k > 50$  voxels. SCD Subjective cognitive decline. (DOCX 267 kb)

**Additional file 5:** Results of the general linear model assessing the links between baseline variables and cognitive decline slopes. The values indicate the results of the general linear model assessing the links between baseline self- and informant-reported SCD factors or psychoaffective measures and the slope of cognitive decline, corrected for age and education. Values indicated in bold correspond to  $p < 0.05$ . Abbreviations: DRS Mattis Dementia Rating Scale, ESR Encoding, Storage and Recuperation,  $F1$  score of cognitive difficulties scale factor 1 attention-language SCD,  $F2$  score of cognitive difficulties scale factor 2 memory-orientation SCD,  $F3$  score of cognitive difficulties scale factor 3 praxis-domestic activities SCD, MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SCD subjective cognitive decline, STAI-B Spielberger State-Anxiety Inventory Trait. (DOCX 21 kb)

**Additional file 6:** Group comparisons on amyloid SUVR. Graphs indicate mean values and 95% confidence intervals. A: three-group comparisons on the amyloid SUVR and post-hoc analyses performed with the Newman-Keuls test; B: two-group comparisons on the amyloid SUVR, when SCD groups were merged. ANCOVA analysis of variance corrected, APOE apolipoprotein E, HC healthy control, SCD subjective cognitive decline, SUVR standardized uptake value ratio. (DOCX 77 kb)

#### Abbreviations

AD: Alzheimer's disease; ANCOVA: Analysis of covariance; ANOVA: Analysis of variance; APOE  $\epsilon 4$ : Apolipoprotein E allele 4; A $\beta$ : Amyloid deposition; CDS: Cognitive Difficulties Scale; DRS: Mattis Dementia Rating Scale; ESR: Encoding, Storage and Recuperation;  $F1$ : Factor 1 of CDS corresponding to attention-language SCD;  $F2$ : Factor 2 of CDS corresponding to memory-orientation SCD;  $F3$ : Factor 3 of CDS corresponding to praxis-domestic activities SCD; FDG: 18F-fluorodeoxyglucose; FWHM: Full-width half-maximum; HC: Healthy controls; IMAP+: *Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer Précoce*; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MCI: Mild cognitive impairment; MMSE: Mini-Mental State Examination; MNI: Montreal Neurological Institute; MRI: Magnetic resonance imaging;  $N$ : Size; NS: Not significant; PET: Positron emission tomography; Pos: Positive; SCD: Subjective cognitive decline; SCD-clinic: Subjective cognitive decline recruited from a memory clinic; SCD-community: Subjective cognitive decline recruited from volunteers from the community; SCD-I: Subjective Cognitive Decline Initiative; SD: Standard deviation; SPM12: Statistical Parametric Mapping version 12; STAI-B: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory-B; SUVR: Standardized uptake value ratio

#### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Acknowledgements

The authors thank F. Eustache, E. Arenaza-Urquijo, J. Gonneaud, R. De Flores, J. Mutlu, C. André, V. Oury, F. Mézenge, M. Leblond, T. Anquetil, K. Mevel, N. Villain, M. Fouquet, A. Quillard, C. Schupp, J. Dayan, A. Chocat, J.C. Baron, F.

Viader, A. Pélerin, M. Gaubert, S. Egret, M. Delarue, G. Rauchs, A. Abbas, L. Barre, A. Manrique, D. Guilloteau, and the Cyceron staff members for their help with the data acquisition and the volunteers who were included in this study.

#### Authors' contributions

EK and IM performed the analyses, contributed to the data interpretation, and wrote the first draft of the manuscript. AP, BL, CT, and RLJ contributed to the design of the study, data acquisition and interpretation, and manuscript revision. AB and SS contributed to the neuroimaging data processing, interpretation, and manuscript revision. VDLS is the main MD investigator, he supervised the recruitment of the patients, and participated in the study design and data interpretation. BD, DV, and GP participated in study design, data interpretation, and/or manuscript revision. GC is the principal investigator of IMAP and she supervised the study, the interpretation of data, and the writing of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Funding

The study was supported by Fondation Plan Alzheimer (Alzheimer Plan 2008–2012), Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRCN 2011-A01493-38 and PHRCN 2012 12-006-0347), Agence Nationale de la Recherche (LONGVIE 2007), Région Basse-Normandie, Association France Alzheimer et maladies apparentées AAP 2013, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), and the University of Caen Normandy. The funding sources were not involved in the study design, data acquisition, data analysis, or article writing.

#### Availability of data and materials

The datasets generated and analysed during the current study are not publicly available due to local privacy regulations but are available from the corresponding author on reasonable request.

#### Ethics approval and consent to participate

The IMAP study was approved by the regional ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III) and registered with ClinicalTrials.gov (number NCT01638949). All participants gave written informed consent to the study prior to the investigation.

#### Consent for publication

Not applicable

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>Inserm, Inserm UMR-S U1237, GIP Cyceron, Université de Caen-Normandie, Boulevard H. Becquerel, 14000 Caen, France. <sup>2</sup>Memory and Aging Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, USA. <sup>3</sup>Normandie Univ, UNICAEN, PSL Recherche Universités, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, GIP Cyceron, 14000 Caen, France. <sup>4</sup>CHU de Caen, Service de Neurologie, Caen, France. <sup>5</sup>Department of Clinical Research, Caen Normandy Hospital (CHU) de Caen, 14000 Caen, France.

Received: 20 December 2018 Accepted: 13 June 2019

Published online: 08 July 2019

#### References

- Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10:844–52. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>.
- Reisberg B, Ferris SH, De L, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136–9.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280–92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.
- Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic



- criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12:292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>.
5. Scheef L, Spottke A, Daerr M, Joe A, Striepens N, Kölsch H, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*. 2012;79:1332–9.
  6. Stewart R, Dufouil C, Godin O, Ritchie K, Maillard P, Delcroix N, et al. Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population. *Neurology*. 2008;70:1601–7. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310982.99438.54>.
  7. Van Der Flier W, Van Buchem M, Weverling-Rijnsburger AWE, Mutsaers ER, Bollen ELEM, Admiraal-Behloul F, et al. Memory complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *J Neurol*. 2004;251:671–5.
  8. Perrotin A, de Flores R, Lambertson F, Poinsnel G, La Joie R, de la Sayette V, et al. Hippocampal subfield volumetry and 3D surface mapping in subjective cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2015;48:S141–50. <https://doi.org/10.3233/JAD-150087>.
  9. Striepens N, Scheef L, Wind A, Popp J, Spottke A, Cooper-Mahkron D, et al. Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29:75–81. <https://doi.org/10.1159/000264630>.
  10. Hafkemeijer A, Altmann-Schneider I, Oleksik AM, van de Wiel L, Middelkoop HAM, van Buchem MA, et al. Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints. *Brain Connect*. 2013;3:353–62. <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0144>.
  11. Jessen F, Feyen L, Freymann K, Tepest R, Maier W, Heun R, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging*. 2006;27:1751–6.
  12. Peter J, Scheef L, Abdulkadir A, Boecker H, Heneka M, Wagner M, et al. Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2014;10:99–108.
  13. Schultz SA, Oh JM, Kosciak RL, Dowling NM, Gallagher CL, Carlsson CM, et al. Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-age adults at risk of AD. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2015;1:33–40. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2014.11.010>.
  14. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, West JD, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006;67:834–42. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000234032.77541.a2>.
  15. van Norden AGW, Fick WF, de Laat KF, van Uden IWM, van Oudheusden LJB, Tendolkar I, et al. Subjective cognitive failures and hippocampal volume in elderly with white matter lesions. *Neurology*. 2008;71:1152–9.
  16. Kim M-J, Seo SW, Kim GH, Kim ST, Lee J-M, Qiu A, et al. Less depressive symptoms are associated with smaller hippocampus in subjective memory impairment. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;57:110–5. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.01.005>.
  17. Cantero JL, Iglesias JE, Van Leemput K, Atienza M. Regional hippocampal atrophy and higher levels of plasma amyloid-beta are associated with subjective memory complaints in nondemented elderly subjects. *J Gerontol Ser A*. 2016;71:1210–5. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw022>.
  18. Amariglio RE, Mormino EC, Pietras AC, Marshall GA, Vannini P, Johnson KA, et al. Subjective cognitive concerns, amyloid- $\beta$ , and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology*. 2015;85:56–62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001712>.
  19. Mosconi L, De Santi S, Brys M, Tsui WH, Pirraglia E, Glodzik-Sobanska L, et al. Hypometabolism and altered cerebrospinal fluid markers in normal apolipoprotein E4 carriers with subjective memory complaints. *Biol Psychiatry*. 2008;63:609–18. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.030>.
  20. Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, Wadsworth LP, Lorusso N, Sullivan C, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*. 2012;50:2880–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011>.
  21. Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, Hayenga AO, Jagust WJ. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol*. 2012;69:223–9. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.666>.
  22. Snitz BE, Lopez OL, McDade E, Becker JT, Cohen AD, Price JC, et al. Amyloid- $\beta$  imaging in older adults presenting to a memory clinic with subjective cognitive decline: a pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2015;48:S151–9. <https://doi.org/10.3233/JAD-150113>.
  23. Snitz BE, Weissfeld LA, Cohen AD, Lopez OL, Nebes RD, Aizenstein HJ, et al. Subjective cognitive complaints, personality and brain amyloid-beta in cognitively normal older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23:985–93. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.01.008>.
  24. Mielke MM, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe VJ, Roberts RO, et al. Indicators of amyloid burden in a population-based study of cognitively normal elderly. *Neurology*. 2012;79:1570–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e2696>.
  25. Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, Barré L, Mézence F, Mutlu J, et al. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: differential affective and imaging correlates. *Alzheimers Dement*. 2017;13:550–60. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.011>.
  26. Kaup AR, Nettiksimmons J, LeBlanc ES, Yaffe K. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*. 2015;85:1852–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002153>.
  27. Koppala A, Wagner M, Lange C, Ernst A, Wiese B, König H-H, et al. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2015;1:194–205. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.02.005>.
  28. Jessen F, Wolfgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement*. 2014;10:76–83. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.09.017>.
  29. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, Leng L, Zhu W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2010;6. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.002>.
  30. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:439–51. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>.
  31. Rönnlund M, Sundström A, Adolfsson R, Nilsson L-G. Subjective memory impairment in older adults predicts future dementia independent of baseline memory performance: evidence from the Betula prospective cohort study. *Alzheimers Dement*. 2015;11:1385–92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.006>.
  32. Wang L, van Belle G, Crane PK, Kukull WA, Bowen JD, McCormick WC, et al. Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:2045–51.
  33. Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Kölsch H, et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:414–22.
  34. Nunes T, Fragata I, Ribeiro F, Palma T, Maroco J, Cannas J, et al. The outcome of elderly patients with cognitive complaints but normal neuropsychological tests. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;19:137–45.
  35. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018;14:535–62.
  36. Blackburn DJ, Wakefield S, Shanks MF, Harkness K, Reuber M, Venneri A. Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: a review of the possible causes of loss of memory efficiency. *Br Med Bull*. 2014;112:71–81. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldu029>.
  37. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavado E, et al. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018;0. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.10.003>.
  38. Ponds RW, Commissaris KJ, Jolles J. Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population in The Netherlands. *Int J Aging Hum Dev*. 1997;45:207–21.
  39. Comijs HC, Deeg DJH, Dik MG, Twisk JWR, Jonker C. Memory complaints; the association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics: a 6-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2002;72:157–65. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(01\)00453-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(01)00453-0).
  40. Clamette RM, Almeida OP, Forstl H, Paton A, Martins RN. Clinical characteristics of individuals with subjective memory loss in Western Australia: results from a cross-sectional survey. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:168–74.
  41. Kang S-H, Yoon I-Y, Lee SD, Kim T, Lee CS, Han JW, et al. Subjective memory complaints in an elderly population with poor sleep quality. *Aging Ment Health*. 2017;21:532–6.
  42. Gamaldo AA, Wright RS, Aiken-Morgan AT, Allaire JC, Thorpe RJ, Whitfield KE. The association between subjective memory complaints and sleep

- within older African American adults. *J Gerontol Ser B*. 2019;74:202–11. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbx069>.
43. Lauriola M, Esposito R, Pizzi SD, de Zambotti M, Londrillo F, Kramer JH, et al. Sleep changes without medial temporal lobe or brain cortical changes in community-dwelling individuals with subjective cognitive decline. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2017;13:783–91. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.11.006>.
  44. Paradise MB, Glozier NS, Naismith SL, Davenport TA, Hickie IB. Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:108.
  45. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2017;13:296–311. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.012>.
  46. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Annu Rev Clin Psychol*. 2017;13:369–96.
  47. Rodríguez-Gómez O, Abdelnour C, Jessen F, Valero S, Boada M. Influence of sampling and recruitment methods in studies of subjective cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2015;48:S99–107. <https://doi.org/10.3233/JAD-150189>.
  48. Archer HA, Newson MA, Coulthard EJ. Subjective memory complaints: symptoms and outcome in different research settings. *J Alzheimers Dis*. 2015;48:S109–14. <https://doi.org/10.3233/JAD-150108>.
  49. Amariglio RE, Donohue MC, Marshall GA, Rentz DM, Salmon DP, Ferris SH, et al. Tracking early decline in cognitive function in older individuals at risk for Alzheimer's disease dementia: the Alzheimer's Disease Cooperative Study Cognitive Function Instrument. *JAMA Neurol*. 2015;72:446–54. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.3375>.
  50. Caselli RJ, Chen K, Locke DEC, Lee W, Roontiva A, Bandy D, et al. Subjective cognitive decline: self and informant comparisons. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2014;10:93–8.
  51. Wilson RS, Begeny CT, Boyle PA, Schneider JA, Bennett DA. Vulnerability to stress, anxiety, and development of dementia in old age. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:327–34. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31820119da>.
  52. Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A, Ames D, Ellis KA, Harrington K, et al. Amyloid- $\beta$ , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:284–91. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2476>.
  53. Yochim BP, Mueller AE, Segal DL. Late life anxiety is associated with decreased memory and executive functioning in community dwelling older adults. *J Anxiety Disord*. 2013;27:567–75.
  54. Kaup AR, Byers AL, Falvey C, Simonsick EM, Satterfield S, Ayonayon HN, et al. Trajectories of depressive symptoms in older adults and risk of dementia. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:525–31. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0004>.
  55. Donovan NJ, Hsu DC, Dagle AS, Schultz AP, Amariglio RE, Mormino EC, et al. Depressive symptoms and biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal older adults. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;46:63–73.
  56. La Joie R, Perrotin A, Egret S, Pasquier F, Tomadesso C, Mézence F, et al. Qualitative and quantitative assessment of self-reported cognitive difficulties in nondemented elders: association with medical help seeking, cognitive deficits, and  $\beta$ -amyloid imaging. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2016;5:23–34. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.005>.
  57. La Joie R, Perrotin A, Barré L, Hommet C, Mézence F, Ibazizene M, et al. Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) load in Alzheimer's disease dementia. *J Neurosci*. 2012;32:16265–73. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2170-12.2012>.
  58. Anterion CT, Ribas C, Honoré-Masson S, Berne G, Ruel JH, Laurent B. Le questionnaire de plainte cognitive (QPC): un outil de recherche de plainte suspecte d'évoquer une maladie d'Alzheimer? [Cognitive Complaint Questionnaire. L'Année Gériatologique. 2003. p. 56–65. <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/277296/>.
  59. McNair D, Kahn R. Self-assessment of cognitive deficits. Assessment in geriatric psychopharmacology 119–36. Assessment in geriatric psychopharmacology; 1983.
  60. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1979;134:382–9.
  61. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Manual for the state-trait anxiety inventory. 1970. <https://ubir.buffalo.edu/xmlui/handle/10477/2895>. Accessed 28 Sept 2018.
  62. 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;12:189–98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
  63. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In: *Geriatric psychiatry: a handbook for psychiatrists and primary care physicians*; 1976. p. 77–121.
  64. Eustache F, Laisney M, Lalevée C, Pélerin A, Perrotin A, Egret S, et al. Une nouvelle épreuve de mémoire épisodique : l'épreuve ESR-forme réduite (ESR-r), adaptée du paradigme ESR (encodage, stockage, récupération), A new episodic memory task: the short-ESR (s-ESR) task adapted from the Encoding Storage Retrieval paradigm. *Rev Neuropsychol*. 2015;7:217–25. <https://doi.org/10.1684/rnp.2015.0351>.
  65. Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L, Galluzzi S, Geroldi C, Beltramello A, et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. *Neurobiol Aging*. 2003;24:95–103.
  66. Chételat G, Eustache F, Viader F, De La Sayette V, Pélerin A, Mézence F, et al. FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase*. 2005;11:14–25.
  67. Villain N, Desgranges B, Viader F, de la SV, Mézence F, Landeau B, et al. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2008;28:6174–81. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1392-08.2008>.
  68. Chételat G, Desgranges B, Landeau B, Mézence F, Poline JB, de la Sayette V, et al. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2008;131(Pt 1):60–71.
  69. Bejanin A, La Joie R, Landeau B, Belliard S, de La Sayette V, Eustache F, et al. Distinct interplay between atrophy and hypometabolism in Alzheimer's versus semantic dementia. *Cereb Cortex*. 2019;29:1889–99. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy069>.
  70. Besson FL, Joie RL, Doeuve L, Gaubert M, Mézence F, Egret S, et al. Cognitive and brain profiles associated with current neuroimaging biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2015;35:10402–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0150-15.2015>.
  71. Mutlu J, Landeau B, Gaubert M, de La Sayette V, Desgranges B, Chételat G. Distinct influence of specific versus global connectivity on the different Alzheimer's disease biomarkers. *Brain J Neurol*. 2017;140:3317–28.
  72. Ramakers IHGB, Visser PJ, Bittermann AJN, Ponds RWHM, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ. Characteristics of help-seeking behaviour in subjects with subjective memory complaints at a memory clinic: a case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:190–6.
  73. Jorm AF, Butterworth P, Anstey KJ, Christensen H, Easteal S, Maller J, et al. Memory complaints in a community sample aged 60–64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychol Med*. 2004;34:1495–506.
  74. Begum A, Whitley R, Banerjee S, Matthews D, Stewart R, Morgan C. Help-seeking response to subjective memory complaints in older adults: toward a conceptual model. *The Gerontologist*. 2013;53:462–73.
  75. Hurt CS, Burns A, Brown RG, Barrowclough C. Why don't older adults with subjective memory complaints seek help? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27:394–400.
  76. Werner P. Beliefs about memory problems and help seeking in elderly persons. *Clin Gerontol*. 2004;27:19–30.
  77. da Silva RAPC. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: a review. *Sleep Sci*. 2015;8:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2015.02.001>.
  78. Hita-Yañez E, Atienza M, Cantero JL. Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment. *Sleep*. 2013;36:1327–34.
  79. Buckley R, Saling MM, Ames D, Rowe CC, Lautenschlager NT, Macaulay SL, et al. Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *Int Psychogeriatr*. 2013;25:1307–15. <https://doi.org/10.1017/S1041610213000665>.
  80. Hollands S, Lim YY, Buckley R, Pietrzak RH, Snyder PJ, Ames D, et al. Amyloid- $\beta$  related memory decline is not associated with subjective or informant rated cognitive impairment in healthy adults. *J Alzheimers Dis*. 2015;43:677–86.
  81. Zwan MD, Villemagne VL, Doré V, Buckley R, Bourgeat P, Veljanoski R, et al. Subjective memory complaints in APOE  $\epsilon$ 4 carriers are associated with high amyloid- $\beta$  burden. *J Alzheimers Dis*. 2016;49:1115–22. <https://doi.org/10.3233/JAD-150446>.
  82. Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging*. 2010;31:1275–83. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007>.

83. Pini L, Pievani M, Bocchetta M, Altomare D, Bosco P, Cavedo E, et al. Brain atrophy in Alzheimer's disease and aging. *Ageing Res Rev*. 2016;30:25–48. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.01.002>.
84. Chételat G, Mézenge F, Tomadesso C, Landeau B, Arenaza-Urquijo E, Rauchs G, et al. Reduced age-associated brain changes in expert meditators: a multimodal neuroimaging pilot study. *Sci Rep*. 2017;7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07764-x>.
85. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*. 2010;21:187–221.
86. Kalpouzos G, Chételat G, Baron J-C, Landeau B, Mevel K, Godeau C, et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging*. 2009;30:112–24.
87. Spampinato MV, Wood JN, De Simone V, Grafman J. Neural correlates of anxiety in healthy volunteers: a voxel-based morphometry study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21:199–205.
88. Du M-Y, Wu Q-Z, Yue Q, Li J, Liao Y, Kuang W-H, et al. Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;36:11–6. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.014>.
89. Aljondi R, Szoek C, Stewart C, Yates P, Desmond P. A decade of changes in brain volume and cognition. *Brain Imaging Behav*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9887-z>.
90. den Heijer T, van der Lijn F, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Krestin GP, et al. A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline. *Brain J Neurol*. 2010;133(Pt 4):1163–72.
91. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Cedarbaum J, et al. 2014 update of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2015;11:e1–120. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.11.001>.
92. Gifford KA, Liu D, Lu Z, Tripodis Y, Cantwell NG, Palmisano J, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement*. 2014;10:319–27. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.007>.
93. Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, Giladi N, Gurevich T, Korczyn AD. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurol Scand*. 2013;127:344–50. <https://doi.org/10.1111/ane.12038>.
94. Bierman EJM, Comijs HC, Jonker C, Beekman ATF. Symptoms of anxiety and depression in the course of cognitive decline. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24:213–9. <https://doi.org/10.1159/000107083>.
95. Innes KE, Selve TK. Meditation as a therapeutic intervention for adults at risk for Alzheimer's disease – potential benefits and underlying mechanisms. *Front Psychiatry*. 2014;5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00040>.
96. Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, Gamst A, Raman R, Thomas RG, et al. Clinical core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress and plans. *Alzheimers Dement*. 2010;6:239–46. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.006>.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



**Additional files:****Additional file 1: Population sizes at the various imaging examination time points: cross-sectional and longitudinal neuroimaging assessments.**

<b>N</b>	<b>HC</b>	<b>SCD-community</b>	<b>SCD-clinic</b>
Cross-sectional neuroimaging assessment			
MRI	28	23	27
FDG-PET	27	23	27
Florbetapir-PET	25	22	27
Longitudinal neuroimaging assessment			
Maps of atrophy progression over time	27	22	24

Abbreviations: HC healthy control, SCD subjective cognitive decline, N sample size, MRI magnetic resonance imaging, PET positron emission tomography, FDG 18F-fluorodeoxyglucose.

**Additional file 2: Description of the methodology of the longitudinal neuroimaging data processing.**

For each participant, a pairwise longitudinal registration was computed between the baseline and follow-up anatomical MRI resulting in a mid-point average anatomical MRI image (anatomical MRI average) and the Jacobians. The Jacobian rates were computed by differences between the Jacobian determinants, divided by the time interval between the two scans, and reflect a rate of change between baseline and follow-up MRI scans. Values of Jacobian rates less than zero indicate contraction (over time), whereas values greater than zero indicate expansion [1]. The anatomical MRI average was segmented into grey matter, white matter and cerebrospinal fluid. The resulting grey matter segment (reflecting an average grey matter density probability map) was then (i) multiplied by the Jacobian rates resulting in the grey matter change map (reflecting a map of grey matter probability changes between baseline and follow-up); and (ii) normalized to the DARTEL template (Diffeomorphic Anatomical Registration through Exponentiated Lie Algebra; the Template was obtained from

healthy volunteers and patients from IMAP+); the resulting deformation field was then applied to the grey matter change map. The normalized grey matter change map, smoothed with an 8mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel, was used as a reflect of atrophy propagation progression (i.e. atrophy rate maps) over the follow-up period for each subject [2].

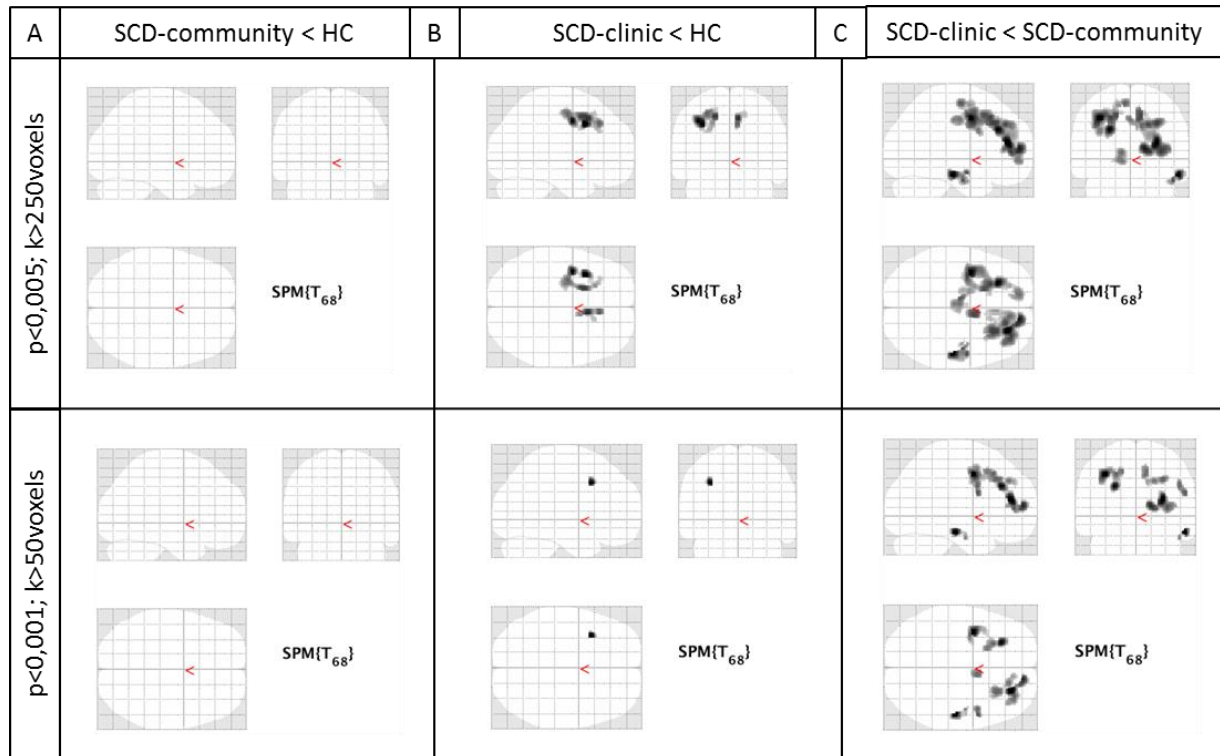
#### References:

1. Ashburner J, Barnes G, Chen C, Daunizeau J, Moran R, Henson R, et al. SPM12 Manual The FIL Methods Group (and honorary members). London: Functional Imaging Laboratory. 2016.
2. Mutlu J, Landeau B, Gaubert M, de La Sayette V, Desgranges B, Chételat G. Distinct influence of specific versus global connectivity on the different Alzheimer’s disease biomarkers. *Brain J Neurol.* 2017;140:3317–28.

**Additional file 3: Glass brain of the voxelwise correlations between self-reported SCD and neuroimaging within each SCD group.** The correlations between self-reported SCD measures (1, GlobalR SCD; 2, Attention/Language SCD; 3, Memory/Orientation SCD; 4, Praxis/Domestic Activities SCD) and grey matter volume (MRI), glucose metabolism (FDG-PET), or amyloid deposition (Florbetapir-PET) are presented within the SCD-community (A) and the SCD-clinic (B) groups. The results are displayed at uncorrected  $p < 0.005$ ,  $k > 250$  voxels and  $p < 0.001$ ,  $k > 50$  voxels for all analyses. FDG 18F-fluorodeoxyglucose, PET positron emission tomography, SCD subjective cognitive decline.

A	SCD-community			B	SCD-clinic		
1	MRI	FDG-PET	Florbetapir-PET	MRI	FDG-PET	Florbetapir-PET	
<b>Global SCD</b>	p<0.005; k>250voxels						
	p<0.001; k>50voxels						
<b>Attention-Language SCD</b>	p<0.005; k>250voxels						
	p<0.001; k>50voxels						
<b>Memory-Orientation SCD</b>	p<0.005; k>250voxels						
	p<0.001; k>50voxels						
<b>Praxis-Domestic Activities SCD</b>	p<0.005; k>250voxels						
	p<0.001; k>50voxels						

**Additional file 4: Glass brains of the between-group comparisons of brain maps of atrophy progression over time.** Voxelwise comparisons show the regions of significantly higher atrophy progression over time in SCD-community as compared to healthy control (HC) (A), and in SCD-clinic as compared to HC (B) and to SCD-community (C). The results are displayed as T value maps thresholded at uncorrected  $p < 0.005$ ,  $k > 250$  voxels and  $p < 0.001$ ,  $k > 50$  voxels. SCD Subjective cognitive decline.

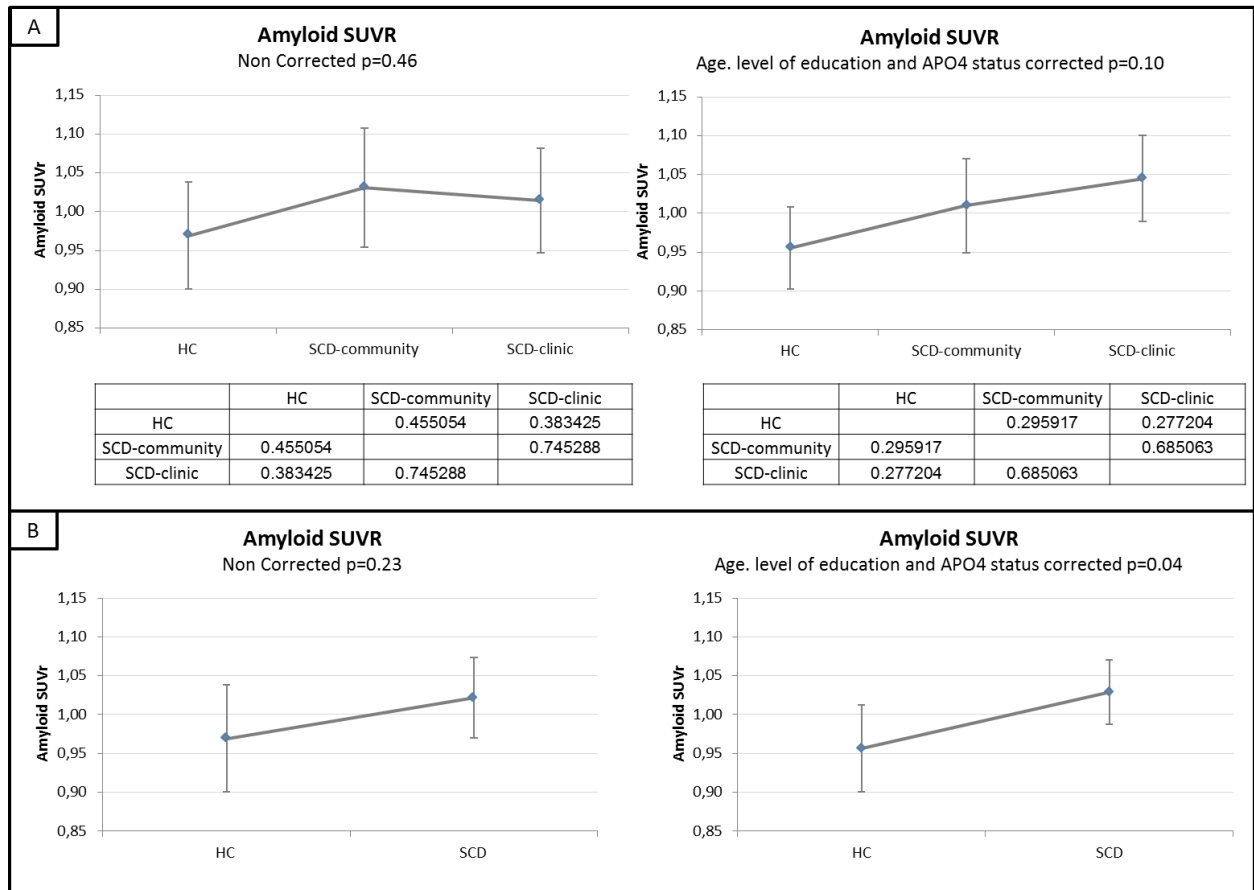


**Additional file 5: Results of the general linear model assessing the links between baseline variables and cognitive decline slopes.** The values indicate the results of the general linear model assessing the links between baseline self- and informant-reported SCD factors or psychoaffective measures and the slope of cognitive decline, corrected for age and education. Values indicated in bold correspond to  $p < 0.05$ . Abbreviations: DRS Mattis Dementia Rating Scale, ESR Encoding, Storage and Recuperation, F1 score of cognitive difficulties scale factor 1 attention-language SCD, F2 score of cognitive difficulties scale factor 2 memory-orientation SCD, F3 score of cognitive difficulties scale factor 3 praxis-domestic activities SCD, MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, SCD subjective cognitive decline, STAI-B Spielberger StateAnxiety Inventory Trait.

	Slope of decline DRS		Slope of decline ESR	
	r	p	r	p
<b>SCD-community</b>				
Baseline self-reported SCD				
Global <sub>R</sub> SCD	<b>-0.59</b>	<b>0.007</b>	-0.13	0.57
Attention-language SCD (F1)	-0.37	0.11	-0.34	0.15
Memory-Orientation SCD (F2)	<b>-0.52</b>	<b>0.02</b>	0.02	0.94
Praxis-Domestic Activities SCD (F3)	-0.22	0.35	0.18	0.46
Baseline informant-reported SCD				
Global <sub>R</sub> SCD	-0.21	0.57	0.28	0.44
Attention-language SCD (F1)	-0.14	0.69	0.40	0.26
Memory-Orientation SCD (F2)	-0.05	0.89	0.09	0.81
Praxis-Domestic Activities SCD (F3)	0.31	0.39	0.43	0.22
Baseline psychoaffective measures				
STAI-B	-0.36	0.12	0.11	0.65
MADRS	0.15	0.52	0.20	0.40
<b>SCD-clinic</b>				
Baseline self-reported SCD				
Global <sub>R</sub> SCD	-0.07	0.76	0.15	0.52
Attention-language SCD (F1)	-0.05	0.84	0.19	0.39
Memory-Orientation SCD (F2)	-0.02	0.93	0.04	0.85
Praxis-Domestic Activities SCD (F3)	-0.08	0.70	0.14	0.53
Baseline informant-reported SCD				
Global <sub>R</sub> SCD	0.21	0.39	0.22	0.39
Attention-language SCD (F1)	0.17	0.48	0.25	0.16
Memory-Orientation SCD (F2)	0.24	0.32	0.10	0.71
Praxis-Domestic Activities SCD (F3)	-0.07	0.78	0.35	0.16
Baseline psychoaffective measures				
STAI-B	0.01	0.95	-0.27	0.23
MADRS	0.08	0.73	-0.15	0.52



**Additional file 6: Group comparisons on amyloid SUVR. Graphs indicate mean values and 95% confidence intervals. A: three-group comparisons on the amyloid SUVR and post-hoc analyses performed with the Newman-Keuls test; B: two-group comparisons on the amyloid SUVR, when SCD groups were merged. ANCOVA analysis of variance corrected, APOE apolipoprotein E, HC healthy control, SCD subjective cognitive decline, SUVR standardized uptake value ratio.**



#### 4. Etude 2: “Subjective cognitive decline: opposite links to neurodegeneration across the Alzheimer's continuum”

A l'inverse du stade SCD qui est marqué par une surestimation ou conscience accrue de ses troubles cognitifs (*Jessen et al., 2014a; Lehrner et al., 2015; Vannini et al., 2017a*); certains patients au stade MCI, et plus encore au stade démentiel, vont présenter un DCS auto-rapporté inférieur à celui attendu compte tenu de leurs performances cognitives et/ou du DCS hétéro-rapporté (*Cacciamani et al., 2021; Starkstein, 2014*). De nombreuses études en neuroimagerie montrent que les patients SCD présentent des niveaux accrus de biomarqueurs cérébraux évocateurs de la MA (*Colijn and Grossberg, 2015; Perrotin et al., 2017; Wang et al., 2020*). A l'inverse, peu d'études examinent les substrats cérébraux du DCS auto-rapporté à des stades plus avancés de la maladie, et lorsqu'elles le font, elles rapportent rarement un lien entre ce DCS et des altérations cérébrales (*Buckley et al., 2013; Gifford et al., 2015b; Hammers et al., 2017*). La valeur clinique du DCS auto-rapporté en termes de pathologie sous-jacente est donc moins claire avec l'avancée dans le continuum clinique de la MA. L'objectif de cette seconde étude de thèse était donc de fournir un aperçu complet des substrats cérébraux (i.e. neurodégénérescence) du DCS auto-rapporté de la cognition normale à la démence de type Alzheimer.

A cette fin, des volontaires sains ainsi que des patients (i.e., SCD, MCI et MA) ont été sélectionnés au sein de deux cohortes indépendantes : les protocoles IMAP+ et ADNI. 67/157 sujets âgés contrôles, ainsi que 36/84 patients SCD, 60/369 patients MCI et 37/121 patients MA ont été respectivement inclus. Le déclin mnésique auto-rapporté a été évalué à l'aide des sous-scores mémoire de la CDS (*La Joie et al., 2016; McNair and Kahn, 1983*) et de l'*Everyday Cognition Scale - ECog* (*Farias et al., 2008*). Les participants ont bénéficié d'une évaluation

neuropsychologique détaillée incluant un test de cognition globale commun aux deux protocoles – le MMSE (*Folstein et al., 1975*), ainsi que des tests évaluant la mémoire épisodique verbale – l’Encodage Stockage Recupération (ESR (*Eustache et al., 2015*) et le *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT (*Moradi et al., 2017*)). Un score delta a été calculé pour évaluer la conscience des troubles mnésiques en mesurant la différence existante entre les scores objectifs et subjectifs de mémoire. Les participants ont également bénéficié d’une IRM anatomique, d’une TEP-FDG et d’une TEP-Florbetapir évaluant respectivement le volume de substance grise, le métabolisme du glucose cérébral au repos et les dépôts amyloïdes corticaux. Les participants ont tous été classifiés en amyloïdes positifs ou négatifs en utilisant un seuil basé sur les valeurs globales de SUVR (TEP-Florbetapir) d’une population de contrôle jeune. Dans un premier temps, nous avons comparé les mesures de déclin mnésique auto-rapporté, de performances mnésiques objectives et les delta scores entre les quatre groupes, au sein des deux cohortes. Dans un second temps, nous avons effectués des analyses de régressions sur cerveau entier entre le déclin mnésique auto-rapporté, le volume de substance grise et le métabolisme du glucose cérébral ; d’une part au sein des quatre groupes cliniques, et d’autre part selon le niveau de déficience cognitive mesuré à l’aide du MMSE. Afin d’évaluer ces liens dans le continuum biologique de la MA, ces analyses ont toutes été répliquées dans un échantillon de participants amyloïdes positifs.

Les résultats indiquent que le déclin mnésique auto-rapporté est plus important dans tous les groupes de patients comparés aux sujets âgés contrôles, mais ne diffèrent pas entre les patients MCI et MA ; tandis que les performances mnésiques se dégradent d’un stade d’atteinte clinique à l’autre. En accord avec ces résultats, le score delta était plus faible chez les patients MCI et MA comparés aux autres au sein des deux protocoles.

Dans le protocole IMAP+, les analyses de neuroimagerie révèlent une association négative entre le déclin mnésique subjectif, le volume de substance grise et le métabolisme du glucose cérébral chez les patients SCD ; tandis qu'une association positive est retrouvée chez les patients MCI et MA avec le métabolisme du glucose cérébral. Il existe également une interaction négative entre le déclin mnésique subjectif et le métabolisme du glucose cérébral ; avec une corrélation négative chez les participants ayant des valeurs de MMSE supérieur à 28 et une corrélation positive chez ceux ayant des valeurs inférieures à 27.

Dans le protocole ADNI, ces analyses révèlent une association négative avec le volume de substance grise chez les sujets âgés contrôles et les patients MCI ; tandis qu'une association positive est visible chez les patients MA avec le volume de substance grise et le métabolisme du glucose cérébral. Il existe également une interaction négative entre le déclin mnésique subjectif et ces deux mesures cérébrales ; avec une corrélation négative chez les participants ayant des valeurs de MMSE supérieur à 28 et une corrélation positive chez ceux ayant des valeurs inférieures à 27.

Tous les résultats ont été retrouvés lorsque les analyses ont été répliquées chez les participants amyloïdes positifs.

Ces résultats suggèrent que le déclin mnésique rapporté par le patient lui-même devrait être interprété différemment selon le stade d'atteinte clinique et/ou cognitif de ces derniers. En effet, aux stades précoces correspondant aux patients SCD, et/ou aux participants ayant un MMSE supérieur à 28, le ressenti d'un déclin mnésique plus important est associé à la présence d'une plus forte neurodégénérescence dans des régions précédemment mises en évidence (i.e., atrophie hippocampique et métabolisme du cortex temporal et orbito-frontal) et qui se superposent en partie avec des régions sensibles à la MA (i.e., hippocampe et régions

temporo-pariétales, bien que peu postérieures) (*Perrotin et al., 2017; Wang et al., 2020*). Il pourrait donc y refléter une conscience accrue de ses troubles et un risque supérieur de conversion vers la MA (*Jessen et al., 2014a; Vannini et al., 2017a; Wang et al., 2021*). A l'inverse, aux stades plus avancés pendant lesquels des déficits cognitifs objectifs sont observés (i.e., patients MCI, patients MA et/ou participants ayant un MMSE inférieur à 27), le ressenti d'un déclin mnésique plus faible est associé à une plus forte neurodégénérescence dans les régions appartenant au DMN (i.e., impliqué dans les processus liés à la mémoire et à la conscience de soi (*Buckner et al., 2008*) et/ou sensibles à la MA (i.e., lobe temporal médian, régions temporo-pariétales, cortex cingulaire postérieur/précuneus et orbito-frontal). Cela pourrait indiquer une diminution de la conscience des troubles (i.e. anosognosie) et refléter un mauvais pronostic pour ces patients qui auraient un risque accru de progression vers la démence (*Edmonds et al., 2018; Munro et al., 2018; Starkstein, 2014*). Bien que ces résultats semblent en partie dépendant des critères d'inclusion des patients, ils sont d'autant plus pertinents qu'ils ne sont pas spécifiques au déclin mnésique subjectif (ont été répliqués avec une mesure globale de DCS), ont été répliqués au sein de deux protocoles différents, et également dans le cadre du continuum biologique de la MA.

Cette étude a fait l'objet de plusieurs communications orales en 2019 dans le cadre des 22èmes Journées de l'EDNBISE et du consortium meeting réunissant les différents membres du projet Européen *Silver Santé Study* ; ainsi qu'en 2020 lors de la session scientifique du SCD *Professional Interest Area*. Elle a également fait l'objet d'une communication affichée lors d'un congrès international en 2020 (*Alzheimer's Association International Conference*), et vient d'être publié en Septembre 2021 dans la revue *Brain Communications*.

## BRAIN COMMUNICATIONS

## Subjective cognitive decline: opposite links to neurodegeneration across the Alzheimer's continuum

Elizabeth Kuhn,<sup>1</sup> Audrey Perrotin,<sup>2</sup> Clémence Tomadesso,<sup>1,2</sup> Claire André,<sup>1,2</sup> Siya Sherif,<sup>1</sup> Alexandre Bejanin,<sup>1</sup> Edelweiss Touron,<sup>1</sup> Brigitte Landeau,<sup>1</sup> Florence Mezenge,<sup>1</sup> Denis Vivien,<sup>1,3</sup> Vincent De La Sayette<sup>2,4</sup> and Gaël Chételat<sup>1</sup> for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative<sup>1</sup>

\* Part of data used in preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative database (adni.loni.usc.edu). As such, the investigators within the ADNI contributed to the design and implementation of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative and/or provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative investigators can be found at: [http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how\\_to\\_apply/ADNI\\_Acknowledgement\\_List.pdf](http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf).

Subjective memory decline is associated with neurodegeneration and increased risk of cognitive decline in participants with no or subjective cognitive impairment, while in patients with mild cognitive impairment or Alzheimer's-type dementia, findings are inconsistent. Our aim was to provide a comprehensive overview of subjective memory decline changes, relative to objective memory performances, and of their relationships with neurodegeneration, across the clinical continuum of Alzheimer's disease. Two hundred participants from the *Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce (IMAP+)* primary cohort and 731 participants from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) replication cohort were included. They were divided into four clinical groups (*Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce/Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*): controls ( $n = 67/147$ , age: 60–84/60–90, female: 54/55%), patients with subjective cognitive decline ( $n = 30/84$ , age: 54–84/65–80, female: 44/63%), mild cognitive impairment ( $n = 50/369$ , age: 58–86/55–88, female: 45/44%) or Alzheimer's-type dementia ( $n = 36/121$ , age: 51–86/61–90, female: 41/41%). Subjective and objective memory scores, and their difference (i.e. delta score reflecting memory awareness), were compared between groups. Then, voxelwise relationships between subjective memory decline and neuroimaging measures of neurodegeneration [atrophy (T1-MRI) and hypometabolism (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-PET)] were assessed across clinical groups and the interactive effect of the level of cognitive impairment within the entire sample was assessed. Analyses were adjusted for age, sex and education, and repeated including only the amyloid-positive participants. In *Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce*, the level of subjective memory decline was higher in all patient groups (all  $P < 0.001$ ) relative to controls, but similar between patient groups. In contrast, objective memory deficits progressively worsened from the subjective cognitive decline to the dementia group (all  $P < 0.001$ ). Accordingly, the delta score showed a progressive decline in memory awareness across clinical groups (all  $P < 0.001$ ). Voxelwise analyses revealed opposite relationships between the subjective memory decline score and neurodegeneration across the clinical continuum. In the earliest stages (i.e. patients with subjective cognitive decline or Mini Mental State Examination  $> 28$ ), greater subjective memory decline was associated with increased neurodegeneration, while in later stages (i.e. patients with mild cognitive impairment, dementia or Mini Mental State Examination  $< 27$ ) a lower score was related to more neurodegeneration. Similar findings were recovered in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative replication cohort, with slight differences according to the clinical group, and in the amyloid-positive subsamples. Altogether, our findings suggest that the subjective memory decline score should be interpreted differently from normal cognition to dementia. Higher scores might reflect greater neurodegeneration in earliest stages, while in more advanced stages lower scores might reflect decreased memory awareness, i.e. more anosognosia associated with advanced neurodegeneration.

Received March 19, 2021. Revised June 29, 2021. Accepted July 09, 2021. Advance Access publication September 1, 2021

© The Author(s) (2021). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved.

For permissions, please email: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com) This article is published and distributed under the terms of the Oxford University Press, Standard Journals Publication Model ([https://academic.oup.com/journals/pages/open\\_access/funder\\_policies/chorus/standard\\_publication\\_model](https://academic.oup.com/journals/pages/open_access/funder_policies/chorus/standard_publication_model))

- 1 Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND “Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders”, Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France
- 2 Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, NIMH, 14000 Caen, France
- 3 Département de Recherche Clinique, CHU Caen-Normandie, 14000 Caen, France
- 4 Service de Neurologie, CHU de Caen, 14000 Caen, France

Correspondence to: Dr Gaël Chételat

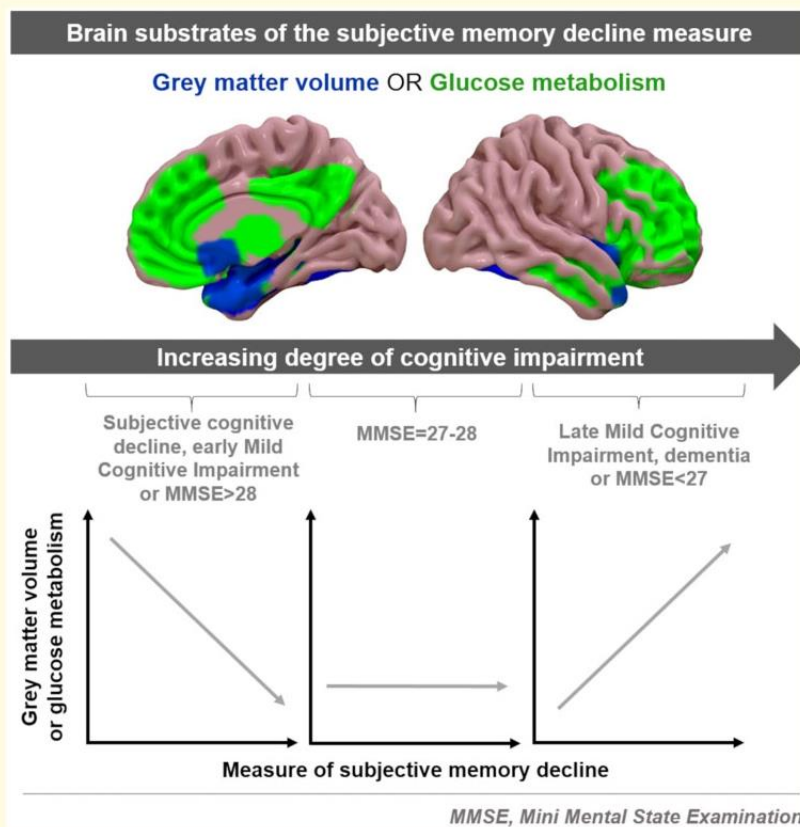
Centre Cyceron, Campus Jules Horowitz, Boulevard Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex 5, France

E-mail: chetelat@cyceron.fr

**Keywords:** subjective memory decline; memory awareness; anosognosia; neurodegeneration; clinical continuum of Alzheimer’s disease

**Abbreviations:** ADNI = Alzheimer’s disease neuroimaging initiative; CDR = Global Clinical Dementia Rating Scale; CDS = Cognitive Difficulties Scale; ECog = Everyday Cognition Questionnaire; ESR = encoding, storage and retrieval; FDG = F-fluorodeoxyglucose; IMAP+ = Imagerie Multimodale de la maladie d’Alzheimer à un stade Précoce; MCI = patients with mild<sup>8</sup> cognitive impairment; MMSE = Mini Mental State Examination; NoPVC = partial volume effects non-corrected; PVC = partial volume effects-corrected; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; SCD = patients with subjective cognitive decline; SMD = subjective memory decline; SPM12 = Statistical Parametric Mapping software; SUVr = global neocortical standardized uptake value ratio

### Graphical Abstract



## Introduction

Subjective cognitive decline, also conceptualized as cognitive complaints, refers to the self-perception of worsening cognitive abilities relative to a previous level of performance.<sup>1</sup> Such perception is often the warning signal that will motivate an individual to refer to a memory centre. Patients who experience a subjective decline in cognitive functioning but perform within the normal range for age, sex and education on objective cognitive tests are referred to as SCD patients.<sup>1</sup> In SCD patients, the presence of subjective cognitive decline is known to be related to an increased risk of subsequent objective cognitive decline<sup>2,3</sup> and conversion to dementia.<sup>4,5</sup> Moreover, neuroimaging studies showed that SCD patients, when compared as a group to a control population, have increased levels of biomarkers suggestive of Alzheimer's disease,<sup>6,7</sup> including both amyloid deposition and neurodegeneration—i.e. hippocampal atrophy and/or temporoparietal hypometabolism.<sup>8–12</sup> Altogether, data suggest that SCD patients are at greater risk for Alzheimer's disease than cognitively unimpaired elderly without subjective cognitive decline, as their subjective cognitive decline would in part reflect subtle cognitive decline that has not yet reached the level of objective impairment required for the MCI diagnosis.<sup>13</sup>

In later stages, i.e. in patients with MCI or Alzheimer's-type dementia, the meaning of subjective cognitive decline as regard to the potential underlying pathology is less clear. Few studies have assessed the cerebral substrates of subjective cognitive decline at these later stages, and most of them failed to show any association with amyloid deposition or grey matter volume.<sup>14–16</sup> This might reflect the emergence of anosognosia corresponding to the progressive decrease in awareness of cognitive deficits. Anosognosia is indeed known to be present in the dementia, and even MCI, stages of Alzheimer's disease.<sup>17,18</sup> Thus, as cognitive awareness decreased, subjective cognitive decline may less accurately reflect cognitive impairment and the underlying neurodegeneration.

In the present study, we aim at providing a comprehensive overview of the changes in subjective cognitive decline and their neural substrates over the entire clinical continuum from normal cognition to Alzheimer's-type dementia. As subjective decline in memory, rather than in other domains of cognition, increases the likelihood of Alzheimer's disease in SCD patients,<sup>1,4,19</sup> we used a score of SMD for this purpose. First, we compared the SMD score to a score of objective memory performances between clinical groups across the entire clinical spectrum from normal cognition to Alzheimer's-type dementia. Second, we assessed the links between this SMD score and neurodegeneration (i.e. brain volume and glucose metabolism), both (i) within each clinical group and (ii) within the entire sample assessing the interactive effect of the level of cognitive impairment as measured with the MMSE. We repeated all analyses in two independent cohorts with complementary strengths.

## Materials and methods

### Participants

The analyses were performed on the *Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce* (IMAP+) primary cohort. Confirmatory analyses were run on an independent and complementary sample from the ADNI ([www.adni-info.org](http://www.adni-info.org)). IMAP+ data were obtained at a single centre (Cyceron Center, Caen, France) with all participants scanned on the same MRI and PET cameras. ADNI data were multicentric and obtained from over 50 sites throughout the USA and Canada.

Two hundred participants from IMAP+ were included. There were 67 cognitively unimpaired elderly (controls), 36 SCD patients, 60 patients with MCI and 37 patients with dementia. Participants from the SCD, MCI and dementia groups were all recruited from local memory clinics. The full methodology for the cohort recruitment and evaluation was detailed in previous publications.<sup>7,10,20</sup> Briefly, participants were all aged over 50 years, had at least 7 years of education, no history of alcoholism, drug abuse, head trauma, or psychiatric disorder. The inclusion and group classification of the participants were based on a clinical interview and a standardized neuropsychological assessment, according to internationally agreed criteria for SCD,<sup>1</sup> MCI<sup>21</sup> and probable Alzheimer's disease<sup>22</sup> with predominant amnesic deficits for as the so-called dementia group. As a first step, only clinical criteria were used to define these groups. Then as a second step, analyses were repeated including only amyloid-positive participants (see below). The IMAP+ study was approved by the local ethics committee (CPP Nord-Ouest III) and registered at <http://clinicaltrials.gov> (nb. NTC01638949). After a complete description of the study, written informed consent was obtained from all participants.

Data from 731 participants within ADNI were included for the replication study. There were 147 controls, 84 SCD, 369 MCI and 121 dementia patients. The full methodology for the cohort recruitment and evaluation can be found at <http://adni.loni.usc.edu/>. Briefly, controls and SCD patients had a global score of 0 at the CDR<sup>23</sup> scale, MCI patients had a CDR score of 0.5 and patients with dementia had a CDR score of 1 or greater. In addition, MCI and dementia patients met standard diagnostic criteria for MCI<sup>24</sup> or probable Alzheimer's Disease,<sup>22</sup> respectively. SCD patients from ADNI were not recruited from a memory clinic as in IMAP+; they were recruited from the general population and distinguished from the controls based on their level of subjective cognitive decline as reported by the participant himself, his/her partner, or the clinician, using the Cognitive Change Index (total score from first 12 items >16).<sup>8</sup> The ADNI study was approved by the institutional review boards of all of the participating institutions. Informed written consent was obtained from all participants at each site.



## Neuropsychological assessments

In IMAP+ and ADNI, the neuropsychological assessment covered similar cognitive domains, although different tests were used. To aid comparability between cohorts and scores, SMD and objective memory raw scores described below were transformed into *w*-scores, i.e. age-, sex- and education-adjusted *z*-scores relative to controls.<sup>25,26</sup>

### Subjective memory decline

In IMAP+, subjective cognitive decline was assessed with the CDS,<sup>27</sup> a 39-item questionnaire that requires participants to rate how often they experience particular cognitive difficulties in everyday life on a 5-point scale (from 'never' = 0 to 'very often' = 4). Five items are usually removed as they are too strongly related to sex and age-specific cultural norms (e.g. related to cooking or sewing),<sup>28</sup> leading to the so-called reduced-CDS score corresponding to the sum of the 34 remaining items.<sup>27</sup> Because subjective decline in memory is more likely to be associated with Alzheimer's disease than other domains of cognition (see 'Introduction' section), we used a memory score derived from the CDS as defined in a previous publication based on a factorial analysis.<sup>29</sup> The memory score was found to be the most sensitive to the evolution of the disease as it best discriminated SCD patients from both MCI and controls.<sup>29</sup> The memory score was thus used as the SMD score for the following analyses from the IMAP+ cohort.

In ADNI, subjective cognitive decline was assessed with the ECog,<sup>30</sup> a 39-item questionnaire that requires participants to rate the ability to perform everyday tasks now as compared to the ability to do these same tasks 10 years earlier on a 4-point scale (from 'no change' = 1 to 'consistently worse' = 4). As for IMAP+, we used a memory subscore derived from a factorial analysis conducted on this scale<sup>30</sup> as the SMD score.

The findings presented in the core article were obtained using these SMD scores. For the sake of completeness, analyses were repeated using a score of global subjective cognitive decline (i.e. the reduced-CDS score for IMAP+ and the total ECog score for ADNI), and the corresponding findings were reported as [Supplementary data](#).

### Objective cognitive performances

In IMAP+, objective episodic memory performances were assessed using the delayed recognition subscores of the ESR task (mean of the subscores from the two 16-word lists).<sup>31</sup> In ADNI, objective episodic memory performances were assessed using the Immediate subscore of the RAVLT (sum of the five trials of the 15-word list).<sup>32</sup> In both cohorts, objective global cognition was assessed using the MMSE.<sup>33</sup> Note that higher scores indicated better objective memory/cognitive performances for all tests.

### Index of memory awareness (delta score)

In IMAP+ and ADNI, an index of memory awareness, called as the delta score, was computed for each participant.<sup>34,35</sup> The delta score was obtained by subtracting the reversed SMD *w*-score from the objective memory *w*-score. More specifically, (i) the two scores of interest were standardized and transformed into age-, sex- and education-adjusted *z*-scores relative to controls, corresponding to *w*-scores; (ii) the SMD score was reversed so that, as for the objective memory score, a high score indicated a high self-rated level of performance; (iii) then the reversed SMD *w*-score was subtracted from the objective memory *w*-score. A positive delta score indicated that the participant overestimated his/her difficulties as compared to his/her objective performances, while a negative delta score indicated that the participant underestimated his/her difficulties, likely reflecting anosognosia.<sup>36</sup>

## Neuroimaging acquisition and processing

In IMAP+, high-resolution T<sub>1</sub>-weighted anatomical MRI, FDG-PET and <sup>18</sup>F-Florbetapir-PET images were acquired to measure grey matter volume, cerebral glucose metabolism and amyloid deposition, respectively. All participants were scanned at the Cyceron Center (Caen, France), on the same MRI (Philips Achieva 3.0T scanner) and PET (Discovery RX VCT 64 PET-CT) cameras. The detailed acquisition and pre-processing procedure is available in previous publications,<sup>37,38</sup> and provided in the [Supplementary material 1](#). Briefly, MRI images were segmented and normalized to the Montreal Neurological Institute space, PET images were preprocessed using MRI for co-registration and normalization, and participant uptake values were extracted in a pre-determined neocortical mask on Florbetapir-PET data. Participants were classified as amyloid (florbetapir) positive or negative using a threshold based on healthy young controls (see [Supplementary material 1](#)).

For ADNI, full information regarding the acquisition of anatomical MRI, FDG- and Florbetapir-PET data is provided at <http://adni.loni.usc.edu/data-samples/data-types/>. ADNI participants were selected to have a maximum interval of 3 months between the three neuroimaging examinations. To allow comparison between cohorts, IMAP+ pre-processing procedures were replicated on ADNI data.

For the sake of completeness, all analyses with FDG-PET were repeated using PVC images to ensure that the results did not reflect partial volume effects. Moreover, all analyses were repeated in a subgroup only including amyloid-positive participants to assess whether results remain the same in participants within the Alzheimer's continuum. The sample size for each corresponding analysis is indicated in [Supplementary Table 1](#).

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants from the two independent cohorts**

	Controls	SCD	MCI	Dementia	P-value (F-value)	Post hoc Tukey-test, pairwise comparisons
<b>IMAP+ primary cohort (n = 200)</b>						
n	67	36	60	37		
Sex: female % (n)	53.73 (36)	44.44 (16)	45.00 (27)	40.54 (15)	0.57 <sup>a</sup> (2.03)	MCI > SCD, dementia (P = 0.02, P = 0.07)
Age	70.10 ± 6.34	67.47 ± 7.51	72.28 ± 7.35	68.38 ± 10.05	0.01 <sup>b</sup> (3.66)	SCD > MCI, dementia (P = 0.1, P = 0.02)
Education	12.33 ± 3.76	13.22 ± 3.59	11.48 ± 3.60	10.84 ± 3.10	0.02 <sup>b</sup> (3.31)	Controls, SCD > MCI > dementia (all P < 0.001)
Global cognition: MMSE	28.95 ± 1.04	29.00 ± 1.06	26.92 ± 1.80	20.43 ± 4.61	<0.001 <sup>b</sup> (118.96)	Controls, SCD > MCI < dementia (all P < 0.05)
APOEε4: carrier % (n)	23.44 (15)	13.79 (4)	48.08 (25)	72.73 (24)	<0.001 <sup>a</sup> (32.04)	Controls, SCD < MCI < dementia (all P < 0.005)
Amyloid SUVR	1.20 ± 0.13	1.22 ± 0.12	1.39 ± 0.24	1.60 ± 0.26	<0.001 <sup>b</sup> (32.38)	Controls, SCD < MCI < dementia (all P < 0.005)
<b>ADNI replication cohort (n = 731)</b>						
n	157	84	369	121		
Sex: female % (n)	54.77 (86)	63.10 (53)	44.44 (164)	40.50 (49)	0.002 <sup>b</sup> (15.15)	Controls > MCI, dementia (P = 0.04, P = 0.03)
Age	74.21 ± 5.95 <sup>c</sup>	72.00 ± 5.41 <sup>c</sup>	71.84 ± 7.40	74.29 ± 7.75 <sup>c</sup>	<0.001 <sup>b</sup> (6.67)	SCD > MCI, dementia (P = 0.003, P = 0.002)
Education	16.57 ± 2.40 <sup>c</sup>	16.79 ± 2.54 <sup>c</sup>	16.27 ± 2.64 <sup>c</sup>	15.95 ± 2.61 <sup>c</sup>	0.08 <sup>b</sup> (2.27)	MCI < controls, dementia (P = 0.002, P = 0.004)
Global cognition: MMSE	29.00 ± 1.22	28.98 ± 1.13	28.07 ± 1.73 <sup>c</sup>	23.08 ± 2.14 <sup>c</sup>	<0.001 <sup>b</sup> (368.35)	SCD > dementia (P = 0.1)
APOEε4: carrier % (n)	25.48 (40)	29.76 (25)	49.59 (183)	65.29 (79)	<0.001 <sup>a</sup> (56.28)	Controls, SCD > MCI > dementia (all P < 0.001)
Amyloid SUVR	1.32 ± 0.23 <sup>c</sup>	1.35 ± 0.22 <sup>c</sup>	1.44 ± 0.32	1.60 ± 0.25	<0.001 <sup>b</sup> (25.61)	Controls < MCI, dementia (both P < 0.001); SCD < MCI < dementia (all P < 0.005)
						Controls, SCD < MCI < dementia (P < 0.001, except SCD < MCI P = 0.07)

Values are expressed as mean ± 1SD or percentage (sample size). P < 0.05 in bold.

APOEε4, allele ε4 of Apolipoprotein E; n, sample size; SD, standardized deviation.

<sup>a</sup>χ<sup>2</sup> between clinical groups (i.e. controls, SCD, MCI, dementia).

<sup>b</sup>F<sup>2</sup> between clinical groups (i.e. controls, SCD, MCI, dementia), post hoc Tukey pairwise tests.

<sup>c</sup>ANOVA between cohorts: IMAP+ versus ADNI for each clinical group (i.e. controls, SCD, MCI, dementia).

## Statistical analysis

Differences in demographic and clinical variables were assessed both across clinical groups within each cohort, and across cohorts within each clinical group, using ANOVA and *post hoc* Tukey-tests for continuous variables, and using  $\chi^2$  tests for categorical variables.

To compare the SMD, objective memory and delta scores between clinical groups, ANOVA were performed. The percentage of participants with a positive/negative delta score was also compared between clinical groups using  $\chi^2$  tests.

To determine the relationships between the SMD score and neurodegeneration (i.e. atrophy and glucose hypometabolism) within each clinical group, a voxelwise full factorial design was carried out using the SPM12. In brain regions where a statistically significant correlation was found, values were extracted in order to plot the correlation between these neuroimaging values and the SMD score using the R software. Then, a voxelwise full factorial design was carried out in SPM12 in order to test the interactive effect of the level of cognitive impairment, as measured by the MMSE score, on the link between the SMD score and neurodegeneration – including atrophy or glucose hypometabolism. In brain regions where there was a statistically significant interaction, neuroimaging values were extracted in order to plot the correlation between these neuroimaging values and the SMD score for each MMSE tertile score using the R software. The influence of age, sex and education was regressed out in all statistical models. For the sake of completeness, the interactive effect of the level of cognitive impairment was also tested using a score of episodic memory (i.e. the ESR or RAVLT according to the cohort) instead of the MMSE.

All statistical analyses were performed in both independent cohorts (i.e. IMAP+ primary cohort and ADNI replication cohort). Statistical analyses were performed with statistical significance set at  $P < 0.05$ , using R (version 3.6.1; <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/old/3.6.1/>). For neuroimaging analyses, the statistical significance was set at  $P_{\text{uncorrected}} < 0.005$  combined with a minimum cluster size determined by Monte-Carlo simulation using the Cluster-Sim program to achieve a statistical significance corrected for multiple comparisons of  $P < 0.05$  (Supplementary Table 2). Results obtained at the same statistical threshold but with a lower cluster size were considered as trends.

## Data availability

IMAP+ data used within this study are not publicly available due to them containing information that could compromise participant consent and confidentiality but they are available from the corresponding author to research groups wishing to reproduce/confirm results under reasonable request, and pending approval by the study

coordinator. ADNI data used in this study were obtained from the public ADNI database ([adni.loni.usc.edu](http://adni.loni.usc.edu)).

## Results

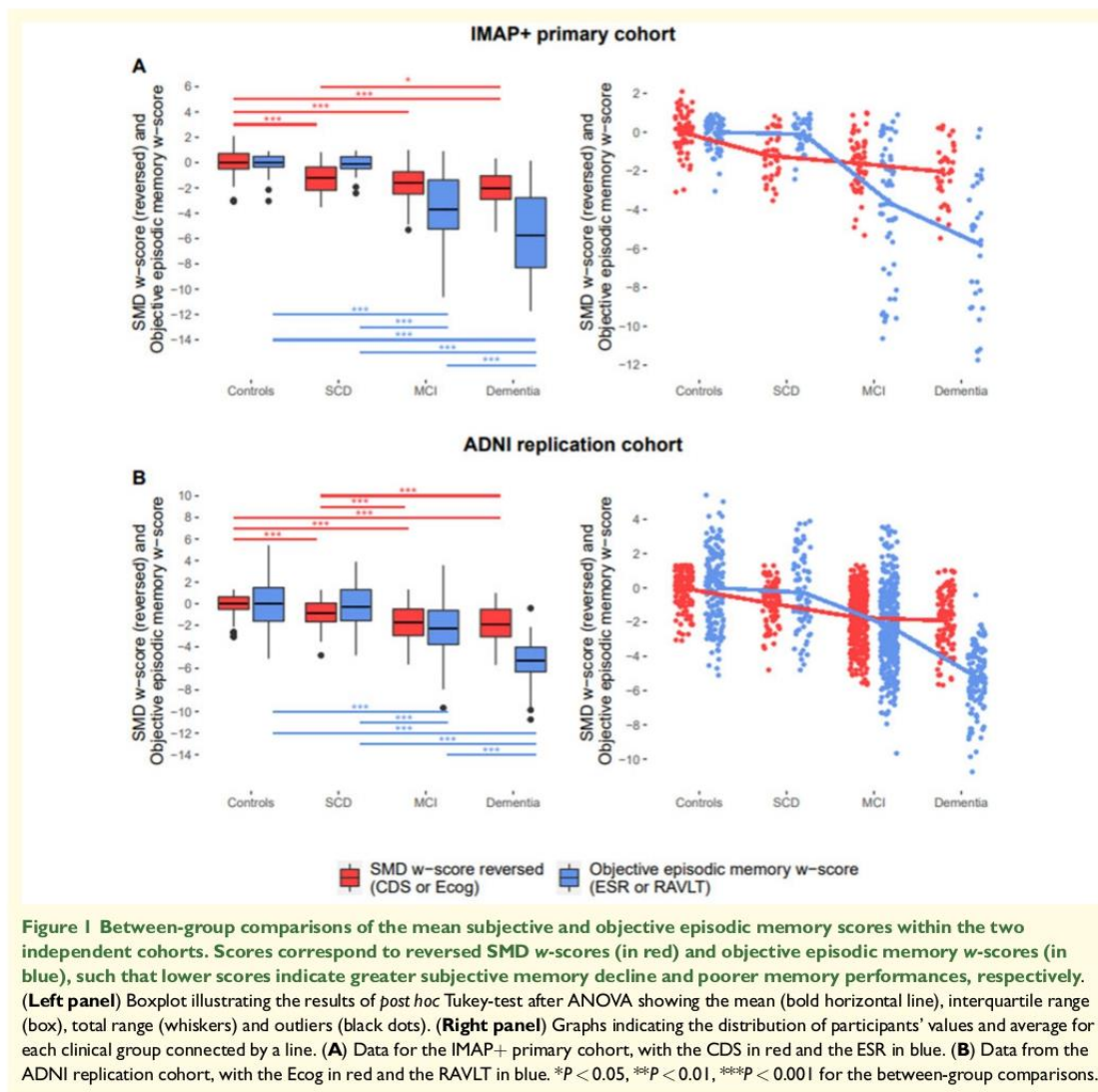
### Descriptive statistics

Demographic and clinical characteristics of the study participants within each cohort, as well as differences between-groups and between cohorts, are indicated in Table 1. Within cohorts, expected between-groups differences were observed regarding global cognition, the proportion of Apolipoprotein E allele  $\epsilon 4$  and amyloid SUVR. Between-cohort comparisons showed that IMAP+ participants were younger ( $P < 0.001$  for all groups except the MCI,  $P = 0.67$ ) and less educated ( $P < 0.001$  for all groups) than ADNI participants. Moreover, amyloid SUVR was lower in IMAP+ than in ADNI for controls ( $P < 0.001$ ) and SCD patients ( $P = 0.01$ ), and the MMSE score was lower in IMAP+ than in ADNI for MCI and dementia patients (all  $P < 0.001$ ; Table 1).

### Subjective memory decline, objective memory and delta scores across clinical groups

In IMAP+, between-group comparisons showed that the group mean SMD score was higher in all patient groups versus controls, but did not significantly differ between patient groups, except between SCD and dementia patients. The mean objective memory score significantly decreased from controls and SCD patients to MCI to dementia patients (Fig. 1A). The mean delta score progressively decreased from controls and SCD patients to MCI to dementia patients (Fig. 2A left side). Moreover, the percentage of participants with a negative delta score significantly decreased from controls (46.27%) to SCD patients (19.44%) and increased from controls and SCD patients to patients with MCI (73.33%) and dementia (89.66%) (Fig. 2A right side).

In ADNI, between-group comparisons showed that the group mean SMD score significantly increased from controls to SCD patients to patients with MCI and dementia; whereas the mean objective memory score significantly decreased from controls and SCD patients to MCI to dementia patients (Fig. 1B). The mean delta score decreased in patients with dementia compared to the three other groups and in MCI compared to SCD patients (Fig. 2B left). Moreover, the percentage of participants with a negative delta score significantly increased from controls (47.77%) to dementia patients (91.73%) and from SCD (39.29%) to MCI to dementia patients, while it tended to increase from controls to MCI patients (56.79%,  $P = 0.07$ ) (Fig. 2B right).



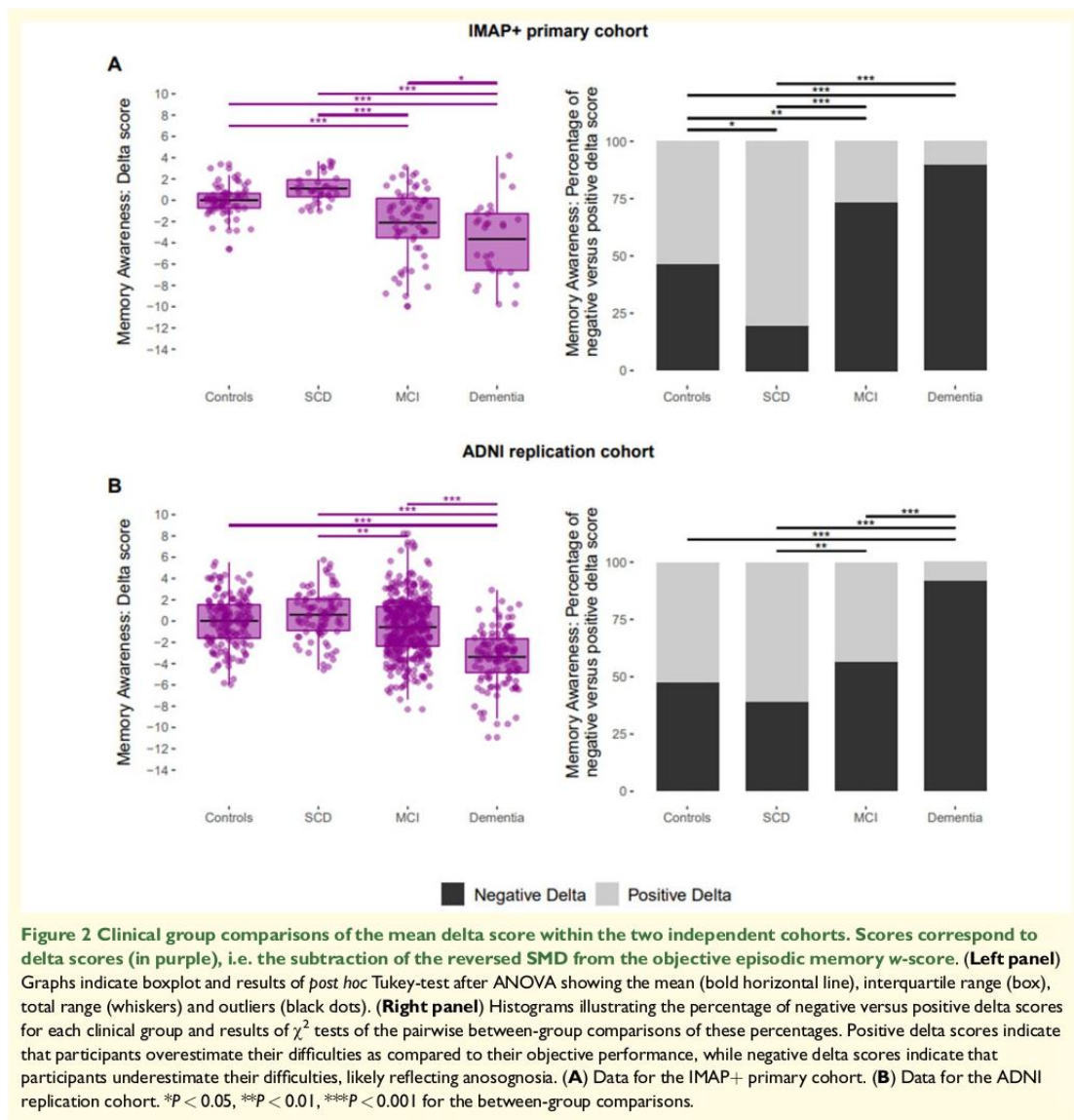
## Relationships between subjective memory decline and neurodegeneration

### Voxelwise multiple regressions with FDG-PET and MRI across clinical groups

In IMAP+, voxelwise multiple regressions revealed significant associations between the SMD score and glucose metabolism within each patient group, but in opposite directions according to the clinical group. In SCD patients, a higher SMD score correlated with lower glucose metabolism in the temporal and frontal cortex, insula and putamen; while in patients with MCI or with dementia, a lower SMD score correlated with lower

glucose metabolism in the medial temporal lobe and the temporo-parietal region, respectively. The SMD score was also significantly associated with grey matter volume in SCD patients, where a higher SMD score correlated with lower grey matter volume in the supramarginal gyrus. No association was found in the controls (Fig. 3A).

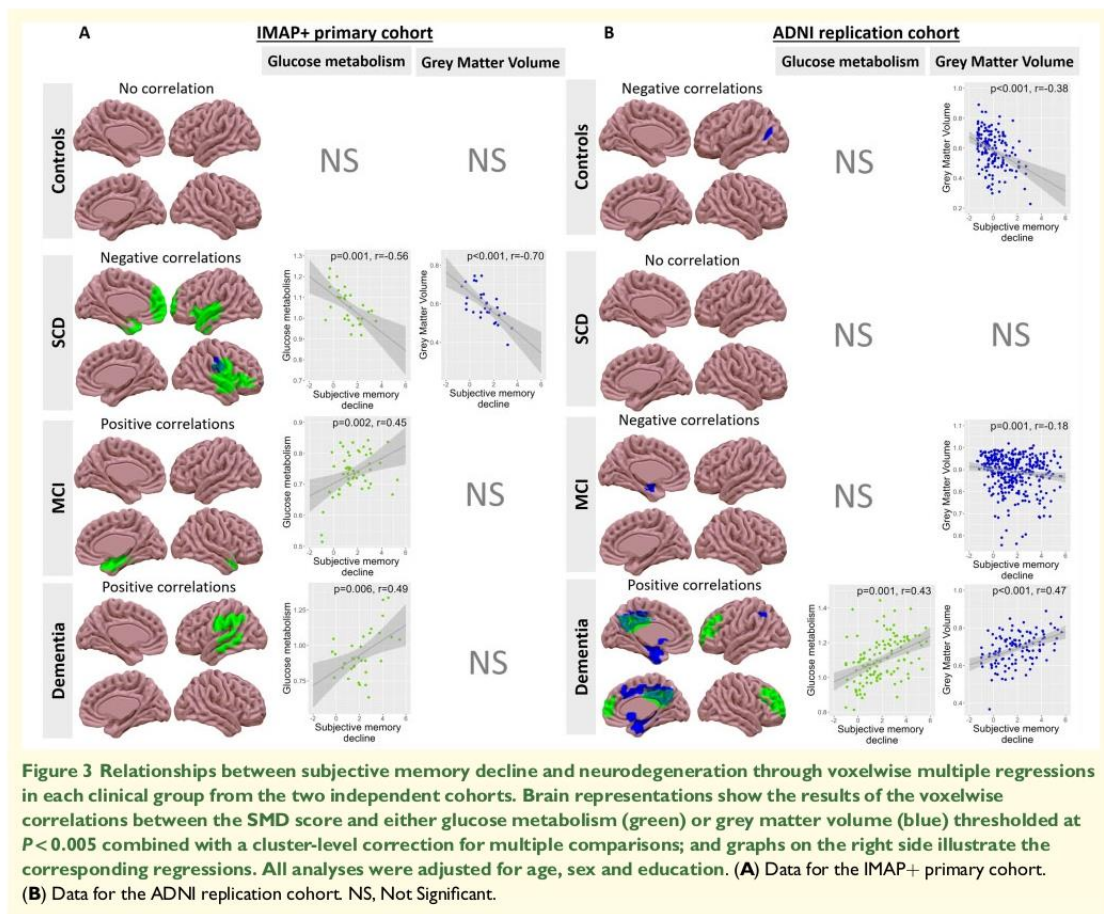
In ADNI, similar opposite relationships were observed with a trend for negative correlations in early stages and positive correlations in late stages. However, there were differences in the specific clinical groups where the relationship was significant, and the topography of the results also differed. Thus, in controls, a higher SMD score was related to lower grey matter volume in the



angular gyrus (Fig. 3B), while in dementia patients a lower SMD score was associated with lower glucose metabolism and grey matter volume in the posterior cingulate cortex, precuneus and frontal areas, as well as lower grey matter volume in the medial temporal lobe, hypothalamus and nucleus accumbens. The MCI showed an intermediate profile with a slighter ( $r=0.18$  compared to 0.38 in controls) but significant negative relationships such that a higher SMD score was associated with lower grey matter volume in the hippocampus and amygdala.

### Interactive effect of the level of cognitive impairment (MMSE)

In IMAP+, a negative interaction was found between the MMSE and the SMD scores on glucose metabolism in temporo-parietal regions. The interactive effect was such that a higher SMD score was related to lower metabolism in participants in the highest MMSE tertile (i.e.  $>28$ ), while a lower SMD score was related to lower metabolism in participants in the lowest MMSE tertile (i.e.  $<27$ ). No significant correlation was found in participants in the intermediate MMSE tertile (Fig. 4A).



In ADNI, results were globally recovered for glucose metabolism with a negative interaction between SMD and MMSE scores, although in partly distinct brain regions, i.e. in the medial temporal lobe, posterior cingulate cortex, precuneus, prefrontal and anterior cingulate cortex, insula, caudate nucleus and thalamus. In contrast to what was observed on IMAP+ data, a negative interaction between SMD and MMSE scores was also found on grey matter volume in the medial temporal lobe and caudate nucleus. The interactive effect was such that a higher SMD score was related to lower metabolism and lower grey matter volume in participants in the highest MMSE tertile (i.e.  $>28$ ), while a lower SMD score was related to lower metabolism and grey matter volume in participants in the lowest MMSE tertile (i.e.  $<27$ ). In the intermediate MMSE tertile, a higher SMD score was only related to lower grey matter volume (Fig. 4B).

There was also a positive interaction in the IMAP+ cohort between the MMSE and the SMD scores on grey matter volume in the occipital cortex showing a link in

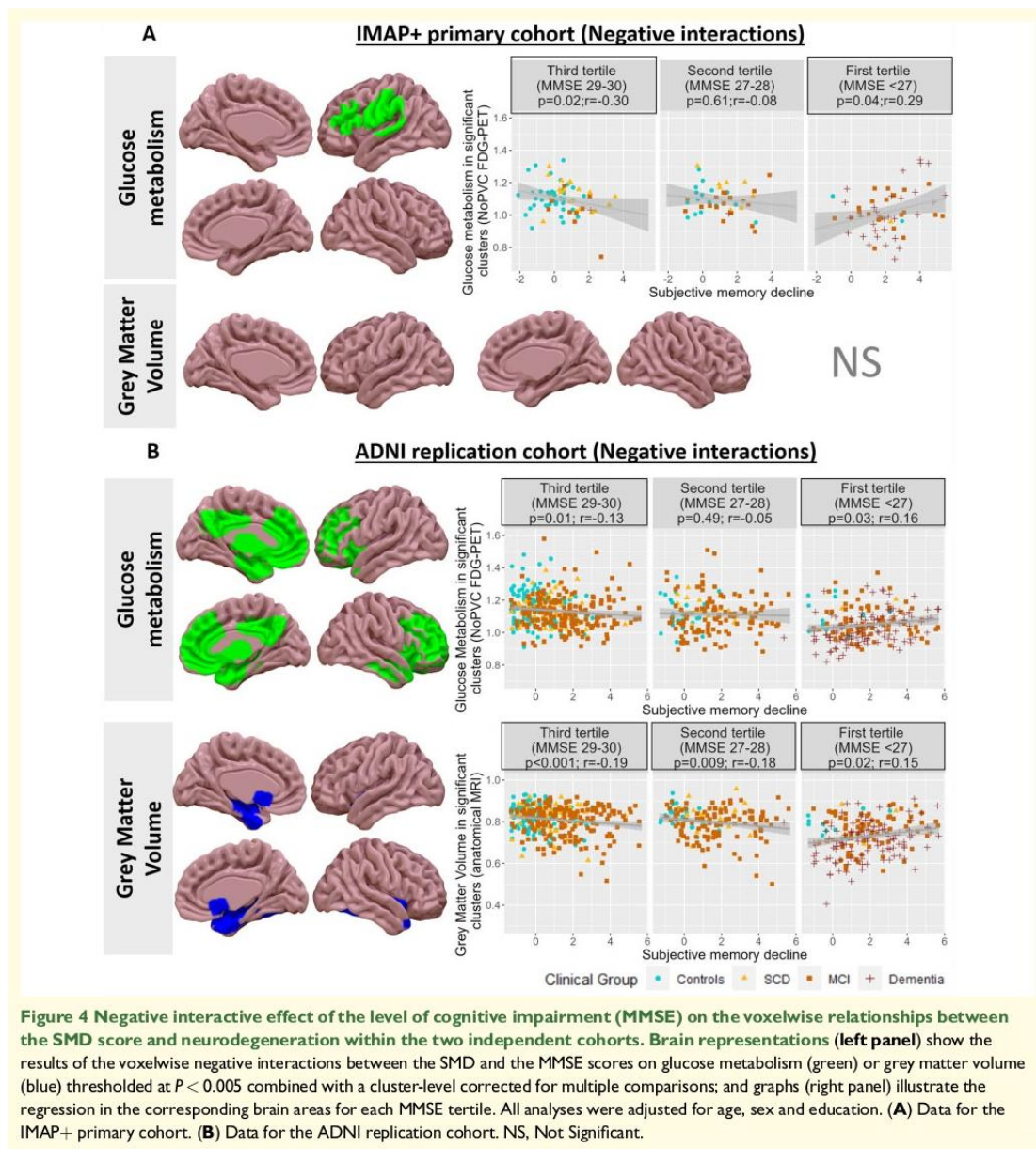
participants in the highest MMSE tertile (i.e.  $>28$ ) only, while no significant association was found in the other MMSE tertile groups. Yet, this positive interaction was not recovered in the ADNI replication cohort and no other positive interaction was found.

### Additional analyses

A series of additional analyses were conducted for confirmation purposes.

#### Interactive effect of the level of memory impairment

The analyses assessing the interactive effects of the level of cognitive impairment on the relationships between the SMD score and neurodegeneration were repeated using a measure of episodic memory (the ESR or RAVLT  $w$ -scores depending on the cohort) instead of the MMSE score. Results were similar to those obtained with the MMSE, showing a negative interaction between the



episodic memory score and the SMD score on glucose metabolism, in both IMAP+ and ADNI cohorts, in extended brain areas including frontal, temporal and temporo-parietal areas as well as the posterior cingulate and precuneus. No such interactive effect was detected on grey matter volume, however, in any of the two cohorts (Supplementary Fig. 1).

#### Relationships between subjective memory decline and neurodegeneration using PVC images

Neuroimaging analyses were replicated using PVC FDG-PET images. Findings were very similar with only slight differences in the level of significance or size of clusters as illustrated in Supplementary Fig. 2 and Supplementary Fig. 3.

### Links between subjective memory decline and neurodegeneration in amyloid-positive participants

For both cohorts, all neuroimaging analyses were repeated including only the amyloid-positive participants and results were overall comparable. Indeed, the opposite relationship between the SMD score and glucose metabolism or grey matter volume across the Alzheimer's continuum was recovered (i.e. negative correlations in controls, SCD and/or MCI patients; while positive correlations in MCI and/or dementia patients according to the cohort), together with the negative interactive effect of the level of cognitive or memory impairment on these voxelwise relationships (Supplementary Fig. 4 and Supplementary Fig. 5). Subtle differences were yet observed in the statistics such that some of these relationships did not survive to the cluster-level correction for multiple comparisons (likely due to the reduction in sample sizes), while some relationships became significant (e.g. the negative correlation between the SMD score and glucose metabolism in the IMAP+ controls) but the overall pattern remained the same.

### Relationships between subjective cognitive decline and neurodegeneration

All analyses were finally repeated using a measure of subjective cognitive decline (the reduced-CDS or total-Ecog depending on the cohort) instead of subjective memory decline (the SMD score). Findings were very similar with only slight differences in the level of significance or the size of clusters as illustrated in Supplementary Fig. 6 and Supplementary Fig. 7.

## Discussion

The current study aimed at providing a comprehensive overview of subjective memory decline across the clinical continuum from cognitively unimpaired elderly to patients with Alzheimer's-type dementia. Our main findings were that (i) the gap between subjective memory decline and objective memory performances increased across clinical stages, with a decrease in memory awareness at the dementia stage, which could start from the MCI stage; and (ii) the pattern of association between subjective memory decline and neurodegeneration changed across clinical groups and according to the level of cognitive impairment. A negative association was found in participants at early stages of the clinical continuum (i.e. in SCD/MCI patients in IMAP+/ADNI, or in participants with an MMSE score >28 in both cohorts), where a higher SMD score correlated with lower grey matter volume and/or glucose metabolism. In contrast, a positive association was found at later stages (i.e. in patients with MCI and/or dementia, or in participants with an MMSE score <27), where a lower SMD score was related to greater neurodegeneration.

### Memory awareness decreased from the MCI stage

This study showed that the SMD score was higher in all patient groups compared to controls, but only marginally increased from the SCD stage (significantly only from SCD to dementia in IMAP+, and significantly from SCD to MCI, but not from MCI to dementia, in ADNI). In contrast, as expected, the objective memory score was not altered in SCD compared to controls, but declined from SCD to MCI and again from MCI to dementia stages. The extent of the difference between the subjective (SMD) and the objective memory scores within each clinical group has been specifically assessed with the delta score, an index of memory awareness. The results indicated that the level of memory awareness in SCD patients did not differ from controls, although the percentage of participants with a positive delta score was higher in SCD patients compared to controls (only significant in the IMAP+ cohort). SCD patients, especially those recruited from memory clinics, thus tended to overestimate their memory difficulties relative to their performance in objective tests, which was expected as SCD patients are defined as cognitively unimpaired elderly who subjectively experience a decline in cognitive functioning. These results might indicate that SCD patients perceive subtle changes in their memory functioning that cannot (yet) be objectivized by the standard memory tests which may lack sensitivity. By contrast, patients with MCI and/or dementia both showed a lower level of memory awareness, with a higher percentage of participants with a negative delta score, compared to controls and/or SCD patients, with MCI patients being intermediate between controls/SCD and dementia patients. Later clinical stages are thus characterized by a lower memory awareness suggestive of anosognosia, classically described in patients with dementia and thought to start as early as the MCI stage.<sup>39</sup> This is in line with previous studies that indicated a frequency of anosognosia symptoms increasing across the clinical continuum of Alzheimer's disease and over time.<sup>17,40-42</sup>

### Opposite links between subjective memory decline and neurodegeneration across the clinical continuum

The increasing level of anosognosia across the clinical stages of Alzheimer's disease might explain the switch we found in the relationships between the SMD score and neurodegeneration across clinical groups or depending on the level of cognitive impairment. Specifically, in the less impaired participants, a higher SMD score was related to less glucose metabolism; while at later stages, in participants with objective cognitive impairment, a lower SMD score was associated with less glucose metabolism.



Interestingly, this general trend was found in both cohorts. In ADNI, these findings were extended to grey matter volume, likely reflecting the higher statistical power associated with increased sample sizes. There were yet differences between cohorts in the specific clinical group where these relationships were significant. For instance, the negative relationship between the SMD score and neurodegeneration neuroimaging biomarkers found in the IMAP+ SCD patients was not recovered in the ADNI SCD but was found in the ADNI MCI patients instead. These differences probably reflected the differences in the definitions of the clinical groups. Thus, the ADNI SCD patients were not recruited from memory clinics as in IMAP+ but from the community, and they might be closer to the IMAP+ controls. Consistently, the percentage of SCD patients with a positive delta score was higher than that in controls in IMAP+ while it was the same as in controls in ADNI. As for the MCI patients, they also seem to be less advanced in the clinical continuum in ADNI than in IMAP+, as indicated by their higher MMSE score, making them cognitively close to the IMAP+ SCD patients. Consistently, MCI patients did not significantly differ from controls in terms of memory awareness in ADNI (delta score and percentage of negative delta), while they had a significantly lower memory awareness in IMAP+. The switch in the relationships between the SMD score and neurodegeneration therefore existed in both cohorts but was highlighted between different clinical groups. A negative relationship was also found between the SMD score and neurodegeneration in the ADNI controls; given the location of this cluster (in the very bottom of a lateral occipital sulcus), this result is thought to reflect spurious effect due to inter-individual variability in the anatomy of this region. Interestingly, when using the interactive approach with the level of cognitive impairment instead of clinical groups, these differences were annihilated and the same general effects could be recovered in both cohorts. Although correlation coefficients were relatively weak, negative links between SMD score and glucose metabolism were found in participants with MMSE >28, whereas there were positive links in participants with MMSE <27. The topography yet partly differed between cohorts, which could also reflect overall differences in the cohorts (e.g. differences in the amyloid SUVR and in the education level), although no direct relationships were found between education level and the SMD or delta scores (see [Supplementary Table 3](#)).

Our findings are overall consistent with previous studies showing that, in SCD patients, higher SMD score was related to greater neurodegeneration.<sup>6,7</sup> Brain regions found to be involved are also similar to those highlighted in previous studies, including the (para-)hippocampal area for grey matter volume<sup>8,10</sup> and prefrontal and temporal cortex for glucose metabolism.<sup>12,43,44</sup> The insula was not reported in previous studies, but its involvement, as highlighted here, might reflect the role of this structure in the

saliency network<sup>45</sup> and interoception/metacognitive processes.<sup>46,47</sup> Finally, brain regions related to the SMD score in SCD patients also partly overlap with AD-sensitive areas (in the hippocampus and temporo-parietal cortex), although not encompassing more posterior associative brain regions. Altogether, this suggests that, at this stage (i.e. in SCD patients recruited from memory clinics), a high SMD score might reflect different processes including normal ageing, sleep disorders, anxiety and depression, and possibly as well Alzheimer's disease-related neurodegenerative processes.<sup>48</sup>

At later stages, i.e. in patients with MCI and/or dementia, the relationships found between the SMD score and both grey matter volume and glucose metabolism were in the opposite direction, with a lower score being associated with lower grey matter volume and glucose metabolism. Only a few studies investigated the neuroimaging correlates of the SMD score, and they did not find an association with grey matter volume,<sup>14–16</sup> and only one used FDG-PET and found lower SMD score linked to lower glucose metabolism.<sup>49</sup> Several studies however assessed the links with anosognosia at these stages, corresponding to the discrepancy between SMD and objective memory scores or between self- and informant-report of memory decline. These studies showed a link between anosognosia and reduced glucose metabolism in frontal<sup>49–51</sup> and temporo-parietal<sup>35,52–54</sup> regions, or with reduced volume in the prefrontal and cingulate cortex,<sup>54,55</sup> and in the medial temporal lobe.<sup>56</sup> In the present study, the brain regions found to be significantly associated with the SMD score across cohorts and groups included the precuneus, posterior cingulate, prefrontal, medial temporal cortex and temporo-parietal regions. These brain regions are overall very similar to the brain regions found to be associated with anosognosia in previous studies, suggesting that a lower SMD score could reflect the onset of a decreased awareness in MCI and dementia patients. Moreover, these regions are part of the Default Mode Network – thought to be involved in self-related processes and memory – and include the brain regions the most sensitive to AD.<sup>57,58</sup> Hence, in later stages of the disease, a lower SMD score seems to be reflective of higher anosognosia and more advanced AD-related neurodegeneration, consistent with previous studies showing that higher anosognosia was linked to worse disease burden profile.<sup>59–61</sup>

### Strength and limitations

The major strength of the current study was to provide an overview of the changes in subjective memory decline and its links with neurodegeneration across the entire clinical continuum from normal cognition to Alzheimer's-type dementia. Most of previous studies have focused on one or another stage of this continuum, and this overall assessment allowed us to get a more comprehensive understanding of the differential meaning of this measure

depending on the clinical stage. In addition, we repeated our analyses in two independent cohorts (i.e. IMAP+ and ADNI), and using different methodological approaches (i.e. across clinical groups versus according to the level of cognitive or memory impairment), and were able to recover the switch in the relationships between the SMD score and neurodegeneration across clinical groups or depending on the level of cognitive impairment. We also ensured that the results with FDG-PET were not significantly impacted by partial volume effects, and repeated all analyses in a subsample of amyloid-positive participants. Our findings thus appear to be reliable as they were overall recovered in supplementary analyses.

However, some limitations must be noted. First, mean differences between groups were reported with yet relatively large within-group variability in the measures so that effect sizes were relatively small; this variability might lead to detect spurious relationships – as also mentioned above for the results in the ADNI controls. Second and as discussed above, the definitions of the clinical groups differed according to the cohort and led to some differences in the results. Third, the results are not representative of the general population as most participants were white, Caucasian and highly educated; further studies on more diverse populations are needed. Fourth, the study was cross-sectional, so the links with clinical or neurodegeneration changes over time were not assessed. Moreover, the study focused on subjective memory decline (or a global score of subjective cognitive decline) but did not assess the links with the subjective decline in other cognitive domains. Future studies are needed to further assess the changes, e.g. in language or executive functions, across the clinical continuum of Alzheimer's disease and their links with neurodegeneration, especially as their association with future cognitive decline or dementia is poorly understood.<sup>62,63</sup> It is also important to note that there are currently no validated measures of subjective cognitive or memory decline, ranging from a simple question to more or less comprehensive scales.<sup>63,64</sup> Here, the scales used in both IMAP+ and ADNI cohorts were based on several items, and it would be interesting to determine which items from these scales are the most relevant for a better clinical use of these measures. Such questions are actually addressed in projects related to the SCD-initiative.<sup>1</sup> Additionally, there was a growing interest for the informant-reported cognitive decline, and it would be interesting to determine if the patterns found with the SMD score would be similar or different across the clinical continuum of Alzheimer's disease using the informant report.

## Conclusion

As a whole, our findings suggest that subjective memory decline should be interpreted differently across the clinical continuum from normal cognition to Alzheimer's-type

dementia, with an opposite association between SMD score and neurodegeneration according to the clinical group or the level of cognitive impairment. At early stages – in SCD patients recruited from memory clinics and participants with MMSE >28 – a higher SMD score was linked to greater neurodegeneration and likely indicates an increased risk of Alzheimer's disease. Conversely, at later stages – in patients with MCI and/or dementia or in participants with MMSE <27 – participants underestimate their difficulties as they tend to show anosognosia, such that their lower SMD score was linked to greater neurodegeneration and would rather reflect more advanced disease progression.

## Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain Communications* online.

## Acknowledgements

The authors thank A. Abbas, T. Anquetil, E. Arenaza-Urquijo, L. Barre, J.C. Baron, A. Chocat, A. Cognet, J. Dayan, R. De Flores, M. Delarue, B. Desgranges, S. Egret, F. Eustache, M. Fouquet, M. Gaubert, J. Gonneaud, D. Guilloteau, R. La Joie, M. Leblond, A. Manrique, K. Mevel, J. Mutlu, V. Ourry, G. Poinsel, A. Pélerin, A. Quillard, G. Rauchs, C. Schupp, F. Viader, N. Villain, and the Cyceron staff members for their help with the data acquisition and the patients and healthy volunteers who were included in this study.

## Funding

The study was supported by Fondation Plan Alzheimer (Alzheimer Plan 2008–12), Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRCN 2011-A01493-38 and PHRCN 2012 12–006-0347), Agence Nationale de la Recherche (LONGVIE 2007), Région Basse-Normandie, Association France Alzheimer et maladies apparentées AAP 2013, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University of Caen Normandy, and the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant 667696). The funding sources were not involved in the study design, data acquisition, data analysis or article writing.

Data collection and sharing for this project was funded by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (National Institutes of Health Grant U01 AG024904) and DOD ADNI (Department of Defense award number W81XWH-12-2-0012). ADNI is funded by the National Institute on Aging, the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and through generous contributions from the following: AbbVie, Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Araclon Biotech; BioClinica, Inc.; Biogen; Bristol-Myers Squibb Company;

CereSpir, Inc.; Cogstate; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; Fujirebio; GE Healthcare; IXICO Ltd; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.; Lumosity; Lundbeck; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; NeuroRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal Imaging; Servier; Takeda Pharmaceutical Company; and Transition Therapeutics. The Canadian Institutes of Health Research is providing funds to support ADNI clinical sites in Canada. Private sector contributions are facilitated by the Foundation for the National Institutes of Health ([www.fnih.org](http://www.fnih.org)). The grantee organization is the Northern California Institute for Research and Education, and the study is coordinated by the Alzheimer's Therapeutic Research Institute at the University of Southern California. ADNI data are disseminated by the Laboratory for Neuro Imaging at the University of Southern California.

## Competing interests

The authors report no competing interests.

## References

- Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al., Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844–852.
- Kaup AR, Nettiksimmons J, LeBlanc ES, Yaffe K. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*. 2015;85(21):1852–1858.
- Koppara A, Wagner M, Lange C, et al. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimers Dement*. 2015;1(2):194–205.
- Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(6):439–451.
- Luck T, Luppia M, Matschinger H, Jessen F, Angemeyer MC, Riedel-Heller SG. Incident subjective memory complaints and the risk of subsequent dementia. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(4):290–296.
- Amariglio RE, Mormino EC, Pietras AC, et al. Subjective cognitive concerns, amyloid- $\beta$ , and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology*. 2015;85(1):56–62.
- Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, et al. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimers Dement*. 2017;13(5):550–560.
- Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006;67(5):834–842.
- Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*. 2012;50(12):2880–2886.
- Perrotin A, de Flores R, Lambertson F, et al. Hippocampal subfield volumetry and 3D surface mapping in subjective cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2015;48 Suppl 1 (s1):S141–S150.
- Snitz BE, Lopez OL, McDade E, et al. Amyloid- $\beta$  imaging in older adults presenting to a memory clinic with subjective cognitive decline: A pilot study. *J Alzheimers Dis*. 2015;48 Suppl 1 (s1):S151–S159.
- Kuhn E, Moulinet I, Perrotin A, et al. Cross-sectional and longitudinal characterization of SCD patients recruited from the community versus from a memory clinic: Subjective cognitive decline, psychoaffective factors, cognitive performances, and atrophy progression over time. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):1–16. doi: 10.1186/s13195-019-0514-z
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the pre-clinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280–292.
- Buckley R, Saling MM, Ames D, et al., Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Aging (AIBL) Research Group. Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: Biomarkers, memory, affect, and age. *Int Psychogeriatr*. 2013;25(8):1307–1315.
- Gifford KA, Liu D, Damon SM, et al., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Subjective memory complaint only relates to verbal episodic memory performance in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(1):309–318.
- Rueda AD, Lau KM, Saito N, et al., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Self-rated and informant-rated everyday function in comparison to objective markers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1080–1089.
- Starkstein SE. Anosognosia in Alzheimer's disease: Diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex*. 2014;61:64–73.
- Wilson RS, Sytsma J, Barnes LL, Boyle PA. Anosognosia in dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(9):1–6. doi: 10.1007/s11910-016-0684-z
- Molinieuo JL, Rabin LA, Amariglio R, et al., Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement*. 2017;13(3):296–311.
- La Joie R, Perrotin A, Barré L, et al. Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) load in Alzheimer's disease dementia. *J Neurosci*. 2012;32(46):16265–16273.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001;58(12):1985–1992.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman 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(7):939–944.
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412–2414.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303–308.
- Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. 1997;49(3):786–794.
- Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L, et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. *Neurobiol Aging*. 2003;24(1):95–103.
- McNair D, Kahn R. Self-assessment of cognitive deficits. In: T Crook, S Ferris, R Bartus, eds. *Assessment in geriatric psychopharmacology*. Mark Powley; 1984:119–136.
- Derouesné C, Thibault S, Lagha-Pierucci S, Baudouin-Madec V, Ancri D, Lacomblez L. Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(12):1019–1030.
- La Joie R, Perrotin A, Egret S, et al. Qualitative and quantitative assessment of self-reported cognitive difficulties in nondemented

- elders: Association with medical help seeking, cognitive deficits, and  $\beta$ -amyloid imaging. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2016;5:23–34.
30. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. The measurement of everyday cognition (ECog): Scale development and psychometric properties. *Neuropsychology.* 2008;22(4):531–544.
  31. Eustache F, Laisney M, Lalevée C, et al. Une nouvelle épreuve de mémoire épisodique: l'épreuve ESR-forme réduite (ESR-r), adaptée du paradigme ESR (encodage, stockage, récupération), A new episodic memory task: The short-ESR (s-ESR) task adapted from the Encoding Storage Retrieval paradigm. *Rev Neuropsychol.* 2015;7(3):217–225.
  32. Moradi E, Hallikainen I, Hänninen T, Tohka J, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Rey's Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin.* 2017;13:415–427.
  33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198.
  34. Dalla Barba G, Parlato V, Iavarone A, Boller F. Anosognosia, intrusions and "frontal" functions in Alzheimer's disease and depression. *Neuropsychologia.* 1995;33(2):247–259.
  35. Vannini P, Hanseeuw B, Munro CE, et al. Anosognosia for memory deficits in mild cognitive impairment: Insight into the neural mechanism using functional and molecular imaging. *NeuroImage Clin.* 2017;15:408–414.
  36. Vannini P, Amariglio R, Hanseeuw B, et al. Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 2017;99:343–349.
  37. La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, et al. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage Clin.* 2013;3:155–162.
  38. Besson FL, Joie RL, Doeuve L, et al. Cognitive and brain profiles associated with current neuroimaging biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2015;35(29):10402–10411.
  39. Roberts JL, Clare L, Woods RT. Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: A systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(2):95–109.
  40. Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, et al. Awareness and behavioral problems in dementia patients: A prospective study. *Int Psychogeriatr.* 2006;18(1):3–17.
  41. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(6):719–725.
  42. Clare L, Nelis S, Martyr A, et al. Longitudinal trajectories of awareness in early-stage dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2012;26(2):140–147.
  43. Scheef L, Spottke A, Daerr M, et al. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology.* 2012;79(13):1332–1339.
  44. Vannini P, Hanseeuw B, Munro CE, et al. Hippocampal hypometabolism in older adults with memory complaints and increased amyloid burden. *Neurology.* 2017;88(18):1759–1767.
  45. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Struct Funct.* 2010;214(5-6):655–667.
  46. Cosentino S, Brickman AM, Griffith E, et al. The right insula contributes to memory awareness in cognitively diverse older adults. *Neuropsychologia.* 2015;75:163–169.
  47. Hallam B, Chan J, Gonzalez Costafreda S, Bhome R, Huntley J. What are the neural correlates of meta-cognition and anosognosia in Alzheimer's disease? A systematic review. *Neurobiol Aging.* 2020;94:250–264.
  48. Blackburn DJ, Wakefield S, Shanks MF, Harkness K, Reuber M, Venneri A. Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: A review of the possible causes of loss of memory efficiency. *Br Med Bull.* 2014;112(1):71–81.
  49. Salmon E, Perani D, Herholz K, et al. Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 2006;27(7):588–597.
  50. Harwood DG, Sultzer DL, Feil D, Monserratt L, Freedman E, Mandelkern MA. Frontal lobe hypometabolism and impaired insight in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(11):934–941.
  51. Perrotin A, Desgranges B, Landeau B, et al. Anosognosia in Alzheimer disease: Disconnection between memory and self-related brain networks. *Ann Neurol.* 2015;78(3):477–486.
  52. Nobili F, Mazzei D, Dessi B, et al. Unawareness of memory deficit in amnesic MCI: FDG-PET findings. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(3):993–1003.
  53. Zamboni G, Wilcock G. Lack of awareness of symptoms in people with dementia: The structural and functional basis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011;26(8):783–792.
  54. Guerrier L, Le Men J, Gane A, et al. Involvement of the cingulate cortex in anosognosia: A multimodal neuroimaging study in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2018;65(2):443–453.
  55. Steward KA, Kennedy R, Erus G, Nasrallah IM, Wadley VG. Poor awareness of IADL deficits is associated with reduced regional brain volume in older adults with cognitive impairment. *Neuropsychologia.* 2019;129:372–378.
  56. Tondelli M, Barbarulo AM, Vinceti G, et al. Neural correlates of anosognosia in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A multi-method assessment. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:1–11. doi:10.3389/fnbeh.2018.00100
  57. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1–38.
  58. Mevel K, Chételat G, Eustache F, Desgranges B. The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimer's Dis.* 2011;2011:1–9. <https://doi.org/10.4061/2011/535816>
  59. Vogel A, Waldorff FB, Waldemar G. Longitudinal changes in awareness over 36 months in patients with mild Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2015;27(1):95–102.
  60. Edmonds EC, Weigand AJ, Thomas KR, et al. Increasing inaccuracy of self-reported subjective cognitive complaints over 24 months in empirically derived subtypes of mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2018;24(8):842–853.
  61. Munro CE, Donovan NJ, Amariglio RE, et al. The impact of awareness of and concern about memory performance on the prediction of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2018;26(8):896–904.
  62. Valech N, Tort-Merino A, Coll-Adrós N, et al. Executive and language subjective cognitive decline complaints discriminate preclinical Alzheimer's disease from normal aging. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(2):689–703.
  63. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):271–278.
  64. Rabin LA, Smart CM, Crane PK, et al. Subjective cognitive decline in older adults: An overview of self-report measures used across 19 international research studies. *J Alzheimers Dis.* 2015;48 Suppl 1(0 1):S63–S86.

## **Supplementary data**

### **Supplementary Material 1: Neuroimaging data acquisition and pre-processing within the IMAP+ primary cohort.**

#### ***MRI data acquisition and pre-processing***

A high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired on a 3T Philips Achieva MRI scanner, using a 3D fast-field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal; repetition time = 20 ms; echo time = 4.6 ms; flip angle = 10°; 180 slices with no gap, slice thickness = 1 mm, field of view = 256×256 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 1×1 mm<sup>2</sup>). T1-weighted MRI were iteratively segmented and spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space. Then, the normalized grey matter segments were modulated to correct for non-linear warping effects and the resultant images were smoothed using a 8 mm full-width half-maximum (FWHM) Gaussian kernel (Chételat *et al.*, 2008; Villain *et al.*, 2008; La Joie *et al.*, 2012) using the voxel-based morphometry toolbox (VBM12) implemented in SPM12 software (Statistical Parametric Mapping, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)). All resultant MRI images were finally masked to exclude non-grey matter voxels as well as the cerebellum from the analyses.

#### ***PET data acquisition and pre-processing***

Both 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) and florbetapir-PET scans were acquired in two separate sessions, with a Discovery RX VCT 64 PET-CT scanner (General Electric Healthcare); with a resolution of 3.76 x 3.76 x 4.9mm<sup>3</sup> (field of view = 157 mm). Forty-seven planes were obtained with a voxel size of 1.95 x 1.95 x 3.2mm<sup>3</sup>. A transmission scan was performed for attenuation correction before the PET acquisition. For 18F-FDG-PET, the participants were fasted for at least 6 hours before scanning. After a 30 min resting period in a quiet and dark environment, 180 MBq of 18F-FDG was intravenously injected as a bolus. A 10 min PET acquisition scan began 50 min after injection. For florbetapir-PET, each participant underwent a 20 min PET scan, beginning 50 min after the intravenous injections of ~4 MBq/kg of florbetapir.

PET data were coregistered onto their corresponding MRI, and normalized using the deformation parameters defined from the MRI procedure. Resultant images were quantitatively normalized using the cerebellar grey matter as the reference region. As PET and T1-weighted anatomical images did not have the same original spatial resolution, a differential Gaussian kernel smoothing was applied to obtain an equivalent data effective smoothing of

10 mm FWHM (Chételat *et al.*, 2008; Villain *et al.*, 2008; La Joie *et al.*, 2012; Bejanin *et al.*, 2019). All resultant PET images were finally masked to exclude non-grey matter voxels as well as the cerebellum from the analyses.

The global neocortical standardized uptake value ratio (SUVr) value was also obtained in each participant from the Florbetapir-PET non-corrected for partial volume effects (NoPVC) SUVr images using a neocortex mask (including all regions but the cerebellum, occipital and sensorimotor cortices, hippocampus, amygdala and subcortical grey nuclei) (La Joie *et al.*, 2013). The SUVr was used to classify participants as florbetapir positive or negative, using a threshold derived from an independent group of 41 young individuals from the IMAP project (16 females; age =  $28.40 \pm 6.06$  years) (Besson *et al.*, 2015; Perrotin *et al.*, 2017). The positivity threshold was defined by the mean + 2 SD of 41 healthy young controls aged 21 to 39 years old (supposedly devoid of amyloid deposition), corresponding to a Florbetapir SUVr of 1.24. Participants with values above this threshold were considered as amyloid-positive and those below this threshold as amyloid-negative.

#### References:

- Bejanin A, La Joie R, Landeau B, Belliard S, de La Sayette V, Eustache F, et al. Distinct Interplay Between Atrophy and Hypometabolism in Alzheimer's Versus Semantic Dementia. *Cereb Cortex* 2019; 29: 1889–99.
- Besson FL, Joie RL, Doeuvre L, Gaubert M, Mézence F, Egret S, et al. Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. *J Neurosci* 2015; 35: 10402–11.
- Chételat G, Desgranges B, Landeau B, Mézence F, Poline JB, de la Sayette V, et al. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain* 2008; 131: 60–71.
- La Joie R, Perrotin A, Barré L, Hommet C, Mézence F, Ibazizene M, et al. Region-Specific Hierarchy between Atrophy, Hypometabolism, and  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) Load in Alzheimer's Disease Dementia. *J Neurosci* 2012; 32: 16265–73.
- La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, Egret S, Doeuvre L, Belliard S, et al. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage: Clinical* 2013; 3: 155–62.
- Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, Barré L, Mézence F, Mutlu J, et al. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's & Dementia* 2017; 13: 550–60.

Villain N, Desgranges B, Viader F, Sayette V de la, Mézenge F, Landeau B, et al. Relationships between Hippocampal Atrophy, White Matter Disruption, and Gray Matter Hypometabolism in Alzheimer’s Disease. J Neurosci 2008; 28: 6174–81.

**Supplementary Table 1** Sample sizes according to neuroimaging analyses in both independent cohorts.

N	Controls	SCD	MCI	Dementia	Entire Sample
<b>IMAP+ primary cohort</b>	67 (17)	36 (9)	60 (34)	37 (29)	200 (89)
Correlation MRI ~ SMD	64 (17)	30 (9)	50 (30)	36 (28)	180 (84)
Correlation NoPVC FDG-PET ~ SMD	59 (17)	29 (9)	49 (30)	33 (28)	170 (84)
Interaction MRI ~ SMD * MMSE					178 (84)
Interaction NoPVC FDG-PET ~ SMD * MMSE					168 (84)
Interaction MRI ~ SMD * wESR					172 (77)
Interaction NoPVC FDG-PET ~ SMD * wESR					162 (77)
<b>ADNI replication cohort</b>	157 (89)	84 (49)	369 (257)	121 (108)	731 (503)
Correlation MRI ~ SMD	157 (89)	84 (49)	369 (257)	121 (108)	731 (503)
Correlation NoPVC FDG-PET ~ SMD	157 (89)	84 (49)	369 (257)	121 (108)	731 (503)
Interaction MRI ~ SMD * MMSE					731 (503)
Interaction NoPVC FDG-PET ~ SMD * MMSE					731 (503)
Interaction MRI ~ SMD * wRAVLT					730 (502)
Interaction NoPVC FDG-PET ~ SMD * wRAVLT					730 (502)

Values expressed as sample size (sample size when only including the amyloid-positive participants).

wESR = w-score of Encoding, Storage and Retrieval, 16 words list delayed recognition subscores; wRAVLT = w-score of Rey Auditory Verbal Learning Test, 15 words list subscores (five first trials).

**Supplementary Table 2** Determination of minimal cluster sizes for neuroimaging analyses.

Statistical design – Multiple regressions	Minimal cluster sizes (k voxels)		
	MRI	FDG-PET	
		NoPVC	PVC
<b>IMAP+ primary cohort</b>			
Correlation Neuroimaging ~ SMD	240 (249)	1859 (1482)	1610
Interaction Neuroimaging ~ SMD * Global cognitive performances (MMSE)	205 (188)	2047 (1810)	1708
Interaction Neuroimaging ~ SMD * Memory performances (wESR)	206 (205)	2197 (2239)	1849
<b>ADNI replication cohort</b>			
Correlation Neuroimaging ~ SMD	228 (218)	1931 (1897)	1888
Interaction Neuroimaging ~ SMD * Global cognitive performances (MMSE)	222 (215)	2005 (2002)	1787
Interaction Neuroimaging ~ SMD * Memory performances (wRAVLT)	216 (222)	1825 (2064)	1694

Minimal cluster sizes (k) were determined for each statistical design at the  $p_{\text{uncorrected}} < 0.005$  level by Monte-Carlo simulation using the Clustersim program, in order to achieve a corrected statistical significance of  $p < 0.05$ . Values expressed as total participants (amyloid positive participants).

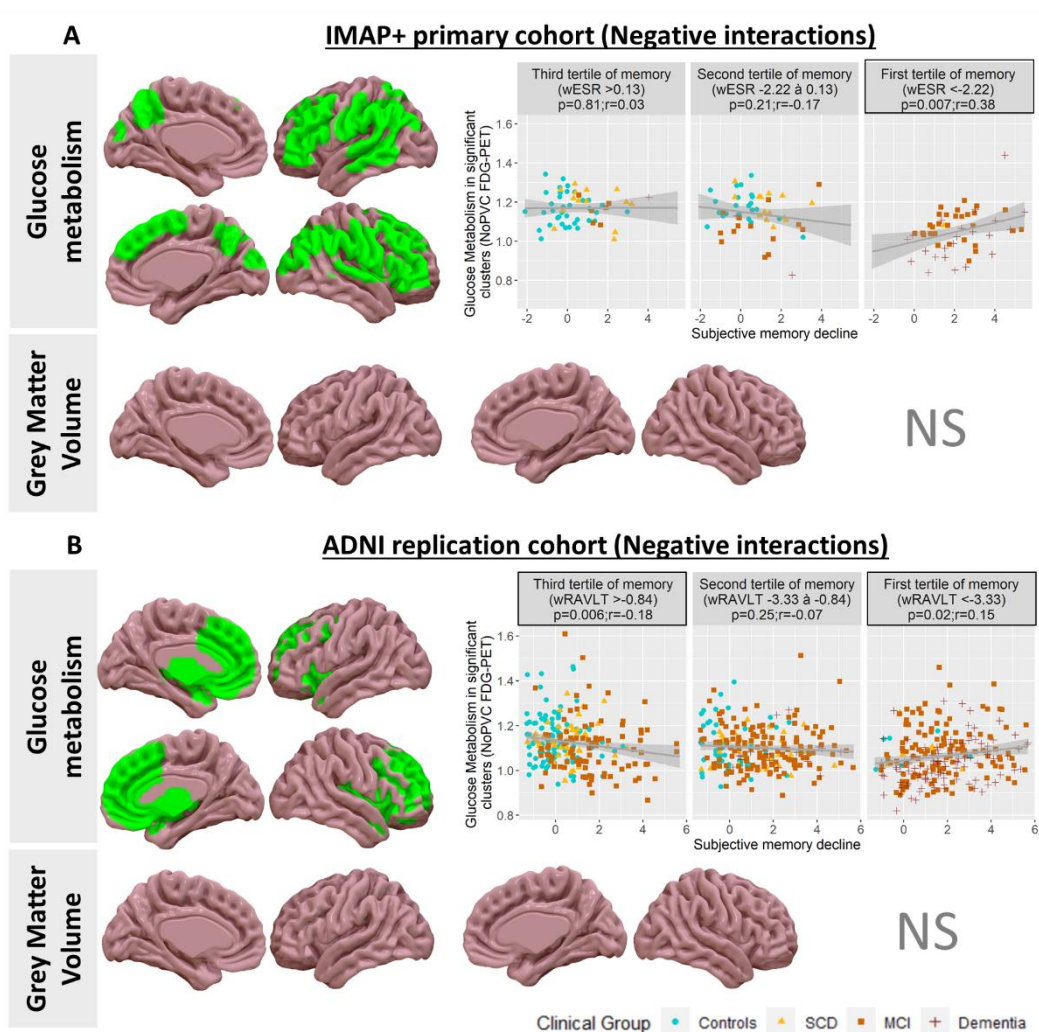
wESR = w-score of Encoding, Storage and Retrieval, 16 words list delayed recognition subscores; wRAVLT = w-score of Rey Auditory Verbal Learning Test, 15 words list subscores (five first trials).

**Supplementary Table 3** Relationships between education and the SMD or delta score within each clinical group.

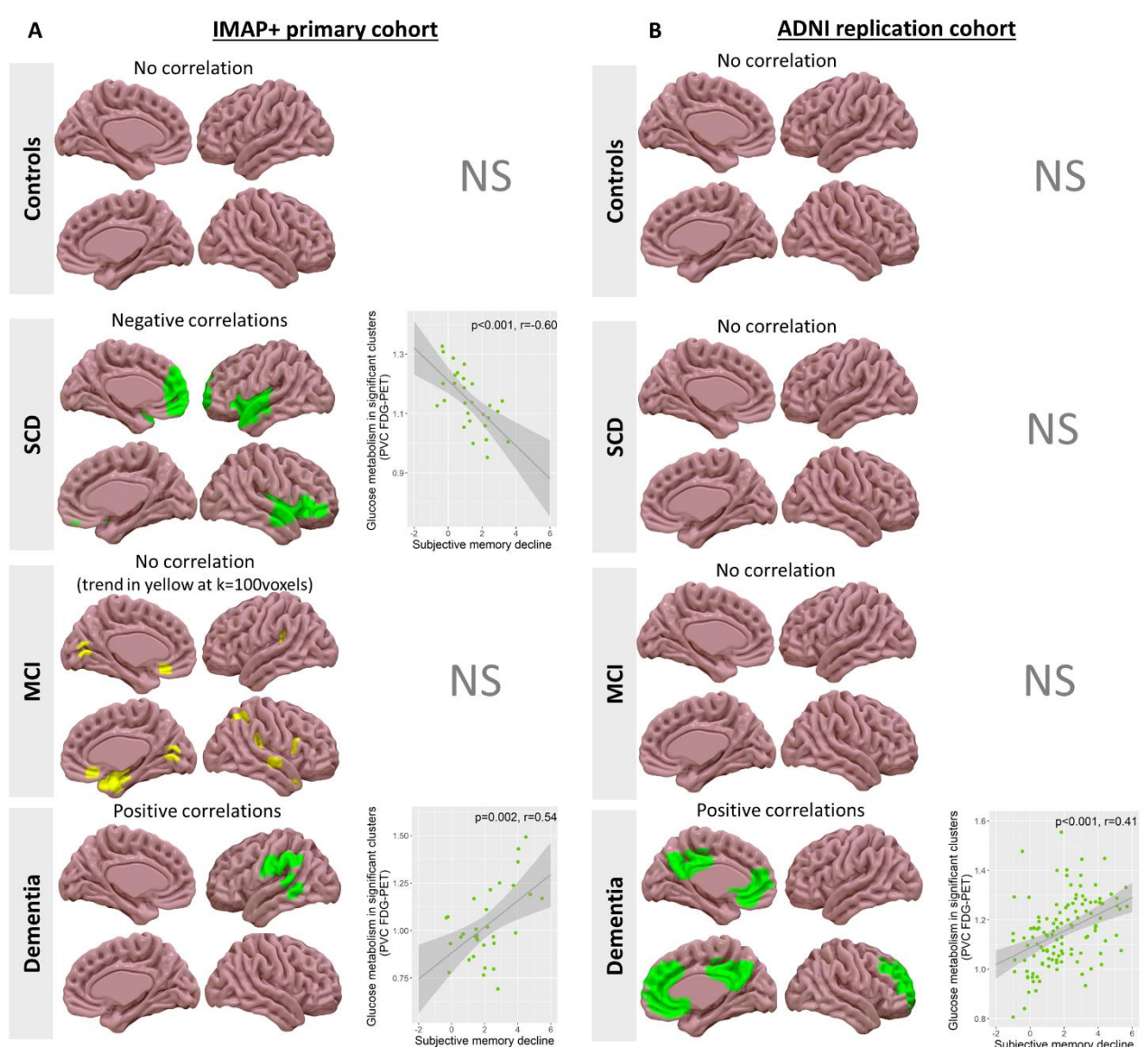
	Controls	SCD	MCI	Dementia
<b>IMAP+ primary cohort</b>				
Education – SMD	r= 0.18 p= 0.15	r= 0.14 p=0.35	r= 0.05 p= 0.74	r= 0.05 p=0.79
Education - Delta	r= 0.16 p= 0.20	r= 0.15 p= 0.30	r= -0.01 p= 0.94	r= -0.16 p= 0.43
<b>ADNI replication cohort</b>				
Education – SMD	r= -0.005 p= 0.95	r= -0.08 p= 0.49	r= -0.05 p= 0.33	r= 0.08 p=0.37
Education - Delta	r= 0.11 p= 0.18	r= 0.11 p= 0.35	r= 0.04 p= 0.41	r= 0.17 p=0.06



**Supplementary Fig. 1 Negative interactive effect of the level of memory impairment (ESR/RAVLT w-score according to the cohort) on the voxelwise relationships between the SMD score and neurodegeneration.** Brain representations (left panel) show the results of the voxelwise negative interactions between the SMD and ESR/RAVLT w-scores on either glucose metabolism (green) or grey matter volume (blue) thresholded at  $p < 0.005$  combined with a cluster-level corrected for multiple comparisons; and the graphs (right panel) illustrate the regression in the corresponding brain areas for each ESR/RAVLT tertile. All analyses were adjusted for age, sex and education. **A.** Data for the IMAP+ primary cohort. **B.** Data for the ADNI replication cohort. NS = Not significant, wESR = w-score of Encoding, Storage and Retrieval, 16-words list delayed recognition subscores; wRAVLT = w-score of Rey Auditory Verbal Learning Test, 15-words list subscores (five first trials).



**Supplementary Fig. 2** **Voxelwise relationships between the SMD score and glucose metabolism when using PVC FDG-PET images within each clinical group.** Brain representations show the results of the voxelwise correlations between the SMD score and glucose metabolism with PVC FDG-PET thresholded at  $p < 0.005$  combined with a cluster-level corrected for multiple comparisons (green; except one thresholded at  $p < 0.005$  and  $k > 100$  voxels in yellow); and the graphs on their right side illustrate the corresponding regressions. All analyses were adjusted for age, sex and education. **A.** Data for the IMAP+ primary cohort. **B.** Data for the ADNI replication cohort. NS = Not significant.



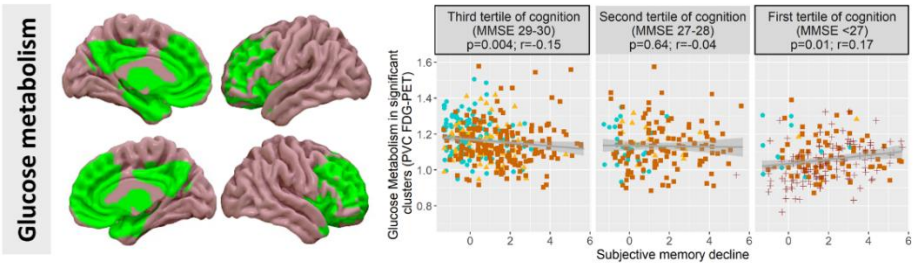
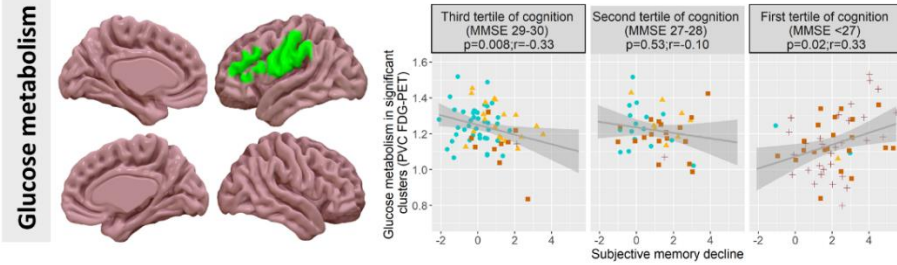
**Supplementary Fig. 3 Negative interactive effect of the level of cognitive/memory impairment on the voxelwise relationships between the SMD score and glucose metabolism when using PVC FDG-PET imaging.** Brain representations (left panel) show the result of the voxelwise negative interactions between the SMD and the global cognitive or memory scores (A1/B1. MMSE, A2. wESR or B2 wRAVLT), on glucose metabolism measured with PVC FDG-PET (green) thresholded at  $p < 0.005$  combined with a cluster-level corrected for multiple comparisons; and the graphs (right panel) illustrate the regression in the corresponding brain areas for each tertile of MMSE or ESR/RAVLT score. All analyses were adjusted for age, sex and education. **A.** Data for the IMAP+ primary cohort. **B.** Data for the ADNI replication cohort. wESR = w-score of Encoding, Storage and Retrieval, 16 words list delayed recognition subscores; wRAVLT = w-score of Rey Auditory Verbal Learning Test, 15 words list subscores (five first trials).

**IMAP+ primary cohort**

**ADNI replication cohort**

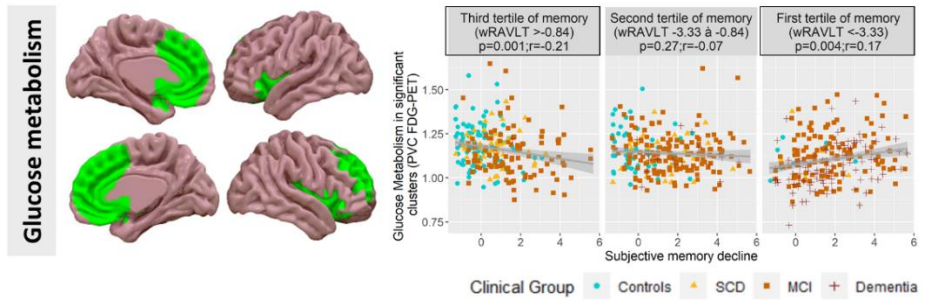
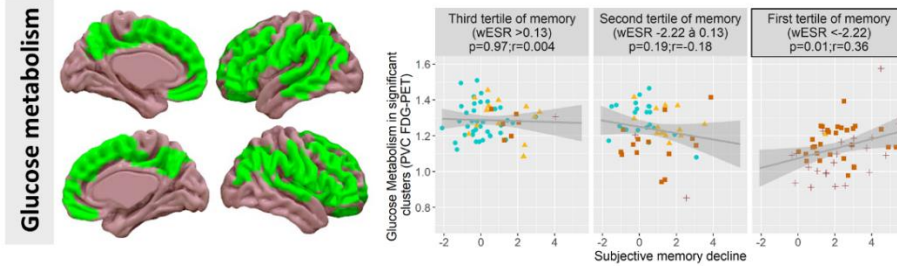
**A1 Negative interaction with global cognitive performances (i.e. MMSE)**

**B1 Negative interaction with global cognitive performances (i.e. MMSE)**

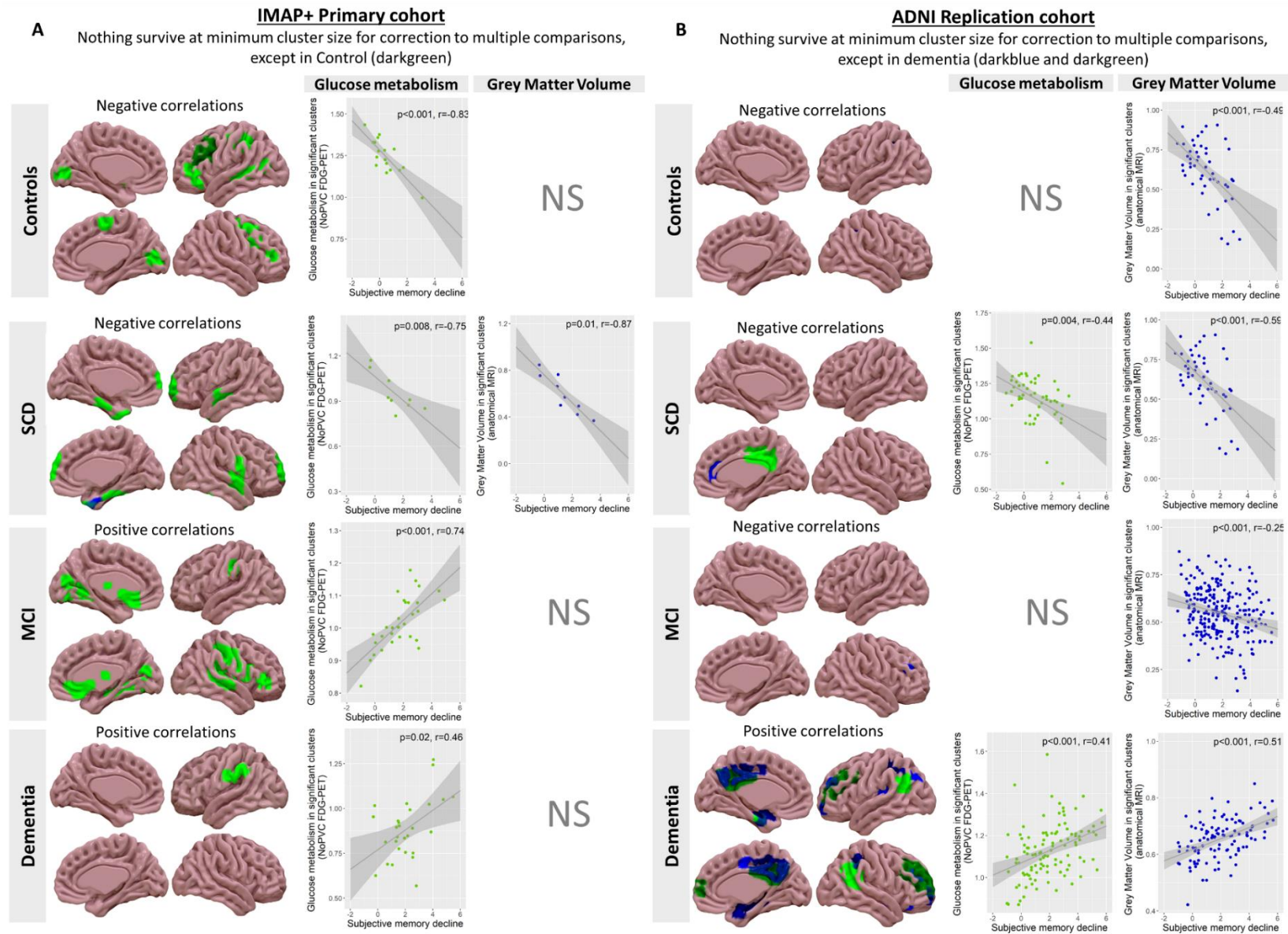


**A2 Negative interaction with memory performances (i.e. wESR)**

**B2 Negative interaction with memory performances (i.e. wRAVLT)**



**Supplementary Fig. 4 Voxelwise relationships between the SMD score and neurodegeneration within each clinical group when only including the amyloid-positive participants.** Brain representations show the results of the voxelwise correlations between the SMD score and either glucose metabolism (green) or grey matter volume (blue) thresholded at  $p < 0.005$  and  $k > 100$  voxels (and when available combined with a cluster-level corrected for multiple comparisons in darkgreen and darkblue respectively); and the graphs on their right side illustrate the corresponding regressions (at  $k > 100$  voxels). All analyses were adjusted for age, sex and education. **A.** Data for the IMAP+ primary cohort. **B.** Data for the ADNI replication cohort. NS = Not significant.

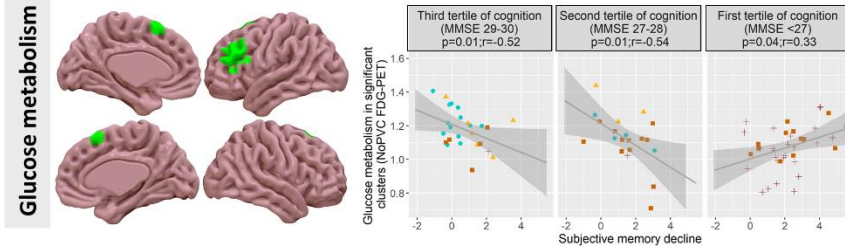


**Supplementary Fig. 5 Negative interactive effect of the level of cognitive/memory impairment on the voxelwise relationships between the SMD score and neurodegeneration when only including amyloid-positive participants.** Brain representations (left panel) show the result of the voxelwise interactions between the SMD and the global cognitive or memory scores (A1/B1. MMSE, A2. wESR or B2 wRAVLT), on either glucose metabolism (green) and grey matter volume (blue) thresholded at  $p < 0.005$  and  $k > 100$  voxels (and when available combined with a cluster-level corrected for multiple comparisons in darkgreen and darkblue respectively); and the graphs (right panel) illustrate the regression in the corresponding brain areas for each tertile of MMSE or ESR/RAVLT score. All analyses were adjusted for age, sex and education. **A.** Data for the IMAP+ primary cohort. **B.** Data for the ADNI replication cohort. NS = Not significant, wESR = w-score of Encoding, Storage and Retrieval, 16 words list delayed recognition subscores; wRAVLT = w-score of Rey Auditory Verbal Learning Test, 15 words list subscores (five first trials).

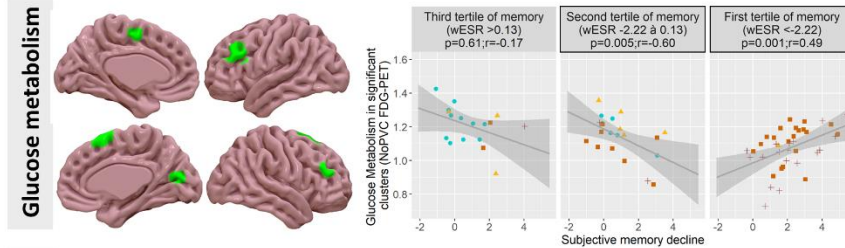
**IMAP+ primary cohort**

Nothing survive at minimum cluster size for correction to multiple comparisons

**A1 Negative interaction with global cognitive performances (i.e. MMSE)**



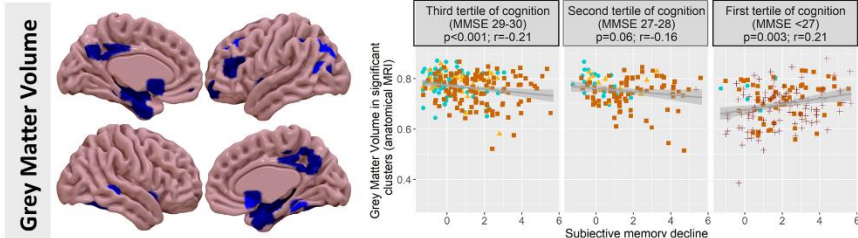
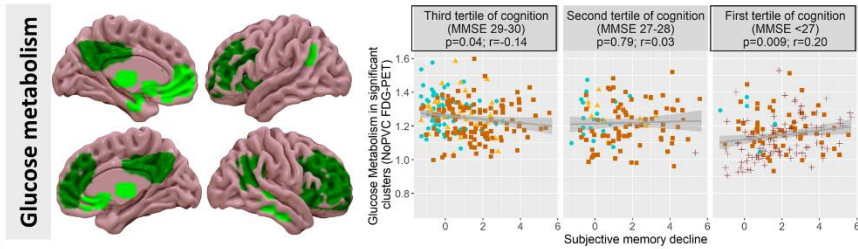
**A2 Negative interaction with memory performances (i.e. wESR)**



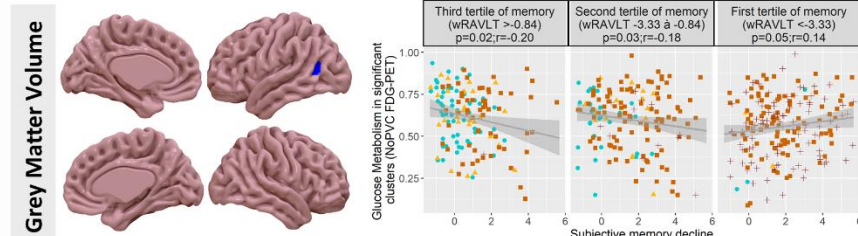
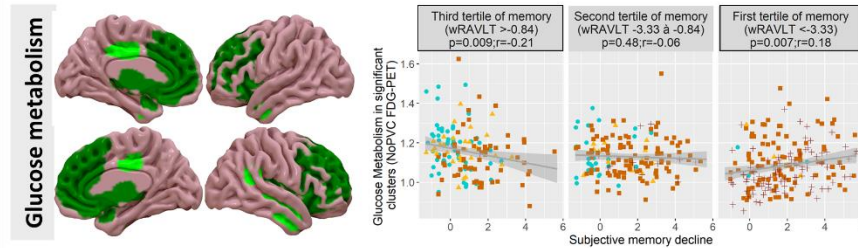
**ADNI replication cohort**

All survive at minimum cluster size for correction to multiple comparisons (darkblue and darkgreen), except with wRAVLT

**B1 Negative interaction with global cognitive performances (i.e. MMSE)**



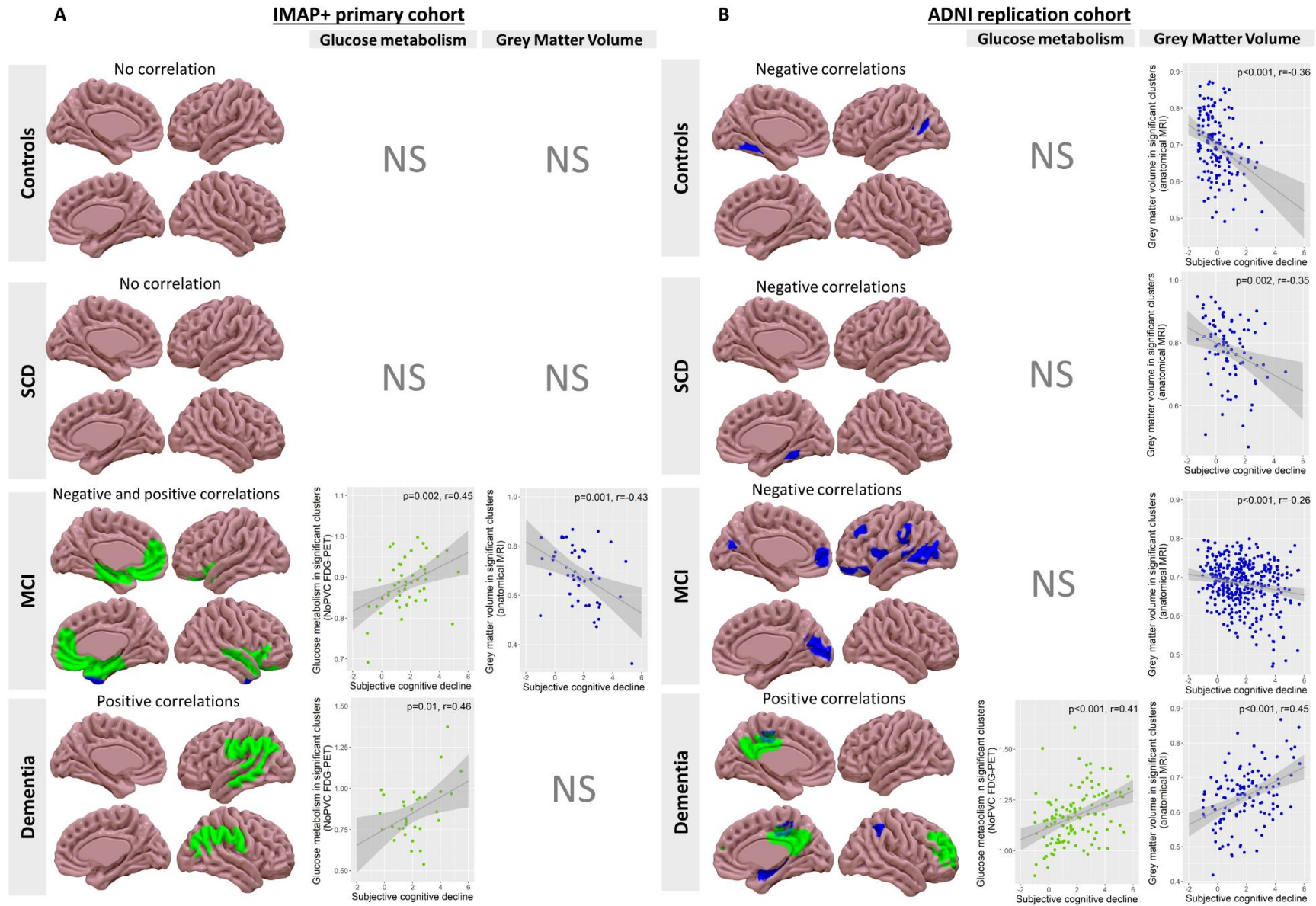
**B2 Negative interaction with memory performances (i.e. wRAVLT)**



Clinical Group: ● Controls ● SCD ● MCI ● Dementia



**Supplementary Fig. 6 Voxelwise relationships between the subjective cognitive (instead of memory) decline score and neurodegeneration within each clinical group.** Brain representations show the results of the voxelwise correlations between the subjective cognitive decline score and either glucose metabolism (green) or grey matter volume (blue) thresholded at  $p < 0.005$  combined with a cluster-level corrected for multiple comparisons; and the graphs on their right side illustrate the corresponding regressions. All analyses were adjusted for age, sex and education. **A.** Data for the IMAP+ primary cohort. **B.** Data for the ADNI replication cohort. NS = Not significant.



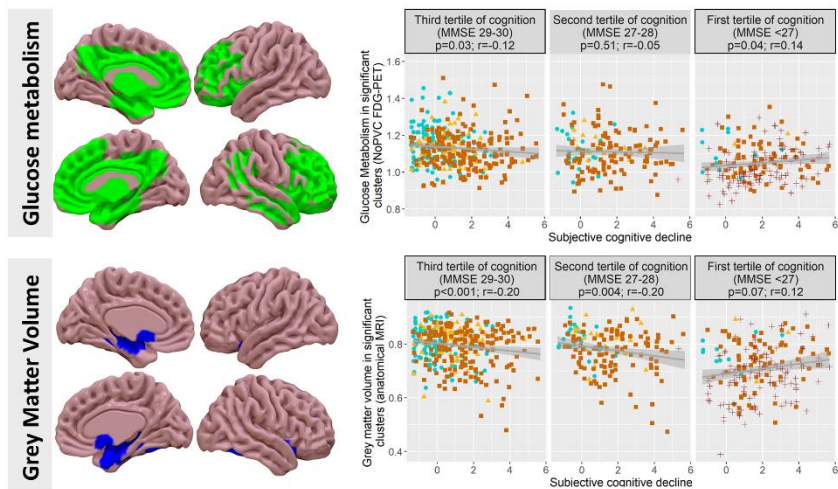
**Supplementary Fig. 7 Negative interactive effect of the level of cognitive/memory impairment on the voxelwise relationships between the subjective cognitive decline score (instead of memory) and neurodegeneration.** Brain representations (left panel) show the result of the voxelwise interactions between the subjective and objective cognitive scores (A1/B1. MMSE, A2. wESR or B2. wRAVLT), on either glucose metabolism (green) and grey matter volume (blue) thresholded at  $p < 0.005$  and cluster-level corrected for multiple comparisons; and the graphs (right panel) illustrate the regression in the corresponding brain areas for each tertile of MMSE or ESR/RAVLT score. All analyses were adjusted for age, sex and education. **A.** Data for the IMAP+ primary cohort. **B.** Data for the ADNI replication cohort. NS = Not significant, wESR = w-score of Encoding, Storage and Retrieval, 16 words list delayed recognition subscores; wRAVLT = w-score of Rey Auditory Verbal Learning Test, 15 words list subscores (five first trials).

**IMAP+ primary cohort**

**ADNI replication cohort**

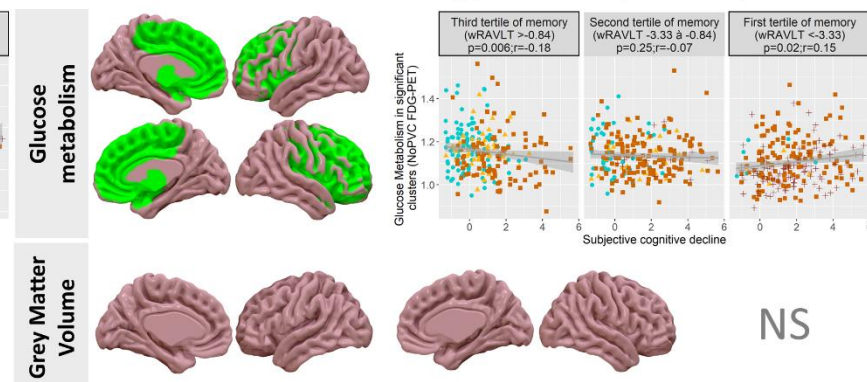
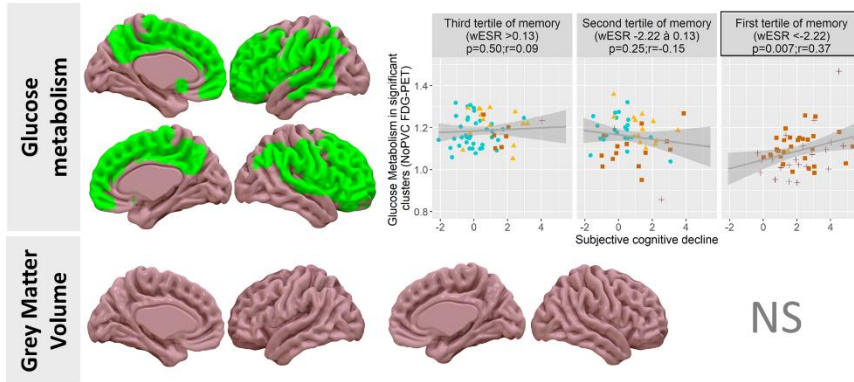
**A1 Negative interaction with global cognitive performances (i.e. MMSE)**

**A2 Negative interaction with global cognitive performances (i.e. MMSE)**



**B1 Interaction with memory performances (i.e. wESR)**

**B2 Interaction with memory performances (i.e. wRAVLT)**



Clinical Group: ● Controls ● SCD ● MCI ● + Dementia



## 5. Etude 3: “Informant-reported subjective memory decline is specifically relevant in non-demented patients: Association with cognitive and brain alterations”

En parallèle de notre seconde étude de thèse qui s’intéressait à la valeur clinique du DCS auto-rapporté au cours du continuum clinique de la MA, nous nous sommes intéressés au DCS hétéro-rapporté. En effet, des études suggèrent que les proches des patients pourraient percevoir des changements cognitifs et/ou fonctionnels récents chez ces derniers. Certaines études révèlent ainsi que le DCS hétéro-rapporté pourrait différencier les groupes cliniques de manière fiable (*Nosheny et al., 2018; Ryu et al., 2020*), et prédire les performances cognitives objectives (*Buckley et al., 2015; Ryan et al., 2019*), le futur déclin cognitif (*Gifford et al., 2015a*) et/ou la conversion vers la démence (*Carr et al., 2000; Numbers et al., 2020*). Ses liens avec les altérations cérébrales du patient restent toutefois peu clairs puisqu’il existe peu d’études à ce sujet (*Roy et al., 2014; Rueda et al., 2015*). L’objectif de cette étude était donc d’obtenir une vue d’ensemble des substrats cognitifs et cérébraux du DCS hétéro-rapporté aux différents stades d’atteinte clinique de la MA, afin de déterminer sa valeur clinique dans le cadre d’une étude multimodale.

Dans ce but, des groupes similaires à ceux de l’étude 2 ont été constitués. 32/157 sujets âgés contrôles, ainsi que 25/84 patients SCD, 35/369 patients MCI et 18/121 patients MA ont été sélectionnés au sein des cohortes IMAP+ et ADNI ; avec un suivi moyen de 2 ans uniquement pour le protocole IMAP+. Tous les participants inclus dans cette étude possédaient une mesure de déclin mnésique hétéro-rapporté évaluée à l’aide des sous-scores mémoire de la

CDS (*La Joie et al., 2016; McNair and Kahn, 1983*) et de l'ECog (*Farias et al., 2008*), ainsi que des mesures de cognition globale évaluée par le MMSE (*Folstein et al., 1975*), et de neuroimagerie multimodale (i.e., IRM anatomique, TEP-FDG et TEP-Florbetapir). Les participants avaient également des mesures évaluant la mémoire épisodique verbale avec l'ESR (*Eustache et al., 2015*) et le RAVLT (*Moradi et al., 2017*). Dans un premier temps, nous avons effectué des analyses de régressions au sein des quatre groupes du protocole IMAP+ entre le déclin mnésique hétéro-rapporté et les performances cognitives et mnésiques d'une part, et les dépôts amyloïdes corticaux (valeur globale de SUVR et analyses sur cerveau entier) d'autre part. Ces analyses ont ensuite été répliquées avec les données du protocole ADNI, et étendues aux mesures de neurodégénérescence (volume de substance grise et de métabolisme du glucose cérébral au repos) dans des régions sensibles à la MA (*Besson et al., 2015*). Dans un second temps, des modèles linéaires à effet mixte (LME) ont été lancés afin de déterminer si le niveau de déclin mnésique hétéro-rapporté (à l'inclusion et dans le temps) était associé à l'évolution dans le temps des performances cognitives et des dépôts amyloïdes corticaux au sein des différents stades d'atteintes cliniques (spécifique d'IMAP+).

Dans le protocole IMAP+, les résultats indiquent que le déclin mnésique hétéro-rapporté augmente d'un groupe clinique à l'autre et qu'il est associé négativement aux performances cognitives et mnésiques chez les patients SCD et MCI, mais pas chez les sujets âgés contrôles et les patients MA. Ce déclin mnésique est également associé positivement aux dépôts amyloïdes corticaux uniquement chez les patients MCI. Les résultats obtenus chez les patients MCI sont retrouvés dans la cohorte ADNI, et étendus à la neurodégénérescence avec des associations négatives avec le volume de substance grise et le métabolisme du glucose

cérébral dans des régions sensibles à la MA (i.e., lobe temporal médian et cortex cingulaire postérieur/précuneus respectivement). Les analyses longitudinales révèlent, elles, une augmentation dans le temps du déclin mnésique hétéro-rapporté et une diminution des performances cognitives globales chez les patients MCI ; ainsi qu'une association positive entre l'augmentation de ce déclin mnésique hétéro-rapporté et la diminution des performances cognitives globales et/ou mnésiques dans le temps chez les patients SCD et MCI. Le déclin mnésique hétéro-rapporté ne prédit pas le déclin cognitif objectif, mais prédit l'augmentation des dépôts amyloïdes corticaux uniquement chez les patients SCD.

Ces résultats indiquent que le déclin mnésique rapporté par le proche est associé aux performances cognitives et au déclin cognitif spécifiquement chez les patients SCD et MCI, ce qui avait été mis en évidence lors de précédentes études (*Buckley et al., 2015; Gifford et al., 2015a; Numbers et al., 2020*). De plus, il existe un lien significatif entre la présence d'un haut niveau de déclin mnésique rapporté par un proche et la pathologie amyloïde ; et ce, spécifiquement chez les patients MCI. Les résultats obtenus chez ces patients sont d'autant plus forts qu'ils sont les seuls à résister aux corrections pour les comparaisons multiples et à avoir été répliqués dans une cohorte indépendante (i.e., ADNI). De manière intéressante, à ce stade, ce déclin mnésique pourrait également refléter la présence d'une plus forte neurodégénérescence dans des régions typiques de la MA. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que la mesure de déclin mnésique hétéro-rapporté est particulièrement pertinente à prendre en compte chez les patients MCI où elle pourrait être utile pour dépister les patients les plus à risque de développer la MA lors des essais cliniques. Cette mesure pourrait



également être utile pour détecter les patients SCD les plus à risque de déclin cognitif ou d'être dans le continuum biologique de la MA.

Cette étude a fait l'objet d'une communication orale en 2021 dans le cadre de la session scientifique du SCD *Professional Interest Area*, et elle a également fait l'objet d'une communication affichée lors d'un congrès international la même année (*Alzheimer's Association International Conference*). L'article correspondant est actuellement en préparation et sera soumis dans les prochaines semaines.

## **Higher informant-reported subjective memory decline is specifically related to greater brain amyloid deposition in mild cognitive impairment patients**

Elizabeth Kuhn<sup>1</sup>, Audrey Perrotin<sup>1</sup>, Edelweiss Tournon<sup>1</sup>, Sophie Dautricourt<sup>1</sup>, Matthieu Vanhoutte<sup>1</sup>, Denis Vivien<sup>1,2</sup>, Vincent De La Sayette<sup>3</sup>, Renaud La Joie<sup>4</sup>, Gaël Chételat<sup>1</sup> for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative\*

<sup>1</sup> Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France.

<sup>2</sup> Département de Recherche Clinique, CHU Caen-Normandie, 14000 Caen, France.

<sup>3</sup> Service de Neurologie, CHU de Caen, 14000 Caen, France.

<sup>4</sup> Memory and Aging Center, Department of Neurology, Weill Institute for Neurosciences, University of California, San Francisco, San Francisco.

\*Part of data used in preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database ([adni.loni.usc.edu](http://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: [http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how\\_to\\_apply/ADNI\\_Acknowledgement\\_List.pdf](http://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNI_Acknowledgement_List.pdf)

**Corresponding author:**

Dr Gaël Chételat ([chetelat@cyceron.fr](mailto:chetelat@cyceron.fr))

Centre Cyceron, Campus Jules Horowitz, Boulevard Henri Becquerel, BP 5229

14074 Caen Cedex 5; France

**Declarations of interest:** None.

**Key points**

- **Question:** How does the informant-reported subjective memory decline relate to neuroimaging markers and objective cognitive performances across the Alzheimer's disease clinical continuum?
- **Findings:** Higher informant-reported subjective memory decline strongly correlated to amyloid deposition specifically in mild cognitive impairment patients in two independent cohorts. It was also associated with greater objective cognitive deficits in patients with subjective or mild objective cognitive impairment, but not in controls or dementia patients.
- **Meaning:** Beyond the self-report, the informant-reported subjective memory decline provides clinically relevant information, especially at the mild cognitive impairment stage where it is strongly linked to the patients' brain amyloid load.

**Abstract:**

**Importance:** The clinical relevance of the informant-reported subjective memory decline (i.e., informant-report) has been highlighted in recent studies showing a relationship with Alzheimer's disease biomarkers or objective cognitive performances.

**Objective:** To obtain a better understanding of the clinical relevance of the informant-report throughout the Alzheimer's disease clinical continuum, by assessing its specific relationships with amyloid deposition, cognition and neurodegeneration.

**Design, and Setting:** We used data from the primary cohort 'Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce' (IMAP+) acquired between 2008 and 2019 at the Cyceron center (Caen, France); and from the replication cohort Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) accessed on October 18, 2018, for scans performed from 2010 to 2014.

**Participants:** 110 IMAP+ and 731 ADNI participants, including cognitively unimpaired elderly (controls), and patients with subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's-type dementia, underwent multimodal neuroimaging and neuropsychological assessments. Follow-up data of IMAP+ participants over up to 36 months were also used for longitudinal analyses.

**Main outcomes and Measures:** The informant-report was measured with the Cognitive Difficulties Scale (IMAP+) and Everyday Cognition (ADNI). General linear models were used to assess the associations between the informant-report and amyloid deposition, cognitive performances, and neurodegeneration (atrophy and hypometabolism) in AD-signature areas. The links between the informant-report (at baseline and over time), and cognitive or amyloid changes over time were also assessed in IMAP+ with linear mixed-effects models.

**Results:** In IMAP+, higher informant-report was strongly associated with greater amyloid deposition specifically in mild cognitive impairment patients. It was also associated with lower global cognition and/or memory in patients with subjective or mild cognitive impairment. Findings in mild cognitive impairment patients were replicated in ADNI, and extended to AD-type neurodegeneration. Longitudinal analyses in IMAP+ also showed that changes in informant-report related to cognitive changes over time in patients with subjective or mild cognitive impairment, and that higher baseline informant-report predicted increased global amyloid load over time in subjective cognitive decline patients.

**Conclusion and relevance:** The informant-report is particularly relevant in mild cognitive impairment patients where it strongly relates to higher amyloid deposition, indicative of MCI due to Alzheimer's Disease.

## 1. Introduction

Subjective cognitive decline refers to the perception of worsening cognitive abilities relative to a prior level of performances and can be reported by the individual himself (self-report) and/or by a close relative (informant-report).<sup>1</sup> The interest of the self-report for clinical practice and research is now well documented.<sup>1,2</sup> Research on the informant-report is more recent but promising; some studies highlight the clinical interest of the informant-report that might even might exceed that of the self-report in certain circumstances,<sup>3-5</sup> but findings remain discrepant. Thus, several studies showed that higher informant-report was linked to greater cognitive deficits and cognitive or clinical decline in cognitively unimpaired elderly (CU)<sup>5-9</sup> and patients with mild cognitive impairment (MCI)<sup>5,9-11</sup> or Alzheimer's-type dementia (AD-dementia)<sup>11</sup>; while other studies found no link between the informant report and the risk of cognitive or clinical decline in various settings.<sup>6,10,12</sup> Part of this discrepancy might reflect the fact that the informant-report clinical relevance varies according to the clinical group, as shown for the self-report measure.<sup>13</sup> Studies are sparse regarding the association between the informant-report and AD biomarkers; overall they reported a link between higher informant-report and higher A $\beta$ 42, lower p-tau/t-tau CSF levels,<sup>4,14,15</sup> higher global amyloid load<sup>4</sup> and parietal tau deposition,<sup>16</sup> and lower hippocampal volume<sup>4,17</sup> and temporo-parietal glucose metabolism.<sup>18,19</sup> However, the settings in which these associations were found varied greatly from one study to another, as most studies assessed only one clinical group or a mixed population merging several clinical groups. Only two studies assessed this link in several groups separately, but none of them included patients with isolated subjective cognitive decline (SCD).<sup>4,19</sup>

We proposed to assess the links between the informant-report and AD-related markers/measures within each clinical group of the AD clinical continuum to unravel its relative clinical relevance. Our main objective was to determine the association, at baseline, between the informant-report and amyloid deposition, as well as cognition, in two independent cohorts (the IMAP+ primary and the ADNI replication cohorts). Our secondary objectives were i) to assess the links with neurodegeneration imaging markers at baseline; ii) to test these associations over time, i.e. between changes in informant-report and changes in amyloid and cognition; and iii) to assess the specificity of these links with the informant-report by replicating all analyses correcting for the self-report.

## 2. Methods

### 2.1. Study setting

This study followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guideline. Data were obtained from the observational *Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce* (IMAP+) study. IMAP+ participants have been evaluated at a single center (Cyceron center, Caen, France), scanned on the same magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) cameras, and followed up every 18 months, over 36 months. Scans used in the current study were performed from January 24, 2008, to March 22, 2019. For replication and validation, the *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) was used as an independent multicenter cohort with a larger sample size and participants included from more than 50 sites throughout the United States and Canada (<http://www.adni-info.org>). For the present study, data accessed from the ADNI database on October 18, 2018 (ADNI2, ADNIGO and ADNI3 phases)

was used, with scans performed from June 17, 2010, to May 19, 2014 (<http://adni.loni.usc.edu>). Analyses were conducted from June 6, 2019 to April 30, 2021. All study participants gave written informed consent after a complete description of the study. IMAP+ study was approved by the local ethics committee (CPP Nord-Ouest III) and registered at <http://clinicaltrials.gov> (nb. NTC01638949). ADNI study was approved by the institutional review boards of all the participating institutions.

## **2.2. Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce (IMAP+)**

### **2.2.1. Participants**

IMAP+ was the primary cohort used for this study and consisted of CU participants (controls; N=32), and patients with SCD (N=25), MCI (N=35) and AD dementia (N=18). The informant-reported subjective memory decline (I-SMD), Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>20</sup> and structural MRI, fluorine 18-labeled Fluorodeoxyglucose (FDG), and Florbetapir-PET, were available at baseline in all 110 participants. Sixty-seven participants had a 18-month follow-up, and 36 participants had a 36-month follow-up with I-SMD measurement obtained from the same relatives. IMAP+ inclusion and exclusion criteria have been described elsewhere.<sup>21-23</sup> Briefly, participants were all aged between 51-88 years, had at least 7 years of education, and had no clinically significant psychiatric (including alcohol or drug abuse) or neurologic disease other than AD. The participants inclusion and group classification were based on a clinical interview and a standardized neuropsychological assessment according to internationally agreed criteria for SCD,<sup>1</sup> MCI<sup>24</sup> and probable AD,<sup>25</sup> but did not rely on neuroimaging biomarkers.



### **2.2.2. Cognitive and Behavioral Assessment**

The detailed neuropsychological evaluation encompassed subjective cognitive decline using the Cognitive Difficulties Scale (CDS, 39 items on a 5-point scale, total possible range: 0-156)<sup>26</sup> completed by the participants and his/her close relative. The CDS rates how often participants experience particular cognitive difficulties in everyday life; higher scores indicate higher subjective cognitive difficulties/decline. Because subjective memory decline is more likely to be associated with AD than subjective decline in other domains of cognition,<sup>1,27,28</sup> a weighted memory score derived from the CDS was used in all analyses (12 items, total possible range: 0-26.38); as defined in a previous publication based on a factorial analysis.<sup>29</sup>

Global cognitive functioning was evaluated using the MMSE (total possible range: 0-30).<sup>20</sup> Verbal episodic memory was assessed using the Encoding, Storage and Retrieval free recall measure (ESR, total possible range: 0-16).<sup>30</sup> Higher scores indicate better performances for all tests.

In the current study, we used the CDS, MMSE and ESR scores collected at baseline in all participants (main objective), but also the follow-up data collected 18-month and/or 36-month after baseline in a subsample of participants for longitudinal analyses (secondary objectives).

### **2.2.3. Neuroimaging Examinations**

All participants underwent a Florbetapir-PET scan with a 20-minute late acquisition (beginning 50-minute after injection) that reflected amyloid deposition, together with a high-resolution T1-weighted anatomical imaging to measure grey matter (GM) volume and a FDG-PET scan to measure brain glucose metabolism. All participants were scanned at Cyceron center (Caen,

France) on the same PET (Discovery RX VCT 64 PET-CT; General Electric Healthcare) and MRI (Philips Achieva 3.0T) scanners. The detailed acquisition and preprocessing procedures<sup>31,32</sup> are available in **eMethods 1 in the Supplement 1**. Briefly, MRI images were segmented and normalized to the Montreal Neurological Institute space, PET images were preprocessed using MRI for co-registration and normalization, a standardized uptake value ratios (SUVr) were calculated using a neocortex mask on Florbetapir-PET images, and Florbetapir- and FDG-PET images were both corrected for partial volume effects (PVE) using the 3-compartmental voxelwise Müller-Gärtner method<sup>33</sup> and used for voxelwise statistical analyses.

In the current study, we used neuroimaging data acquired at baseline in all participants (main objective). We also used the follow-up data collected 18-month and/or 36-month after baseline in a subsample of participants for longitudinal analyses on the global Florbetapir SUVr only (secondary objectives).

### **2.3. Replication**

The ADNI data have been used as a replication cohort and included controls (N=157), SCD (N=84), MCI (N=369) and AD dementia (N=121) patients using cross-sectional I-SMD (8 memory items of Everyday Cognition Questionnaire - Ecog)<sup>34</sup>, cognitive testing (assessing global cognition, MMSE<sup>20</sup>, and immediate recall verbal episodic memory, Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT<sup>35</sup>), and multimodal neuroimaging (structural MRI, FDG- and Florbetapir-PET; and global Florbetapir SUVr), within 90 days around the MRI date. Replication cohort description can be found in **eMethods 2 in the Supplement 1**. In the current study, only baseline data were used to replicate the main objective analyses.

## 2.4. Statistical analyses

To aid comparability between scores and cohorts, I-SMD, objective cognitive or memory raw scores, and global Florbetapir SUVR described above were transformed into w-scores; i.e., age-, sex- and education-adjusted z-scores relative to controls at baseline.<sup>36,37</sup>

Baseline differences in demographic, clinical and cognitive features across clinical groups were analyzed using analysis of variance (ANOVA) with post hoc Tukey-tests for continuous variables, and  $\chi^2$  tests for categorical variables.

Baseline associations between I-SMD and amyloid deposition (global SUVR and voxelwise) and cognition (global and memory) were determined by general linear models within each clinical group; and analyses were replicated within the ADNI cohort (main objective).

To respond to our secondary objectives, the same model was used to assess the links with voxelwise neurodegeneration (GM volume and glucose metabolism) in AD-signature areas as previously defined<sup>32</sup> (i.e. inclusive masks corresponding to areas of greatest neurodegeneration in AD), within each clinical group from both cohorts.

Moreover, linear mixed-effects models were used to analyze longitudinal data modeling the participant as a random effect, to assess i) the links between changes over time in I-SMD (independent variable) and changes in global amyloid load and cognition, and ii) the links between baseline I-SMD (independent variable) and changes over time in global amyloid load and cognition. Models included all main effects, as well as their interactions with time (in months after the baseline visit). Finally, iii) all analyses were repeated with the self-SMD as a covariate to control for its potential influence and show the links with the I-SMD that are independent from the self-reported subjective memory decline.

All analyses were performed with R 4.0.3 (R Foundation; <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/old/4.0.3/>) and Statistical Parametric Mapping software (SPM12; Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology).  $P < .05$  was considered statistically significant after applying a false discovery rate-correction (FDR) for multiple comparisons, and voxelwise analyses were carried out with a full factorial design and an uncorrected cluster-level threshold of  $p < .001$  combined with a minimum cluster size determined by Monte-Carlo simulation using the Cluster-Sim program to achieve a statistical significance corrected for multiple comparisons of  $p < .05$ . Voxelwise neuroimaging analyses were adjusted for age, sex and education.

### 3. Results

#### 3.1. Participants' characteristics

Participants' characteristics, including demographic and behavioral variables, neuropsychological and subjective decline scores, as well as corresponding baseline between-group differences are provided in **Table 1**. The four clinical groups did not differ in sex, education, but differed in age where SCD patients were younger than controls and MCI patients. AD dementia and MCI patients had significantly higher proportion of participants carrying APOE4, higher global amyloid load and lower cognitive scores (i.e., MMSE and ESR free recall) than controls and SCD patients, with MCI being intermediate between SCD and AD dementia patients except for APOE4 status. I-SMD significantly increased from one clinical stage to another, except between SCD and MCI patients, whereas the self-SMD was higher in all patient groups compared to controls, and did not differ between patient groups.

### 3.2. Links between I-SMD, amyloid deposition and cognition at baseline

#### 3.2.1. Association with amyloid deposition and cognition in the IMAP+ primary cohort

Results of general linear models exploring the association between I-SMD and amyloid deposition are presented in [Figure 1](#) and detailed in [eTables 1 and 2 in the Supplement 1](#). A significant association was found only in MCI patients, with higher I-SMD being associated with higher global amyloid load ( $p_{FDR}=.04$ ) and with Florbetapir-PET in extended brain areas including frontal, medial parietal, and lateral temporo-parietal areas.

Results of general linear models exploring the association between I-SMD and cognition are presented in [Figure 2](#) and detailed in [eTable 1 in the Supplement 1](#). In SCD patients, higher I-SMD was associated with lower global cognition w-scores. In MCI patients, higher I-SMD was associated with lower memory w-scores, and tended to be associated with lower global cognition w-scores. None of these associations survived FDR correction for multiple comparisons (all  $p_{FDR}=.16$ ), and no associations were found in other clinical groups.

#### 3.2.2. Association with amyloid deposition and cognition in the ADNI replication cohort

ADNI participants' characteristics and supplementary results are provided in [Figure 3](#) and in [eTables 3-5 in the Supplement 1](#). Substrates of I-SMD resembled those found in IMAP+, including the strong association with global amyloid load in MCI patients only (estimate 0.41, SE 0.08, t value 4.88,  $p_{unadjusted}<.001$ , and  $p_{FDR}<.001$ ), and the voxelwise correlations including the same brain regions and extending to almost the entire cortex ([Figure 3](#)). An association with the memory w-score (estimate -0.40, SE 0.09, t value -4.23,  $p_{unadjusted}<.001$  and

$p_{FDR} < .001$ ), and as a trend for the global cognition w-score (estimate -0.13, SE 0.07, t value -1.81,  $p_{unadjusted} = .07$  and  $p_{FDR} = .28$ ), was found in MCI patients only.

### 3.3. Links between I-SMD and neurodegeneration at baseline

In IMAP+, no associations were found with GM volume or glucose metabolism in any clinical group (**eTable 2 in the Supplement 1**). In ADNI, higher I-SMD was related to lower GM volume and glucose metabolism in AD-signature areas (i.e., the medial temporal lobe; and the temporo-parietal and precuneus/posterior cingulate cortex, respectively) in MCI patients only (**Figure 3** and **eTable 5 in the Supplement 1**).

### 3.4. Relationships between changes over time from the IMAP+ longitudinal data

#### 3.4.1. Changes over time in I-SMD, cognition and global amyloid load

A decrease over time in the global cognition w-score (estimate -0.06, SE 0.02, t value -3.63,  $p_{unadjusted} = .001$ , and  $p_{FDR} = .008$ ) and an increase over time in the I-SMD w-score (estimate 0.02, SE 0.007, t value 3.72,  $p_{unadjusted} = .001$ , and  $p_{FDR} = .008$ ) were found in MCI patients; surviving FDR correction. No other significant changes over time were found (**eTable 6 in the Supplement 1**).

#### 3.4.2. Correlation between changes in I-SMD and amyloid or cognitive changes

Increased I-SMD over time was associated with decreased global cognition w-scores (estimate -0.36, SE 0.14, t value -2.52,  $p_{unadjusted} = .02$ , and  $p_{FDR} = .06$ ) in SCD patients, and with decreased global cognition (estimate -0.74, SE 0.26, t value -2.88,  $p_{unadjusted} = .005$ , and  $p_{FDR} = .04$ ) and memory (estimate -0.26, SE 0.10, t value -2.79,  $p_{unadjusted} = .007$ , and  $p_{FDR} = .04$ ) w-scores in MCI

patients. No other significant associations were found, and results in MCI patients were the only associations surviving FDR correction (**eTable 7 in the Supplement 1**).

### **3.4.3. Links between baseline I-SMD and amyloid or cognitive changes over time**

Higher baseline I-SMD was associated with increased global amyloid load over time in SCD patients (estimate -0.008, SE 0.003, t value 2.69,  $p_{\text{unadjusted}}=.02$ , and  $p_{\text{FDR}}=.22$ ), but not surviving FDR correction. No other significant associations were found (**eTable 8 in the Supplement 1**).

### **3.5. Correcting for self-reported subjective memory decline**

Results of models exploring the association between baseline I-SMD and multimodal AD biomarkers or cognition, independently of the effect of the self-SMD measure, are detailed in **eFigure 1** and **eTable 9 in the Supplement 1**. The same associations were recovered, except for the association in IMAP+ between baseline I-SMD and baseline global cognition (estimate -0.15, SE 0.10, t value -1.44,  $p_{\text{unadjusted}}=.16$ ) or memory w-scores (estimate -0.37, SE 0.27, t value -1.35,  $p_{\text{unadjusted}}=.19$ ). Only the links with global amyloid load and memory w-scores in ADNI MCI patients survived the FDR correction; and all voxelwise findings were recovered at the same threshold.

## **4. Discussion**

The main goal of the present study was to determine the clinical value of the informant-reported subjective memory decline (i.e., I-SMD) by providing a comprehensive overview of its association with brain and cognitive alterations from normal cognition to AD dementia stages. Our results showed that, beyond the self-SMD, I-SMD appeared particularly relevant

in MCI patients where it was strongly associated with amyloid deposition, and slightly with cognition and neurodegeneration. I-SMD could also be relevant in SCD patients where it was slightly associated with global cognitive performances and decline, and predictive of increased global amyloid load over time in IMAP+ only.

The higher level of I-SMD across the AD clinical continuum contrasts with the similar level of self-SMD between SCD, MCI and AD dementia patients. This result is consistent with previous studies showing that I-SMD measure was better than the self-report one to differentiate between diagnostic groups, as shown through group comparisons<sup>3,9,38-40</sup> or sensitivity/specificity analyses.<sup>4,41</sup> This might reflect the fact that as the disease progresses, patients are less aware of their cognitive deficits due to increasing levels of anosognosia, leading to unreliable self-report. In contrast, the I-SMD measure seems to be more closely linked to the increasing level of the patient's cognitive impairment.

The current study also reveals a strong association between the I-SMD and amyloid deposition in MCI patients only. This finding is consistent with a previous study showing a correlation between higher I-SMD measure and higher global amyloid load in late-MCI patients.<sup>4</sup> Beyond, our findings show (i) the specificity of this association as it was not found in other clinical groups (i.e., CU, SCD and AD dementia patients) and persisted when controlling for the self-reported subjective memory decline, (ii) the topography of the links with the voxelwise correlations, and (iii) the strength and reliability of this result as it was found in two independent samples and survived the FDR correction. Interestingly and consistently with previous studies,<sup>4,17,19</sup> this association in MCI patients extended to lower GM volume (i.e., medial temporal lobe) and glucose metabolism (i.e., precuneus/posterior cingulate cortex and



angular gyrus) in ADNI; and was also found in IMAP+ at a more permissive threshold (see **eFigure 2 in the Supplement 1**). The report by a close relative thus appears to be particularly meaningful at the MCI stage where a higher score is indicative of greater amyloid deposition and AD-like neurodegeneration.

Our findings also highlight a link between the I-SMD and cognition in MCI patients from both cohorts, and in SCD patients in IMAP+. These findings were recovered longitudinally in IMAP+ – with links between increase I-SMD over time and cognitive decline – in the same two clinical groups. Those findings are in line with previous studies showing that higher I-SMD measure was associated with poorer global cognitive/memory performances and faster rate of cognitive/memory decline in SCD patients,<sup>7,8,11</sup> and in MCI patients.<sup>5,9-11,42,43</sup> Note that data in ADNI for SCD patients should be considered with caution given the criteria for SCD specifying that “the informant should not equate the expressed concern with progressive memory impairment”. This is likely to explain the lack of result in ADNI SCD patients, together with the fact that they were recruited from the community and not from a memory clinic as in IMAP+.

Finally, complementary longitudinal analyses showed that baseline I-SMD was not predictive of further cognitive decline over a 2-year follow-up in any clinical group; while it predicted a 2-year increase in global amyloid load in IMAP+ SCD patients. Although weak (not surviving FDR correction), this relationship suggests that patients combining a significant concern about their memory (i.e., SCD patients) and a high I-SMD level could be at higher risk of increased subsequent amyloid pathology.

To our knowledge, this is one of the most comprehensive study to date examining informant-reported subjective memory decline in comparison to multiple objective cognitive and

biological disease markers in samples of well-characterized individuals from normal cognition to AD dementia, and within two independent cohorts with complementary strengths. This multimodal assessment allowed us to get a better understanding of the I-SMD differential clinical relevance depending on the clinical stage. However, our findings may not be generalized to all MCI subtypes as patients were selected based upon their memory impairment in both cohorts. Additionally, potential confounds such as the nature of the relation between the informant and the patient and the informant's psychological burden<sup>44</sup> will have to be further investigated in future studies. Finally, further longitudinal analyses through longer follow-up periods and with larger samples, and studies assessing the link with tau biomarkers as well, are needed.

Taken together, the I-SMD seems particularly relevant clinically in MCI patients where a higher score strongly correlates to higher amyloid deposition, worse cognition and greater AD-like neurodegeneration. It might be useful to screen MCI patients with increased AD likelihood in clinical trials. It could also be helpful in SCD patients to screen those with higher AD risk, as higher I-SMD correlates to worse cognition and predicts increased global amyloid load over time.

## 5. Acknowledgements

The authors thank A. Abbas, C. André, T. Anquetil, E. Arenaza-Urquijo, L. Barre, JC. Baron, A. Bejanin, L. Chauveau, A. Chocat, A. Cognet, J. Dayan, R. De Flores, M. Delarue, N. Delcroix, B. Desgranges, S. Egret, F. Eustache, M. Fouquet, M. Gaubert, J. Gonneaud, D. Guilloteau, T. Köbe, B. Landeau, M. Leblond, A. Manrique, F. Mezenge, K. Mevel, J. Mutlu, V. Ourry, G.

Poisnel, A. Pélerin, A. Quillard, G. Rauchs, C. Schupp, S. Sherif, C. Tomadesso, F. Viader, N. Villain, , and the Cyceron staff members for their help with the data acquisition and the patients and healthy volunteers who were included in this study.

## 6. Fundings

The study was supported by Fondation Plan Alzheimer (Alzheimer Plan 2008–2012), Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRCN 2011-A01493-38 and PHRCN 2012 12-006-0347), Agence Nationale de la Recherche (LONGVIE 2007), Région Basse-Normandie, Association France Alzheimer et maladies apparentées AAP 2013, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the University of Caen Normandy, and the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant 667696). The funding sources were not involved in the study design, data acquisition, data analysis, or article writing.

Data collection and sharing for this project was funded by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) (National Institutes of Health Grant U01 AG024904) and DOD ADNI (Department of Defense award number W81XWH-12-2-0012). ADNI is funded by the National Institute on Aging, the National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, and through generous contributions from the following: AbbVie, Alzheimer's Association; Alzheimer's Drug Discovery Foundation; Araclon Biotech; BioClinica, Inc.; Biogen; Bristol-Myers Squibb Company; CereSpir, Inc.; Cogstate; Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd and its affiliated company Genentech, Inc.; Fujirebio; GE Healthcare; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer Immunotherapy Research & Development, LLC.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC.;

Lumosity; Lundbeck; Merck & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; NeuroRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal Imaging; Servier; Takeda Pharmaceutical Company; and Transition Therapeutics. The Canadian Institutes of Health Research is providing funds to support ADNI clinical sites in Canada. Private sector contributions are facilitated by the Foundation for the National Institutes of Health ([www.fnih.org](http://www.fnih.org)). The grantee organization is the Northern California Institute for Research and Education, and the study is coordinated by the Alzheimer's Therapeutic Research Institute at the University of Southern California. ADNI data are disseminated by the Laboratory for Neuro Imaging at the University of Southern California

## 7. References

1. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2014/11// 2014;10(6):844-852. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
2. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*. 2020/03// 2020;19(3):271-278. doi:10.1016/S1474-4422(19)30368-0
3. Ryu SY, Kim A, Kim S, et al. Self- and informant-reported cognitive functioning and awareness in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and very mild Alzheimer disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020//01/ 2020;35(1):91-98. doi:10.1002/gps.5224
4. Rueda AD, Lau KM, Saito N, et al. Self-rated and informant-rated everyday function in comparison to objective markers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2015/09// 2015;11(9):1080-1089. doi:10.1016/j.jalz.2014.09.002

5. Gifford KA, Liu D, Lu Z, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2014/05// 2014;10(3):319-327. doi:10.1016/j.jalz.2013.02.007
6. Gifford KA, Liu D, Carmona H, et al. Inclusion of an informant yields strong associations between cognitive complaint and longitudinal cognitive outcomes in non-demented elders. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015 2015;43(1):121-132. doi:10.3233/JAD-131925
7. Caselli RJ, Chen K, Locke DEC, et al. Subjective cognitive decline: self and informant comparisons. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2014/01// 2014;10(1):93-98. doi:10.1016/j.jalz.2013.01.003
8. Chipi E, Montanucci C, Eusebi P, et al. The Italian version of Cognitive Function Instrument (CFI) for tracking changes in healthy elderly: results at 1-year follow-up. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2019/10// 2019;40(10):2147-2153. doi:10.1007/s10072-019-03960-x
9. Nosheny RL, Jin C, Neuhaus J, et al. Study partner-reported decline identifies cognitive decline and dementia risk. *Ann Clin Transl Neurol*. 12 2019;6(12):2448-2459. doi:10.1002/acn3.50938
10. Buelow MT, Tremont G, Frakey LL, Grace J, Ott BR. Utility of the cognitive difficulties scale and association with objective test performance. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2014/12// 2014;29(8):755-761. doi:10.1177/1533317514539032
11. Nosheny RL, Camacho MR, Insel PS, et al. Online study partner-reported cognitive decline in the Brain Health Registry. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:565-574. doi:10.1016/j.trci.2018.09.008
12. Vaskivuo L, Hokkanen L, Hänninen T, et al. Self and Informant Memory Reports in FINGER: Associations with Two-Year Cognitive Change. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2019 2019;71(3):785-795. doi:10.3233/JAD-190133
13. Kuhn E, Perrotin A, Tomadesso C, et al. Subjective cognitive decline: opposite links to neurodegeneration across the Alzheimer's continuum. *Brain Communications*. 2021;3(3)doi:10.1093/braincomms/fcab199

14. Valech N, Mollica MA, Olives J, et al. Informants' Perception of Subjective Cognitive Decline Helps to Discriminate Preclinical Alzheimer's Disease from Normal Aging. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2015/09/24/ 2015;48 Suppl 1:S87-98. doi:10.3233/JAD-150117
15. Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, et al. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology*. 09 2020;95(9):e1134-e1143. doi:10.1212/WNL.0000000000010142
16. Swinford CG, Risacher SL, Charil A, Schwarz AJ, Saykin AJ. Memory concerns in the early Alzheimer's disease prodrome: Regional association with tau deposition. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 2018 2018;10:322-331. doi:10.1016/j.dadm.2018.03.001
17. Fyock CA, Hampstead BM. Comparing the relationship between subjective memory complaints, objective memory performance, and medial temporal lobe volumes in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2015/06/01/ 2015;1(2):242-248. doi:10.1016/j.dadm.2015.03.002
18. Salmon E, Perani D, Herholz K, et al. Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*. 2006 2006;27(7):588-597. doi:10.1002/hbm.20203
19. Roy K, Pepin LC, Philiossaint M, et al. Regional fluorodeoxyglucose metabolism and instrumental activities of daily living across the Alzheimer's disease spectrum. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(1):291-300. doi:10.3233/JAD-131796
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975/11/01/ 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
21. La Joie R, Perrotin A, Barré L, et al. Region-Specific Hierarchy between Atrophy, Hypometabolism, and  $\beta$ -Amyloid (A $\beta$ ) Load in Alzheimer's Disease Dementia. *Journal of Neuroscience*. 2012/11/14/ 2012;32(46):16265-16273. doi:10.1523/JNEUROSCI.2170-12.2012
22. Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, et al. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's & Dementia*. 2017/05/01/ 2017;13(5):550-560. doi:10.1016/j.jalz.2016.08.011

23. Perrotin A, de Flores R, Lambertson F, et al. Hippocampal Subfield Volumetry and 3D Surface Mapping in Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015/01/01/ 2015;48(s1):S141-S150. doi:10.3233/JAD-150087
24. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Dec 2001;58(12):1985-92. doi:10.1001/archneur.58.12.1985
25. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman 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*. Jul 1984;34(7):939-44. doi:10.1212/wnl.34.7.939
26. McNair D, Kahn R. Self-assessment of cognitive deficits. *Assessment in geriatric psychopharmacology*. 1983;137:143.
27. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 2017/03// 2017;13(3):296-311. doi:10.1016/j.jalz.2016.09.012
28. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014/12// 2014;130(6):439-451. doi:10.1111/acps.12336
29. La Joie R, Perrotin A, Egret S, et al. Qualitative and quantitative assessment of self-reported cognitive difficulties in nondemented elders: Association with medical help seeking, cognitive deficits, and  $\beta$ -amyloid imaging. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2016/12/18/ 2016;5:23-34. doi:10.1016/j.dadm.2016.12.005
30. Eustache F, Laisney M, Lalevée C, et al. Une nouvelle épreuve de mémoire épisodique : l'épreuve ESR-forme réduite (ESR-r), adaptée du paradigme ESR (encodage, stockage, récupération), A new episodic memory task: the short-ESR (s-ESR) task adapted from the Encoding Storage Retrieval paradigm. *Revue de neuropsychologie*. 2015/10/06/ 2015;7(3):217-225. doi:10.1684/nrp.2015.0351
31. La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, et al. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin*. 2013;3:155-62. doi:10.1016/j.nicl.2013.08.007

32. Besson FL, Joie RL, Doeuvre L, et al. Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*. 2015/07/22/ 2015;35(29):10402-10411. doi:10.1523/JNEUROSCI.0150-15.2015
33. Müller-Gärtner HW, Links JM, Prince JL, et al. Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. *J Cereb Blood Flow Metab*. Jul 1992;12(4):571-83. doi:10.1038/jcbfm.1992.81
34. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties. *Neuropsychology*. Jul 2008;22(4):531-44. doi:10.1037/0894-4105.22.4.531
35. Moradi E, Hallikainen I, Hänninen T, Tohka J, Initiative AsDN. Rey's Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2017;13:415-427. doi:10.1016/j.nicl.2016.12.011
36. Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L, et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. *Neurobiology of Aging*. 2003/02//Jan- undefined 2003;24(1):95-103.
37. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. Sep 1997;49(3):786-94. doi:10.1212/wnl.49.3.786
38. Rami L, Mollica MA, García-Sánchez C, et al. The Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q): a validation study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2014 2014;41(2):453-466. doi:10.3233/JAD-132027
39. Slavin MJ, Brodaty H, Kochan NA, et al. Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2010/08// 2010;18(8):701-710.
40. Rahman-Filipiak AM, Giordani B, Heidebrink J, Bhaumik A, Hampstead BM. Self- and Informant-Reported Memory Complaints: Frequency and Severity in Cognitively Intact Individuals and those with Mild Cognitive Impairment and Neurodegenerative Dementias. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2018 2018;65(3):1011. doi:10.3233/JAD-180083



41. Sikkes SA, van den Berg MT, Knol DL, et al. How useful is the IQCODE for discriminating between Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective memory complaints? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30(5):411-6. doi:10.1159/000321697
42. Buckley RF, Saling M, Ellis K, et al. Self and informant memory concerns align in healthy memory complainers and in early stages of mild cognitive impairment but separate with increasing cognitive impairment. *Age and Ageing*. 2015/11// 2015;44(6):1012-1019. doi:10.1093/ageing/afv136
43. Isella V, Villa L, Russo A, Regazzoni R, Ferrarese C, Appollonio IM. Discriminative and predictive power of an informant report in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Feb 2006;77(2):166-71. doi:10.1136/jnnp.2005.069765
44. Jorm AF, Christensen H, Henderson AS, Korten AE, Mackinnon AJ, Scott R. Complaints of cognitive decline in the elderly: a comparison of reports by subjects and informants in a community survey. *Psychological Medicine*. 1994/05// 1994;24(2):365-374. doi:10.1017/s0033291700027343

**Table 1 Demographic and clinical features by diagnostic group**

Characteristic	Controls	SCD	MCI	AD dementia	p value for baseline group differences (F or $\chi$ -squared)	Post hoc Tukey-test, Pairwise comparisons
<b>No. of participants, No.</b>						
Baseline	32	25	35	18		
Follow-up 18 months	18	20	22	7		
Follow-up 36 months	12	12	12	0		
Follow-up duration, mean (sd), y	25.47 (10.02)	25.56 (9.52)	25.47 (9.08)	19.29 (4.50)	.41 (0.97) <sup>b</sup>	
Female sex, No. (%)	16 (50)	10 (40)	12 (34)	5 (28)	.40 (2.92) <sup>a</sup>	
Age, mean (sd), y	70.91 (6.57)	65.88 (6.64)	72.49 (7.5)	68.17 (8.59)	<b>.005 (4.60)<sup>b</sup></b>	SCD < controls (p=.05), MCI (p=.004)
Education, mean (sd), y	12.22 (3.68)	13.52 (3.25)	11.46 (3.86)	11.5 (3.17)	.14 (1.87) <sup>b</sup>	
APOEε4 carrier, No. (%)	7 (22)	4 (17)	16 (46)	12 (67)	<b>.001 (15.48)<sup>a</sup></b>	AD dementia, MCI > controls, SCD (all p<.05 except MCI-controls, p=0.07)
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVr, w-score), mean (sd)</b>						
Baseline	0.99 (0.16)	0.99 (0.15)	1.29 (0.32)	1.52 (0.39)	<b>&lt;.001 (17.88)<sup>c</sup></b>	Controls, SCD < MCI < AD dementia (all p<.02)
Follow-up 18 months	0.94 (0.17)	0.98 (0.16)	1.20 (0.33)	1.29 (0.41)		
Follow-up 36 months	0.82 (0.11)	0.97 (0.17)	1.07 (0.25)			
<b>Global cognition (MMSE), mean (sd)</b>						
Baseline	28.69 (1.20)	28.88 (1.13)	26.71 (2.08)	19.78 (4.81)	<b>&lt;.001 (66.17)<sup>c</sup></b>	Controls, SCD < MCI < AD dementia (all p<.01)
Follow-up 18 months	28.94 (1.26)	28.74 (1.10)	26.00 (3.28)	19.29 (5.35)		
Follow-up 36 months	28.75 (1.14)	28.83 (1.47)	24.08 (3.03)			
<b>Free recall verbal episodic memory (ESR), mean (sd)</b>						
Baseline	7.08 (1.70)	7.00 (1.93)	3.69 (1.49)	1.88 (0.88)	<b>&lt;.001 (47.89)<sup>c</sup></b>	Controls, SCD < MCI < AD dementia (all p<.001)
Follow-up 18 months	6.92 (1.86)	6.55 (2.07)	3.29 (1.74)	2.38 (0.25)		
Follow-up 36 months	7.08 (2.11)	6.75 (2.35)	3.70 (1.90)			

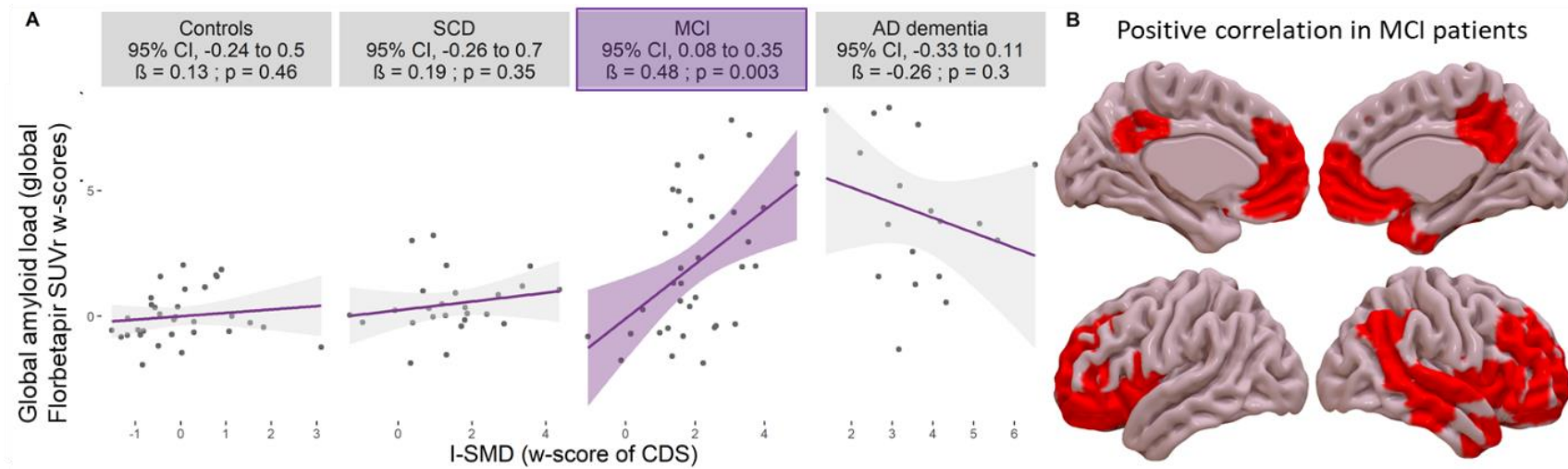
Characteristic	Controls	SCD	MCI	AD dementia	p value for baseline group differences (F or $\chi$ -squared)	Post hoc Tukey-test, Pairwise comparisons
<b>Self-SMD (self-report CDS), mean (sd)</b>						
Baseline	8.86 (3.65)	12.39 (3.79)	13.71 (4.46)	13.44 (4.39)	<.001 (10.02) <sup>c</sup>	Controls < SCD, MCI, AD dementia (all p<.001)
Follow-up 18 months	8.75 (3.55)	11.44 (5.11)	13.71 (4.99)	13.68 (5.15)		
Follow-up 36 months	8.58 (3.90)	11.77 (4.17)	14.92 (5.17)			
<b>I-SMD (informant-report CDS), mean (sd)</b>						
Baseline	6.69 (3.38)	10.53 (4.41)	13.47 (4.2)	18.11 (3.78)	<.001 (37.93) <sup>c</sup>	Controls < SCD, MCI < AD dementia (all p<.001)
Follow-up 18 months	7.66 (4.05)	10.24 (5.93)	15.67 (5.46)	19.61 (3.06)		
Follow-up 36 months	8.17 (2.94)	12.86 (4.70)	17.56 (5.81)			

<sup>a</sup> Based on raw data:  $\chi^2$  between clinical groups (i.e., controls, SCD, MCI, AD dementia).

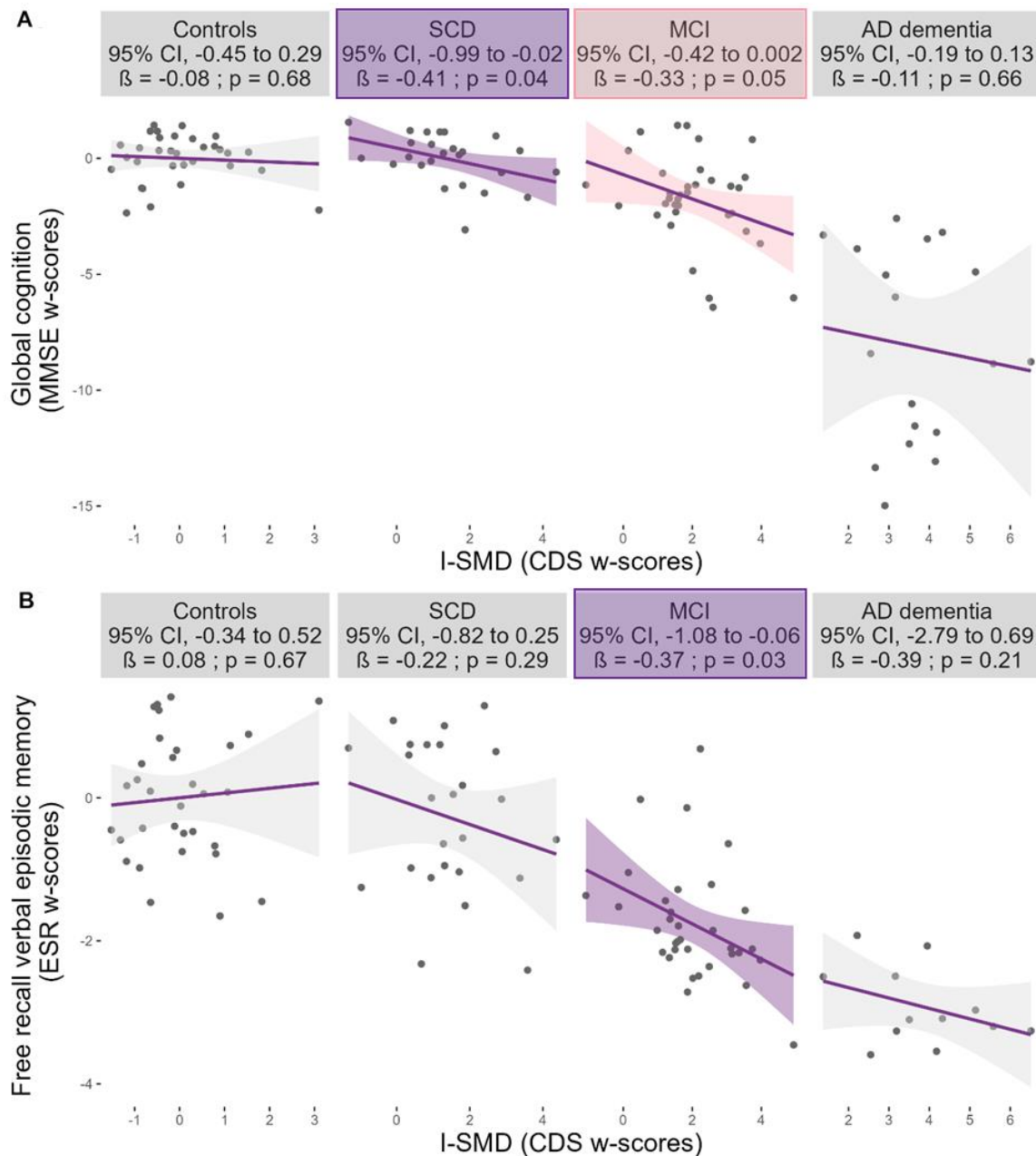
<sup>b</sup> Based on raw data: ANOVA between clinical groups (i.e., controls, SCD, MCI, AD dementia), *Post-hoc* Tukey pairwise tests.

<sup>c</sup> Based on w-scores: ANOVA between clinical groups (i.e., controls, SCD, MCI, AD dementia) *Post-hoc* Tukey pairwise tests.

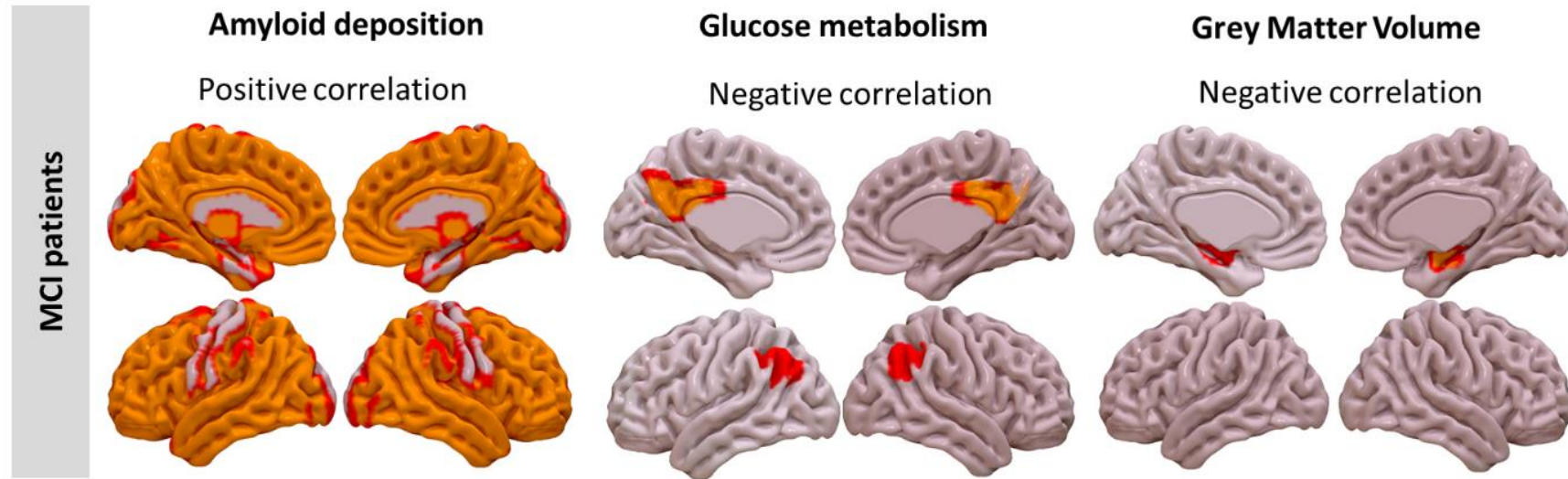
Abbreviations: APOE, apolipoprotein E; CDS, Cognitive Difficulties Scale; ESR, Encoding, Storage and Retrieval task; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; MMSE, Mini Mental State Examination; No, sample size;sd, standardized deviation; SMD, subjective memory decline; SUVr, standardized uptake value ratio.



**Figure 1. Relationships at baseline between the informant-reported subjective memory decline and amyloid deposition.** Graphs illustrate the results of general linear models for the cross-sectional correlations between the I-SMD w-scores and either the global Florbetapir SUVr across the different stages of the Alzheimer’s disease clinical continuum (**A**,  $p_{\text{unadjusted}} < .05$  in purple) or the Florbetapir-PET in the group of MCI patients (**B**, thresholded at  $p < .001$  with a cluster-level correction for multiple comparisons;  $k > 582$  voxels; no significant association was found in the other groups). Abbreviations: CDS, Cognitive Difficulties Scale; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; SUVr, standardized uptake value ratio.



**Figure 2. Relationships at baseline between the informant-reported subjective memory decline and objective cognitive or memory performances across the different stages of the Alzheimer's disease clinical continuum.** Graphs illustrate the results of general linear models for the correlations between I-SMD w-scores and either global cognition (**A**. MMSE w-scores) or verbal episodic memory (**B**. ESR free recall w-scores) at baseline.  $p_{\text{unadjusted}} < .10$  in pink and  $p_{\text{unadjusted}} < .05$  in purple. **Abbreviations:** CDS, Cognitive Difficulties Scale; ESR, Encoding, Storage and Retrieval; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; MMSE, Mini Mental State Examination.



**Figure 3. Relationships at baseline between informant-reported subjective memory decline and amyloid deposition, glucose metabolism and grey matter volume in MCI patients within the ADNI replication cohort.** Brain representations show the results of the voxelwise correlations between the I-SMD score and either amyloid deposition, or glucose metabolism and grey matter volume in AD-signature areas, thresholded at  $p < .001$  with a cluster-level correction for multiple comparisons (red) and at  $p_{FWE} < .05$  with a  $k > 200$  voxels (orange). No association was found in other clinical groups (i.e., controls, SCD and AD dementia patients). All analyses were adjusted for age, sex and education.

### **Supplement 1. Supplemental Content**

<b>eMethods 1</b> Neuroimaging examination procedure within the IMAP+ primary cohort.....	255
<b>eMethods 2</b> Description of the ADNI replication cohorts .....	255
<b>eTable 1</b> Relationships at baseline between the informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and global amyloid load or cognitive performances within each clinical group of the IMAP+ primary cohort; using general linear models.....	259
<b>eTable 2</b> Detailed statistics of significant neuroimaging clusters of the voxelwise correlations within the IMAP+ primary cohort .....	260
<b>eTable 3</b> Demographic features by diagnostic groups of the ADNI replication cohort.....	261
<b>eTable 4</b> Relationships at baseline between the informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and global amyloid load or cognitive performances within each clinical group of the ADNI replication cohort, using general linear models.....	262
<b>eTable 5</b> Detailed statistics of significant neuroimaging clusters of the voxelwise correlations within the ADNI replication cohort .....	263
<b>eTable 6</b> Linear mixed-effects models evaluating the changes over time in the variables of interest within each clinical group of the IMAP+ primary cohort .....	264
<b>eTable 7</b> Associations over time between changes in informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and global amyloid or cognitive changes within each clinical group of the IMAP+ primary cohort, using linear mixed-effects models .....	265
<b>eTable 8</b> Associations between baseline informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and changes over time in global amyloid load or cognition within each clinical group of the IMAP+ primary cohort, using linear mixed-effects models.....	266
<b>eTable 9</b> Associations between the informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and global amyloid load or cognitive performances within each clinical group of the IMAP+ primary and the ADNI replication cohorts, using general linear models or linear-mixed effects models corrected for the self-reported subjective memory decline.....	267
<b>eFigure 1</b> Relationships between the informant-reported subjective memory decline and amyloid deposition, glucose metabolism and grey matter volume in MCI patients within the IMAP+ primary and ADNI replication cohorts, after applying correction for the self-reported subjective memory decline. ....	270
<b>eFigure 2</b> Relationships between the informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and amyloid deposition, glucose metabolism and grey matter volume in MCI patients within the IMAP+ primary cohort. ....	271
<b>eReferences 1</b> .....	271

This supplementary material has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

## **eMethods 1 Neuroimaging examination procedure within the IMAP+ primary cohort**

### **MRI data acquisition and pre-processing**

A high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired on a 3T Philips Achieva MRI scanner, using a 3D fast-field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal; repetition time = 20 ms; echo time = 4.6 ms; flip angle = 10°; 180 slices with no gap, slice thickness = 1 mm, field of view = 256×256 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 1×1 mm<sup>2</sup>). T1-weighted MRI were iteratively segmented and spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space. Then, the normalized grey matter segments were modulated to correct for non-linear warping effects and the resultant images were smoothed using a 8 mm full-width half-maximum (FWHM) Gaussian kernel<sup>1-3</sup> using the voxel-based morphometry toolbox (VBM12) implemented in SPM12 software (Statistical Parametric Mapping, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)). All resultant MRI images were finally masked to exclude non-grey matter voxels as well as the cerebellum from the analyses.

### **PET data acquisition and pre-processing**

Both 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) and florbetapir-PET scans were acquired in two separate sessions, with a Discovery RX VCT 64 PET-CT scanner (General Electric Healthcare); with a resolution of 3.76 x 3.76 x 4.9mm<sup>3</sup> (field of view = 157 mm). Forty-seven planes were obtained with a voxel size of 1.95 x 1.95 x 3.2mm<sup>3</sup>. A transmission scan was performed for attenuation correction before the PET acquisition. For 18F-FDG-PET, the participants were fasted for at least 6 hours before scanning. After a 30 min resting period in a quiet and dark environment, 180 MBq of 18F-FDG was intravenously injected as a bolus. A 10 min PET acquisition scan



began 50 min after injection. For florbetapir-PET, each participant underwent a 20 min PET scan, beginning 50 min after the intravenous injections of ~4 MBq/kg of florbetapir. PET data were coregistered onto their corresponding MRI, and normalized using the deformation parameters defined from the MRI procedure. Resultant images were quantitatively normalized using the cerebellar grey matter as the reference region. As PET and T1-weighted anatomical images did not have the same original spatial resolution, a differential Gaussian kernel smoothing was applied to obtain an equivalent data effective smoothing of 10 mm FWHM<sup>1-4</sup>. All resultant PET images were finally masked to exclude non-grey matter voxels as well as the cerebellum from the analyses. Analyses in the current study used PET data corrected for partial volume effects (PVE).

The global neocortical standardized uptake value ratio (SUVr) value was obtained in each participant from the Florbetapir-PET non-corrected for partial volume effects (NoPVE) SUVr images using a neocortex mask (including all regions but the cerebellum, occipital and sensorimotor cortices, hippocampus, amygdala and subcortical grey nuclei)<sup>5</sup>.

Abbreviations: IMAP+ Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce

## eMethods 2 Description of the ADNI replication cohorts

### Participants

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Inclusion and exclusion criteria for ADNI have been described at <http://adni.loni.usc.edu/>. Briefly, participants were all aged between 55-92 years, had at least 8 years of education, and had no clinically significant psychiatric (including alcohol or drug abuse) or neurologic disease other than Alzheimer's disease (AD). Controls

participants and patients with SCD had MMSE scores of 24 or greater and Clinical Dementia Rating (CDR) of 0.0 (total possible range 0-3, with higher scores indicating worse functioning)<sup>6</sup>. SCD patients were recruited from the general population and distinguished from the controls based on their level of subjective cognitive decline as reported by the participant himself, his/her partner, or the clinician, using the Cognitive Change Index (total score from first 12 items >16).<sup>7</sup> Patients with MCI had CDR of 0.5 and fulfilled the standard diagnostic criteria for MCI (preserved activities of daily living)<sup>8</sup>; while patients with AD dementia had CDR scores of 1.0 or greater, and fulfilled the standard diagnostic criteria of NINCDS-ADRDA for probable AD (dementia, progressive impairment, and absence of other diseases capable of producing dementia)<sup>9</sup>.

### **Cognitive and Behavioral Assessment**

The informant-reported subjective cognitive decline was assessed with the Everyday Cognition Questionnaire (ECog, total possible range, 0-156)<sup>10</sup>, a 39-item questionnaire that requires participants to rate the ability to perform everyday tasks now as compared to the ability to do these same tasks 10 years earlier on a 4-point scale (from “no change” = 1 to “consistently worse” = 4). As for the IMAP+ primary cohort, the memory subscore derived from a factorial analysis conducted on this scale<sup>11</sup> was used as the I-SMD score (i.e., 8 items, total possible range, 0-32).

The detailed neuropsychological evaluation encompassed global cognitive functioning using the Mini-Mental State Examination (MMSE, total possible range, 0-30)<sup>12</sup>, and immediate recall verbal episodic memory using the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT, total possible range, 0-16)<sup>13</sup>. Higher scores indicates better performances for MMSE and RAVLT immediate recall.

To aid comparability between scores and cohorts, I-SMD and objective cognitive or memory raw scores described above were transformed into w-scores, i.e., age-, sex- and education-adjusted z-scores relative to controls<sup>14,15</sup>.

### **Neuroimaging procedure**

Full information regarding the acquisition of anatomical MRI, FDG- and Florbetapir-PET data is provided at <http://adni.loni.usc.edu/data-samples/data-types/>. ADNI participants were selected to have a maximum interval of three months between the three-neuroimaging examinations. To allow comparison between cohorts, IMAP+ pre-processing procedures were replicated on ADNI data (see **eMethods 1**).

Abbreviations: IMAP+ Imagerie Multimodale de la maladie d'Alzheimer à un stade Précoce; I-SMD Informant-reported subjective memory decline; MCI Mild Cognitive Impairment; MMSE Mini Mental State Examination; MRI Magnetic Resonance Imaging; PET position-emission tomography; NINCDS-ADRDA National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association; SCD Subjective Cognitive Decline

**eTable 1 Relationships at baseline between the informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and global amyloid load or cognitive performances within each clinical group of the IMAP+ primary cohort; using general linear models**

	Controls					SCD					MCI					AD dementia				
	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVr w-scores)</b>																				
(Int.)	0.000	0.181	0.000	1.00		1.303	0.290	4.494	<b>.000</b>		1.564	0.233	6.716	<b>.000</b>		4.105	0.521	7.876	<b>.000</b>	
I-SMD	0.134	0.181	0.741	.464	.619	0.220	0.231	0.953	.350	.525	0.215	0.068	3.158	<b>.003</b>	<b>.036</b>	-0.112	0.104	-1.077	.297	.509
<b>Global cognition (MMSE w-scores)</b>																				
(Int.)	0.000	0.182	0.000	1.00		1.395	0.248	5.614	<b>.000</b>		1.644	0.270	6.090	<b>.000</b>		3.372	0.676	4.992	<b>.000</b>	
I-SMD	-0.077	0.182	-0.423	.676	.676	-0.505	0.233	-2.169	<b>.041</b>	.156	-0.209	0.104	-2.018	<i>.052</i>	.156	-0.033	0.075	-0.442	.665	.676
<b>Free recall verbal episodic memory (ESR w-scores)</b>																				
(Int.)	0.000	0.182	0.000	1.00		1.334	0.275	4.858	<b>.000</b>		0.999	0.486	2.057	<b>.048</b>		0.751	2.314	0.325	<b>.752</b>	
I-SMD	0.091	0.212	0.427	.672	.676	-0.282	0.258	-1.093	.286	.509	-0.572	0.250	-2.286	<b>.029</b>	.156	-1.047	0.781	-1.342	.209	.502

Using general linear models, we test whether the baseline informant-reported subjective memory decline (I-SMD) was associated with baseline global amyloid load (global Florbetapir SUVr) and cognitive/memory performances (MMSE, ESR). Models were based on w-scores corrected for baseline age, sex and education of the controls. Unstandardized estimates (Est.), standard errors (SE), t-values, p-values unadjusted (bold,  $p < 0.05$ , italic  $p < .10$ ) and p-values adjusted for false discovery rate correction (p.fdr) are presented. Abbreviations: ESR, Encoding, Storage and Retrieval task; Int., intercept; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; MMSE, Mini Mental State Examination; SUVr, standardized uptake value ratio.

**eTable 2 Detailed statistics of significant neuroimaging clusters of the voxelwise correlations within the IMAP+ primary cohort**

Set-level		Cluster-level			Peak-level			MNI coordinates			Brain areas
p	C	p <sub>FWE-corr</sub>	k	p <sub>uncorr</sub>	p <sub>FWE-corr</sub>	T-value	p <sub>uncorr</sub>	x	y	z	
<b>Late Florbetapir-PET</b>											
Cluster-level 582 voxels – MCI patients – Positive correlations with I-SMD											
.001	4	.000	18552	.000	.053	4.42	.000	-20	57	8	Superior frontal gyrus
					.074	4.32	.000	12	52	8	Superior frontal gyrus
					.114	4.18	.000	-28	40	-15	Posterior orbital gyrus
		.001	5387	.001	.062	4.37	.000	45	-51	21	Angular gyrus
					.132	4.13	.000	57	-27	-8	Middle temporal gyrus
					.159	4.06	.000	54	-26	-21	Inferior temporal gyrus
		.022	2530	.011	.069	4.34	.000	12	-52	32	Precuneus/posterior cingulate cortex
					.450	3.64	.000	8	-42	44	Precuneus
					.571	3.52	.000	10	-57	22	Posterior cingulate cortex
		.116	1235	.060	.131	4.13	.000	28	15	-34	Middle temporal gyrus
					.475	3.64	.000	36	2	-38	Inferior temporal gyrus
					.547	3.54	.000	28	-4	-39	Fusiform gyrus
<b>FDG-PET (mask for AD-signature areas(Besson et al., 2015))</b>											
Cluster-level 418 voxels – Nothing at p<.001 in any clinical group											
<b>MRI (mask for AD-signature areas(Besson et al., 2015))</b>											
Cluster-level 88 voxels – Nothing at p<.001 in any clinical group											

Results were obtained at a p<.001 (uncorrected) threshold and only clusters surviving a correction for multiple comparison determined by Monte-Carlo simulation using the Cluster-Sim program to achieve a statistical significance of p<.05 were presented.

**eTable 3 Demographic features by diagnostic groups of the ADNI replication cohort**

Characteristic	Controls	SCD	MCI	AD dementia	p value for between-group differences (F-value)	Post hoc Tukey-test, Pairwise comparisons
No. of participants, No.	157	84	369	121		
Female sex, No. (%)	86 (55)	53 (63)	164 (44)	49 (40)	<b>.002 (15.15)<sup>a</sup></b>	Controls, SCD > MCI, AD dementia (all p<.04)
Age, mean (sd), y	74.21 (5.95)	72.00 (5.41)	71.84 (7.4)	74.29 (7.75)	<b>.001 (6.67)<sup>b</sup></b>	Controls, AD dementia > SCD (both p=.09), MCI (both p<.004)
Education, mean (sd), y	16.57 (2.40)	16.79 (2.54)	16.27 (2.64)	15.95 (2.61)	.08 (2.27) <sup>b</sup>	SCD > AD dementia (p=.10)
APOEε4 carrier, No. (%)	40 (25)	25 (30)	183 (50)	79 (66)	<b>&lt;.001 (56.28)<sup>a</sup></b>	AD dementia > controls (p=.005), SCD (p=.003) MCI > controls (p=.07), SCD (p=.004)
Global amyloid load (global Florbetapir SUVR), mean (sd)	1.16 (0.39)	1.17 (0.34)	1.39 (0.45)	1.73 (0.43)	<b>&lt;.001 (48.19)<sup>c</sup></b>	Controls, SCD < MCI < AD dementia (all p<.001)
MMSE score, mean (sd)	29.01 (1.22)	28.98 (1.13)	28.07 (1.73)	23.08 (2.14)	<b>&lt;.001 (370.42)<sup>c</sup></b>	Controls, SCD < MCI < AD dementia (all p<.001)
Immediate verbal episodic memory (RAVLT), mean (sd)	46.28 (10.20)	46.74 (9.96)	36.90 (11.09)	22.30 (6.92)	<b>&lt;.001 (155.77)<sup>c</sup></b>	Controls, SCD < MCI < AD dementia (all p<.001)
SMD (self-report Ecog), mean (sd)	1.54 (0.44)	1.93 (0.54)	2.31 (0.70)	2.39 (0.73)	<b>&lt;.001 (61.59)<sup>c</sup></b>	Controls < SCD < MCI, AD dementia (all p<.001)
I-SMD (informant-report Ecog), mean (sd)	1.27 (0.40)	1.52 (0.45)	2.17 (0.78)	3.25 (0.64)	<b>&lt;.001 (229.13)<sup>c</sup></b>	Controls < SCD < MCI < AD dementia (all p<.01)

<sup>a</sup> Based on raw data:  $\chi^2$  between clinical groups (i.e., controls, SCD, MCI, AD dementia).

<sup>b</sup> Based on raw data: ANOVA between clinical groups (i.e., controls, SCD, MCI, dementia), *Post-hoc* Tukey pairwise tests.

<sup>c</sup> Based on w-scores: ANOVA between clinical groups (i.e., controls, SCD, MCI, dementia) *Post-hoc* Tukey pairwise tests.

**Abbreviations:** APOE, apolipoprotein E; Ecog, Everyday Cognition Questionnaire; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; MMSE, Mini Mental State Examination; No, sample size; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; sd, standardized deviation; SMD, subjective memory decline; SUVR, standardized uptake value ratio.

**eTable 4 Relationships at baseline between the informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and global amyloid load or cognitive performances within each clinical group of the ADNI replication cohort, using general linear models**

	Controls					SCD					MCI					AD dementia				
	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVR w-scores)</b>																				
(Int.)	0.000	0.080	0.000	1.00		0.695	0.129	5.371	<b>.000</b>		2.040	0.119	17.206	<b>.000</b>		4.959	0.246	20.196	<b>.000</b>	
I-SMD	0.047	0.080	0.581	.562	.689	-0.045	0.141	-0.319	.751	.819	0.411	0.084	4.876	<b>.000</b>	<b>.000</b>	0.083	0.125	0.660	.511	.689
<b>Global cognition (MMSE w-scores)</b>																				
(Int.)	0.000	0.080	0.000	1.00		0.678	0.128	5.281	<b>.000</b>		2.244	0.117	19.119	<b>.000</b>		4.494	0.446	10.076	<b>.000</b>	
I-SMD	-0.069	0.080	-0.858	.392	.689	-0.107	0.135	-0.790	.432	.689	-0.132	0.073	-1.814	<i>.070</i>	.280	-0.120	0.085	-1.411	.161	.483
<b>Immediate verbal episodic memory (RAVLT w-scores)</b>																				
(Int.)	0.000	0.080	0.000	1.00		0.690	0.129	5.340	<b>.000</b>		1.920	0.144	13.370	<b>.000</b>		4.643	0.473	9.812	<b>.000</b>	
I-SMD	-0.045	0.080	-0.563	.574	.689	0.009	0.129	0.068	.946	.946	-0.397	0.094	-4.228	<b>.000</b>	<b>.000</b>	-0.178	0.180	-0.989	.325	.689

Using general linear models, we test whether the baseline informant-reported subjective memory decline (I-SMD) were associated with baseline global amyloid load (global Florbetapir SUVR) and cognitive/memory performances (MMSE, RAVLT). Models were based on w-scores corrected for baseline age, sex and education of the controls. Unstandardized estimates (Est.), standard errors (SE), t-values, p-values unadjusted (bold,  $p < 0.05$ , italic  $p < .10$ ) and p-values adjusted for false discovery rate correction (p.fdr) are presented. Abbreviations: Int., intercept; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; MMSE, Mini Mental State Examination; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; SUVR, standardized uptake value ratio.

**eTable 5 Detailed statistics of significant neuroimaging clusters of the voxelwise correlations within the ADNI replication cohort**

Set-level	Cluster-level				Peak-level			MNI coordinates			Brain areas
p	C	p <sub>FWE-corr</sub>	k	p <sub>uncorr</sub>	p <sub>FWE-corr</sub>	T-value	p <sub>uncorr</sub>	x	y	z	
<b>Late Florbetapir-PET</b>											
<b>ADNI (cluster-level 613 voxels) - MCI patients - Positive correlations with I-SMD</b>											
	<b>1</b>	<b>.000</b>	<b>19880</b>	<b>.000</b>	<b>.000</b>	<b>6.88</b>	<b>.000</b>	<b>-22</b>	<b>34</b>	<b>28</b>	<b>Global cortical areas</b>
<b>FDG-PET (mask for AD-signature areas(Besson et al., 2015))</b>											
<b>ADNI (cluster-level 457 voxels) - MCI patients – Negative correlations with I-SMD</b>											
<b>.002</b>	<b>3</b>	<b>.016</b>	<b>1951</b>	<b>.006</b>	<b>.000</b>	<b>5.57</b>	<b>.000</b>	<b>4</b>	<b>-50</b>	<b>24</b>	<b>Precuneus/cingulate posterior cortex</b>
		.149	805	.059	.081	4.19	.000	48	-60	36	Angular gyrus
		.155	789	.061	.199	3.92	.000	-42	-68	34	Middle or lateral occipital gyrus
					.249	3.85	.000	-48	-58	40	Angular gyrus
					.482	3.60	.000	-48	-50	44	Angular gyrus
<b>MRI (mask for AD-signature areas(Besson et al., 2015))</b>											
<b>ADNI (cluster-level 88 voxels) - MCI patients - Negative correlations with I-SMD</b>											
<b>.472</b>	<b>2</b>	<b>.005</b>	<b>868</b>	<b>.001</b>	<b>.000</b>	<b>5.66</b>	<b>.000</b>	<b>24</b>	<b>-9</b>	<b>-14</b>	<b>Hippocampus</b>
					.857	3.59	.000	30	-16	-12	Hippocampus
					.964	3.41	.000	21	2	-20	Amygdala
		.125	362	.017	.019	4.82	.000	-26	-12	-12	Amygdala
					.996	3.22	.001	-26	-22	-10	Amygdala

Results were obtained at a  $p < .001$  (uncorrected) threshold and only clusters surviving a correction for multiple comparison determined by Monte-Carlo simulation using the Cluster-Sim program to achieve a statistical significance of  $p < .05$  were presented. Results obtained at a  $p < .05$  corrected for familywise error (FWE) and clusters superiors at 200 voxels were highlighted in bold.



**eTable 6** Linear mixed-effects models evaluating the changes over time in the variables of interest within each clinical group of the IMAP+ primary cohort

	Controls					SCD					MCI					AD dementia					
	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVR w-scores)</b>																					
	<u>Obs. 46, part. 32</u>					<u>Obs. 38, part. 25</u>					<u>Obs. 53, part. 35</u>					<u>Obs. 22, part. 18</u>					
(Int.)	0.002	0.180	0.012	.991		0.494	0.249	1.986	<i>.058</i>		2.089	0.463	4.514	<b>.000</b>		4.140	0.654	6.327	<b>.000</b>		
Time	-0.016	0.006	-2.514	<b>.024</b>	.128	-0.001	0.005	-0.201	.844	.998	-0.009	0.006	-1.374	.187	.611	-0.021	0.026	-0.791	.483	.998	
<b>Global cognition (MMSE w-scores)</b>																					
	<u>Obs. 62, part. 32</u>					<u>Obs. 56, part. 25</u>					<u>Obs. 69, part. 35</u>					<u>Obs. 25, part. 18</u>					
(Int.)	0.038	0.177	0.215	.831		-0.092	0.204	-0.451	.654		-1.715	0.404	-4.244	<b>.000</b>		-8.170	1.011	-8.078	<b>.000</b>		
Time	-0.003	0.008	-0.357	.723	.998	0.000	0.009	0.044	.965	.998	-0.056	0.016	-3.607	<b>.001</b>	<b>.008</b>	-0.036	0.056	-0.653	.535	.998	
<b>Free recall verbal episodic memory (ESR w-scores)</b>																					
	<u>Obs. 62, part. 32</u>					<u>Obs. 57, part. 25</u>					<u>Obs. 65, part. 34</u>					<u>Obs. 16, part. 13</u>					
(Int.)	-0.004	0.155	-0.027	.979		-0.334	0.218	-1.533	.136		-1.796	0.143	-12.566	<b>.000</b>		-2.940	0.155	-18.963	<b>.000</b>		
Time	-0.002	0.006	-0.347	.731	.998	0.005	0.005	0.929	.360	.960	0.001	0.006	0.101	.920	.998	0.020	0.012	1.673	.191	.611	
<b>I-SMD (informant-report CDS w-scores)</b>																					
	<u>Obs. 62, part. 32</u>					<u>Obs. 57, part. 25</u>					<u>Obs. 69, part. 35</u>					<u>Obs. 25, part. 18</u>					
(Int.)	0.015	0.187	0.079	.937		1.342	0.281	4.782	<b>.000</b>		2.036	0.228	8.941	<b>.000</b>		3.626	0.295	12.297	<b>.000</b>		
Time	-0.001	0.005	-0.117	.908	.998	0.005	0.008	0.540	.593	.998	0.024	0.007	3.716	<b>.001</b>	<b>.008</b>	0.000	0.008	-0.003	.998	.998	

Using linear mixed-effects models (model 1: lmer(Longitudinal Variable ~ Time + (1|Subject), Database)), we test whether the global amyloid load and objective cognitive/memory performances change over time. Models modeling the participant as random effect and were based on w-scores corrected for baseline age, sex and education of the controls. Unstandardized estimates (Est.), standard errors (SE), t-values, p-values unadjusted (bold,  $p < 0.05$ , italic  $p < 0.10$ ) and p-values adjusted for false discovery rate correction (p.fdr) are presented. **Abbreviations:** CDS, Cognitive Difficulties Scale; ESR, Encoding, Storage and Retrieval task; Int., intercept; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; MMSE, Mini Mental State Examination; Obs., observations; part, participants; part., number of participants; SUVR, standardized uptake value ratio.

**eTable 7 Associations over time between changes in informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and global amyloid or cognitive changes within each clinical group of the IMAP+ primary cohort, using linear mixed-effects models**

	Controls					SCD					MCI					AD dementia				
	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVr w-scores)</b>																				
	<u>Obs. 46. part. 32</u>					<u>Obs. 38. part. 25</u>					<u>Obs. 53. part. 35</u>					<u>Obs. 22. part. 18</u>				
(Int.)	0.001	0.180	0.005	.996		0.660	0.282	2.341	<b>.026</b>		1.964	0.546	3.598	<b>.001</b>		6.045	2.045	2.956	<b>.009</b>	
Longit. I-SMD	0.144	0.157	0.922	.362	.543	-0.120	0.088	-1.362	.195	.523	0.062	0.146	0.424	.677	.739	-0.524	0.533	-0.983	.339	.543
Time	-0.015	0.007	-2.276	<b>.039</b>		-0.013	0.009	-1.470	.170		-0.006	0.014	-0.453	.658		-0.081	0.226	-0.358	.748	
Longit. I-SMD*Time	0.000	0.007	-0.021	.983		0.006	0.004	1.547	.151		-0.001	0.004	-0.317	.755		0.013	0.061	0.222	.841	
<b>Global cognition (MMSE w-scores)</b>																				
	<u>Obs. 62. part. 32</u>					<u>Obs. 56. part. 25</u>					<u>Obs. 69. part. 35</u>					<u>Obs. 25. part. 18</u>				
(Int.)	0.047	0.179	0.263	.794		0.428	0.283	1.516	.136		-0.200	0.639	-0.313	.755		-7.219	3.290	-2.194	<b>.041</b>	
Longit. I-SMD	-0.167	0.166	-1.007	.318	.543	-0.363	0.144	-2.522	<b>.015</b>	<i>.060</i>	-0.744	0.258	-2.880	<b>.005</b>	<b>.042</b>	-0.260	0.858	-0.304	.765	.765
Time	-0.006	0.008	-0.791	.433		-0.015	0.016	-0.945	.350		-0.008	0.029	-0.263	.794		-0.068	0.225	-0.302	.772	
Longit. I-SMD*Time	0.014	0.008	1.724	<i>.092</i>		0.010	0.007	1.340	.187		-0.010	0.010	-1.013	.317		0.008	0.049	0.157	.880	
<b>Free recall verbal episodic memory (ESR w-scores)</b>																				
	<u>Obs. 62. part. 32</u>					<u>Obs. 57. part. 25</u>					<u>Obs. 65. part. 34</u>					<u>Obs. 16. part. 13</u>				
(Int.)	-0.005	0.155	-0.031	.976		-0.201	0.272	-0.739	.464		-1.259	0.232	-5.420	<b>.000</b>		-2.388	0.444	-5.384	<b>.000</b>	
Longit. I-SMD	0.079	0.135	0.585	.560	.672	-0.096	0.116	-0.832	.410	.547	-0.264	0.095	-2.792	<b>.007</b>	<b>.042</b>	-0.144	0.110	-1.305	.218	.523
Time	-0.002	0.006	-0.400	.692		0.003	0.010	0.283	.779		0.012	0.011	1.011	.317		-0.055	0.077	-0.714	.528	
Longit. I-SMD*Time	0.001	0.006	0.207	.837		0.001	0.005	0.288	.775		-0.002	0.004	-0.545	.589		0.020	0.020	0.973	.409	

Using linear mixed-effects models (model 2: lmer(Longitudinal Variable ~ Longitudinal I-SMD \* Time + (1|Subject), Database) – beige line), we test whether changes over time in informant-reported subjective memory decline (I-SMD) were associated with amyloid (global Florbetapir SUVr) or cognitive/memory changes (MMSE, ESR); and whether those associations changes over time (interaction with time). Models for the interactions of the longitudinal I-SMD with time, and modeling the participant as random effect. There were based on w-scores corrected for baseline age, sex and education of the controls. Unstandardized estimates (Est.), standard errors (SE), t-values, p-values unadjusted (bold, p<.05, italic p<.10) and p-values adjusted for false discovery rate correction (p.fdr) are presented. **Abbreviations:** ESR, Encoding, Storage and Retrieval task; Int., Intercept; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; Longit., Longitudinal; MMSE, Mini Mental State Examination; Obs., observations; part, participants; SUVr, standardized uptake value ratio.

**eTable 8 Associations between baseline informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and changes over time in global amyloid load or cognition within each clinical group of the IMAP+ primary cohort, using linear mixed-effects models**

	Controls					SCD					MCI					AD dementia				
	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVR w-scores)</b>																				
	<u>Obs. 57. part. 32</u>					<u>Obs. 4. part. 25</u>					<u>Obs. 57. part. 35</u>					<u>Obs. 26. part. 18</u>				
(Int.)	0.006	0.179	0.035	.973		0.226	0.359	0.632	.534		-0.118	0.792	-0.149	.883		6.317	2.056	3.072	<b>.007</b>	
Bas. I-SMD	0.158	0.179	0.883	.384		0.185	0.186	0.992	.331		1.094	0.337	3.241	<b>.003</b>		-0.597	0.536	-1.114	.282	
Time	-0.014	0.005	-3.000	<b>.006</b>		-0.017	0.007	-2.538	<b>.024</b>		-0.002	0.009	-0.225	.824		-0.025	0.101	-0.244	.815	
Bas. I-SMD*Time	-0.001	0.004	-0.131	.896	.963	0.008	0.003	2.690	<b>.018</b>	.216	-0.002	0.004	-0.473	.642	.963	0.002	0.025	0.070	.946	.963
<b>Global cognition (MMSE w-scores)</b>																				
	<u>Obs. 80. part. 32</u>					<u>Obs. 58. part. 25</u>					<u>Obs. 73. part. 35</u>					<u>Obs. 29. part. 18</u>				
(Int.)	0.046	0.158	0.292	.772		0.462	0.273	1.688	.098		-0.377	0.751	-0.502	.618		-6.602	3.227	-2.046	.058	
Bas. I-SMD	-0.205	0.160	-1.287	.204		-0.391	0.143	-2.734	<b>.009</b>		-0.674	0.319	-2.115	<b>.040</b>		-0.423	0.840	-0.504	.622	
Time	-0.004	0.007	-0.628	.533		-0.013	0.014	-0.891	.379		-0.046	0.026	-1.740	.089		-0.010	0.205	-0.049	.962	
Bas. I-SMD*Time	0.003	0.006	0.555	.581	.963	0.009	0.007	1.295	.204	.816	-0.001	0.010	-0.115	.909	.963	-0.006	0.046	-0.138	.893	.963
<b>Free recall verbal episodic memory (ESR w-scores)</b>																				
	<u>Obs. 80. part. 32</u>					<u>Obs. 59. part. 25</u>					<u>Obs. 68. part. 34</u>					<u>Obs. 19. part. 13</u>				
(Int.)	-0.007	0.147	-0.047	.963		-0.075	0.319	-0.234	.817		-1.316	0.255	-5.155	<b>.000</b>		-2.402	0.434	-5.530	<b>.000</b>	
Bas. I-SMD	0.076	0.148	0.518	.608		-0.189	0.166	-1.137	.265		-0.239	0.108	-2.217	<b>.031</b>		-0.143	0.108	-1.325	.213	
Time	-0.001	0.005	-0.315	.754		0.006	0.009	0.592	.558		-0.003	0.010	-0.320	.751		-0.041	0.035	-1.178	.297	
Bas. I-SMD*Time	0.000	0.004	-0.046	.963	.963	0.001	0.005	0.252	.803	.963	0.002	0.004	0.422	.675	.963	0.016	0.008	1.851	.130	.780

Using linear mixed-effects models (model 3: lmer(Longitudinal Variable ~ Baseline I-SMD \* Time + (1 | Subject), Database) – beige line), we test whether the baseline informant-reported subjective memory decline (I-SMD) were associated with amyloid (global Florbetapir SUVR) or cognitive/memory changes (MMSE, ESR). Models modeling the participant as random effect and were based on w-scores corrected for baseline age, sex and education of the controls. Unstandardized estimates (Est.), standard errors (SE), t-values, p-values unadjusted (bold,  $p < .05$ , italic  $p < .10$ ) and p-values adjusted for false discovery rate correction (p.fdr) are presented. **Abbreviations:** Bas., Baseline; ESR, Encoding, Storage and Retrieval task; Int., Intercept; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; MMSE, Mini Mental State Examination; Obs., observations; part, participants; SUVR, standardized uptake value ratio.

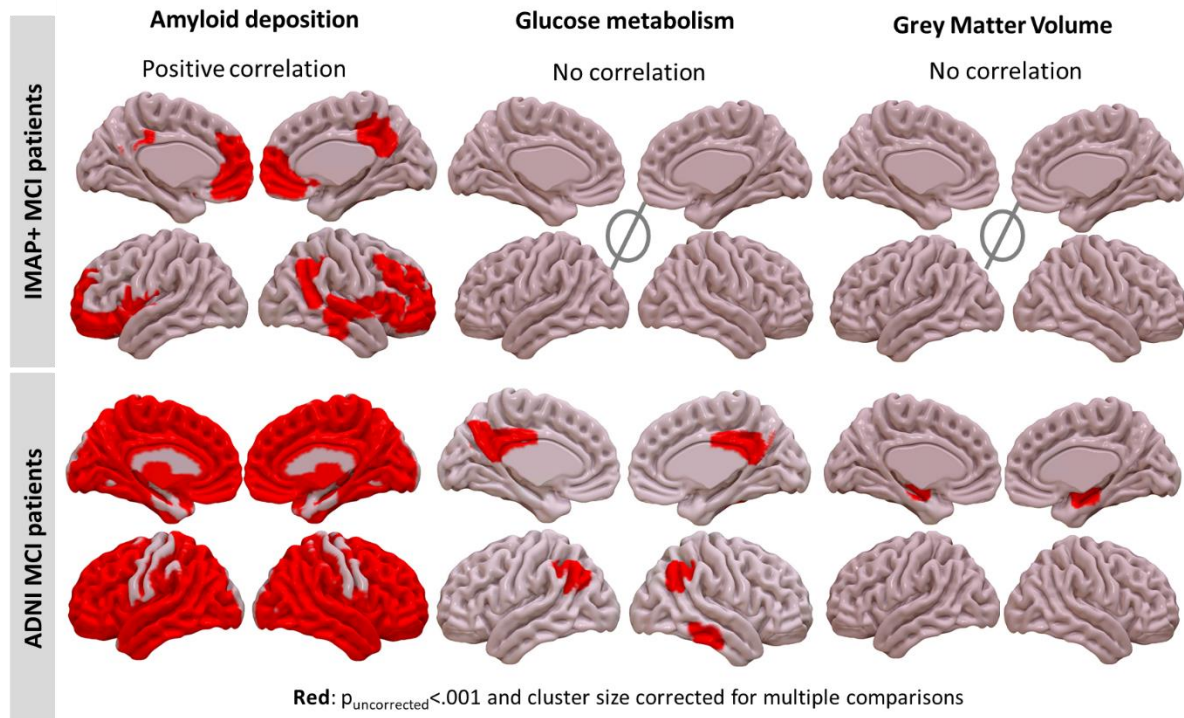
**eTable 9** Associations between the informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and global amyloid load or cognitive performances within each clinical group of the IMAP+ primary and the ADNI replication cohorts, using general linear models or linear-mixed effects models corrected for the self-reported subjective memory decline

	Controls					SCD					MCI					AD dementia				
	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	T	p	pfdr
<b>IMAP+ primary cohort – Baseline correlations (general linear models)</b>																				
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVR w-scores)</b>																				
(Int.)	0.000	0.118	0.000	1.00		0.569	0.324	1.756	.093		1.199	0.282	4.257	<b>.000</b>		3.626	0.583	6.217	<b>.000</b>	
I-SMD	0.081	0.118	0.685	.499	.707	-0.191	0.192	1.000	.330	.566	0.185	0.066	2.801	<b>.009</b>	.108	-0.119	0.100	-1.192	.252	.504
SMD	0.764	0.118	6.481	<b>.000</b>		0.721	0.213	3.386	<b>.003</b>		0.302	0.144	2.100	<b>.044</b>		0.367	0.232	1.583	.134	
<b>Global cognition (MMSE w-scores)</b>																				
(Int.)	0.000	0.118	0.000	1.00		0.737	0.307	2.403	<b>.025</b>		1.296	0.310	4.180	<b>.000</b>		2.815	0.747	3.767	<b>.002</b>	
I-SMD	-0.067	0.120	0.558	.581	.707	-0.340	0.208	-1.635	.116	.504	-0.149	0.103	-1.444	.158	.504	-0.040	0.072	-0.552	.589	.707
SMD	0.782	0.120	6.518	<b>.000</b>		0.638	0.213	2.998	<b>.007</b>		0.321	0.159	2.026	.051		0.364	0.241	1.512	.151	
<b>Immediate verbal episodic memory (RAVLT w-scores)</b>																				
(Intercept)	0.000	0.118	0.000	1.00		0.652	0.319	2.045	.053		0.962	0.475	2.027	.051		0.452	2.290	0.198	.848	
I-SMD	-0.044	0.140	-0.317	.753	.753	-0.090	0.227	-0.397	.695	.753	-0.371	0.274	-1.353	.186	.504	-1.002	0.769	-1.303	.225	.504
SMD	0.775	0.120	6.478	<b>.000</b>		0.707	0.225	3.141	<b>.005</b>		0.280	0.174	1.608	.118		0.324	0.280	1.156	.277	
<b>IMAP+ primary cohort – Longitudinal correlations (linear mixed-effect models)</b>																				
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVR w-scores)</b>																				
(Int.)	0.001	0.182	0.006	.995		0.581	0.290	2.006	.054		1.949	0.561	3.475	<b>.001</b>		6.019	2.087	2.885	<b>.011</b>	
Longit. I-SMD	0.157	0.182	0.864	.395	.677	-0.195	0.099	-1.957	.074	.222	0.071	0.158	0.451	.658	.877	-0.627	0.576	-1.089	.292	.596
Time	-0.015	0.007	-2.205	<b>.046</b>		-0.012	0.008	-1.479	.170		-0.006	0.014	-0.423	.679		-0.091	0.234	-0.388	.728	
SMD	-0.025	0.183	-0.135	.894		0.176	0.135	1.305	.213		-0.003	0.143	-0.019	.985		0.292	0.556	0.525	.606	
Longit. I-SMD*Time	-0.001	0.007	-0.082	.936		0.006	0.004	1.696	.121		-0.002	0.005	-0.324	.751		0.015	0.063	0.244	.825	

	Controls					SCD					MCI					AD dementia				
	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	T	p	p.fdr
<b>Global cognition (MMSE w-scores)</b>																				
(Int.)	0.045	0.175	0.260	.796		0.429	0.292	1.469	.148		0.167	0.639	0.262	.794		-7.422	3.361	-2.208	<b>.041</b>	
Longit. I-SMD	0.030	0.209	0.144	.886	.967	-0.357	0.167	-2.140	<b>.037</b>	.160	-0.580	0.261	-2.225	<b>.030</b>	.160	-0.454	0.918	-0.495	.627	.877
Time	-0.008	0.008	-0.908	.369		-0.015	0.016	-0.922	.362		-0.008	0.028	-0.278	.782		-0.086	0.220	-0.392	.708	
SMD	-0.313	0.198	-1.579	.120		-0.009	0.165	-0.058	.954		-0.502	0.214	-2.344	<b>.022</b>		0.657	0.855	0.769	.453	
Longit. I-SMD*Time	0.010	0.008	1.256	.216		0.010	0.007	1.322	.193		-0.011	0.009	-1.209	.234		0.013	0.048	0.272	.794	
<b>Immediate verbal episodic memory (RAVLT w-scores)</b>																				
(Int.)	-0.005	0.156	-0.030	.976		-0.064	0.278	-0.229	.820		-1.172	0.236	-4.966	.000		-2.387	0.464	-5.146	<b>.000</b>	
Longit. I-SMD	0.035	0.164	0.211	.834	.967	-0.003	0.126	-0.021	.984	.984	-0.210	0.100	-2.097	<b>.040</b>	.160	-0.133	0.122	-1.096	.298	.596
Time	-0.002	0.006	-0.357	.723		-0.001	0.010	-0.132	.896		0.011	0.011	0.996	.325		-0.054	0.077	-0.702	.539	
SMD	0.081	0.166	0.487	.628		-0.259	0.150	-1.727	<b>.090</b>		-0.139	0.088	-1.573	.121		-0.029	0.113	-0.260	.800	
Longit. I-SMD*Time	0.002	0.006	0.339	.736		0.002	0.005	0.491	.627		-0.002	0.004	-0.631	.532		0.020	0.020	0.966	.419	
<b>IMAP+ primary cohort – Prediction of longitudinal changes by baseline I-SMD (linear mixed-effect models)</b>																				
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVR w-scores)</b>																				
(Int.)	0.006	0.179	0.035	.972		0.201	0.364	0.553	.585		-0.095	0.797	-0.119	.906		6.294	2.091	3.010	<b>.009</b>	
Bas. I-SMD	0.200	0.220	0.910	.368		0.149	0.195	0.767	.450		1.109	0.342	3.243	<b>.003</b>		-0.679	0.576	-1.180	.256	
Time	-0.014	0.005	-2.933	<b>.007</b>		-0.017	0.007	-2.559	<b>.024</b>		-0.001	0.009	-0.140	.890		-0.037	0.107	-0.348	.738	
SMD	-0.055	0.168	-0.329	.744		0.074	0.102	0.722	.480		-0.038	0.125	-0.303	.764		0.233	0.526	0.443	.663	
Bas. I-SMD*Time	-0.001	0.005	-0.264	.794	.984	0.009	0.003	2.769	<b>.016</b>	.192	-0.002	0.004	-0.537	.598	.984	0.005	0.026	0.179	.863	.984
<b>Global cognition (MMSE w-scores)</b>																				
(Int.)	0.055	0.156	0.353	.726		0.464	0.280	1.660	.104		-0.010	0.736	-0.014	.989		-6.713	3.351	-2.003	.065	
Baseline. I-SMD	-0.034	0.208	-0.162	.872		-0.388	0.163	-2.375	<b>.022</b>		-0.444	0.319	-1.392	.171		-0.767	0.923	-0.831	.419	
Time	-0.006	0.007	-0.816	.418		-0.013	0.014	-0.894	.377		-0.036	0.026	-1.429	.160		-0.023	0.191	-0.122	.906	

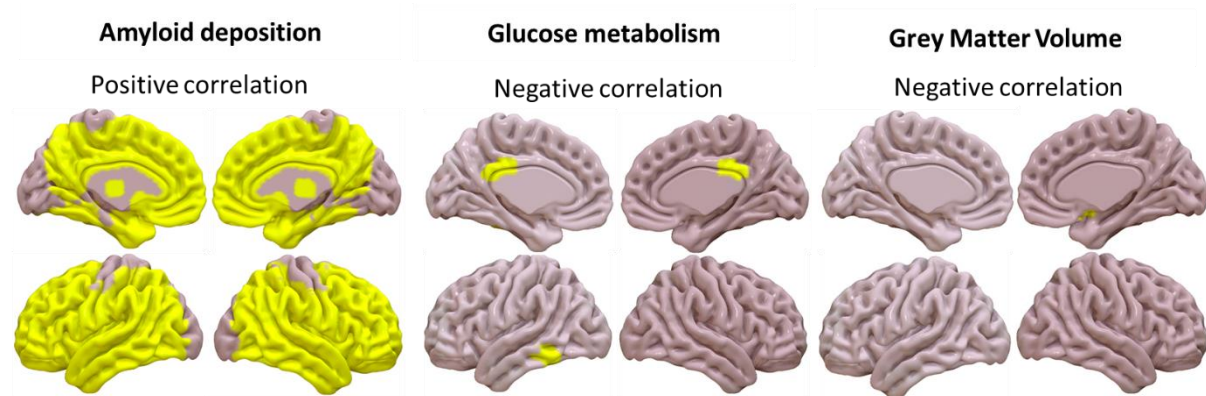
	Controls					SCD					MCI					AD dementia					
	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	t	p	p.fdr	Est.	SE	T	p	p.fdr	
SMD	-0.227	0.180	-1.263	.214		-0.007	0.140	-0.053	.958		-0.580	0.230	-2.523	<b>.014</b>		0.981	0.844	1.162	.260		
Bas. I-SMD*Time	0.001	0.006	0.239	.812	.984	0.009	0.007	1.290	.206	.824	-0.005	0.010	-0.538	.594	.984	-0.001	0.043	-0.021	.984	.984	
<b>Immediate verbal episodic memory (RAVLT w-scores)</b>																					
(Int.)	-0.008	0.148	-0.055	.956		-0.027	0.319	-0.084	.934		-1.204	0.253	-4.760	<b>.000</b>		-2.400	0.461	-5.202	<b>.001</b>		
Bas. I-SMD	0.018	0.192	0.093	.926		-0.096	0.180	-0.531	.599		-0.163	0.110	-1.481	.145		-0.119	0.121	-0.985	.349		
Time	-0.001	0.005	-0.238	.813		0.005	0.009	0.525	.603		-0.001	0.010	-0.136	.892		-0.038	0.033	-1.149	.313		
SMD	0.078	0.162	0.480	.633		-0.179	0.138	-1.295	.201		-0.183	0.088	-2.073	<b>.043</b>		-0.066	0.112	-0.595	.564		
Bas. I-SMD*Time	0.000	0.004	0.100	.920	.984	0.001	0.005	0.147	.884	.984	0.001	0.004	0.167	.868	.984	0.015	0.008	1.861	.135	.810	
<b>ADNI replication cohort</b>																					
<b>Global amyloid load (global Florbetapir SUVR w-scores)</b>																					
(Int.)	0.000	0.076	0.000	1.00		0.489	0.155	3.158	<b>.002</b>		1.577	0.152	10.395	<b>.000</b>		5.155	0.293	17.575	<b>.000</b>		
I-SMD	-0.008	0.077	-0.102	.919	.919	-0.060	0.137	-0.439	.661	.833	0.352	0.083	4.235	<b>.000</b>	<b>.000</b>	0.095	0.126	0.756	.451	.773	
SMD	0.346	0.077	4.519	<b>.000</b>		0.234	0.102	2.292	<b>.024</b>		0.294	0.063	4.698	<b>.000</b>		-0.112	0.092	-1.215	.227		
<b>Global cognition (MMSE w-scores)</b>																					
(Intercept)	0.000	0.075	0.000	1.00		0.485	0.155	3.136	<b>.002</b>		1.714	0.154	11.143	<b>.000</b>		4.717	0.496	9.521	<b>.000</b>		
I-SMD	-0.060	0.076	-0.799	.425	.773	-0.028	0.137	-0.206	.838	.914	-0.091	0.071	-1.289	.198	.594	-0.111	0.085	-1.306	.194	.594	
SMD	0.343	0.076	4.548	<b>.000</b>		0.226	0.106	2.133	<b>.036</b>		0.325	0.064	5.116	<b>.000</b>		-0.095	0.092	-1.033	.304		
<b>Immediate verbal episodic memory (RAVLT w-scores)</b>																					
(Int.)	0.000	0.076	0.000	1.00		0.484	0.154	3.140	<b>.002</b>		1.379	0.173	7.965	<b>.000</b>		4.870	0.517	9.427	<b>.000</b>		
I-SMD	-0.043	0.076	-0.569	.570	.833	0.050	0.127	0.395	.694	.833	-0.380	0.091	-4.185	<b>.000</b>	<b>.000</b>	-0.164	0.181	-0.910	.365	.773	
SMD	0.345	0.076	4.561	<b>.000</b>		0.238	0.103	2.306	<b>.024</b>		0.324	0.062	5.222	<b>.000</b>		-0.100	0.092	-1.091	.277		

Models were based on w-scores corrected for baseline age, sex and education of the controls. Unstandardized estimates (Est.), standard errors (SE), t-values, p-values unadjusted (bold,  $p < 0.05$ , italic  $p < 0.10$ ) and p-values adjusted for false discovery rate correction (p.fdr) are presented. Abbreviations: Bas., Baseline; ESR, Encoding, Storage and Retrieval task; Int., Intercept; I-SMD, informant-reported subjective memory decline; Longit., Longitudinal; MMSE, Mini Mental State Examination; Obs., observations; part, participants; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; SMD, Self-reported subjective memory decline; SUVR, standardized uptake value ratio.



**eFigure 1 Relationships between the informant-reported subjective memory decline and amyloid deposition, glucose metabolism and grey matter volume in MCI patients within the IMAP+ primary and ADNI replication cohorts, after applying correction for the self-reported subjective memory decline.**

Brain representations show the results of the voxelwise correlations between the I-SMD score and either amyloid deposition, or glucose metabolism and grey matter volume in AD-signature areas, thresholded at  $p < .001$  with a cluster-level correction for multiple comparisons (red, IMAP213+  $k > 582$  voxels, 418 voxels and 214 voxels respectively and ADNI  $k > 582$  voxels, 418 voxels and 214 voxels respectively). All analyses were adjusted for age, sex and education and self-report CDS (IMAP+) or ECog (ADNI).



**eFigure 2 Relationships between the informant-reported subjective memory decline (I-SMD) and amyloid deposition, glucose metabolism and grey matter volume in MCI patients within the IMAP+ primary cohort.**

Brain representations show the results of the voxelwise correlations between the I-SMD score and either amyloid deposition, or glucose metabolism and grey matter volume in AD-signature areas, thresholded at  $p < .05$  and  $k > 200$  voxels (yellow). All analyses were adjusted for age, sex and education.

### eReferences 1

1. Chételat G, Desgranges B, Landeau B, et al. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*. 2008/01// 2008;131(Pt 1):60-71. doi:10.1093/brain/awm288
2. Villain N, Desgranges B, Viader F, et al. Relationships between Hippocampal Atrophy, White Matter Disruption, and Gray Matter Hypometabolism in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*. 2008/06/11/ 2008;28(24):6174-6181. doi:10.1523/JNEUROSCI.1392-08.2008
3. La Joie R, Perrotin A, Barré L, et al. Region-Specific Hierarchy between Atrophy, Hypometabolism, and  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) Load in Alzheimer's Disease Dementia. *Journal of Neuroscience*. 2012/11/14/ 2012;32(46):16265-16273. doi:10.1523/JNEUROSCI.2170-12.2012
4. Bejanin A, La Joie R, Landeau B, et al. Distinct Interplay Between Atrophy and Hypometabolism in Alzheimer's Versus Semantic Dementia. *Cereb Cortex*. 05 2019;29(5):1889-1899. doi:10.1093/cercor/bhy069
5. La Joie R, Perrotin A, de La Sayette V, et al. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin*. 2013;3:155-62. doi:10.1016/j.nicl.2013.08.007
6. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. Nov 1993;43(11):2412-4. doi:10.1212/wnl.43.11.2412-a
7. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, et al. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 2006/09/12/ 2006;67(5):834-842. doi:10.1212/01.wnl.0000234032.77541.a2



8. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. Mar 1999;56(3):303-8. doi:10.1001/archneur.56.3.303
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman 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*. Jul 1984;34(7):939-44. doi:10.1212/wnl.34.7.939
10. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties. *Neuropsychology*. Jul 2008;22(4):531-44. doi:10.1037/0894-4105.22.4.531
11. Farias ST, Lau K, Harvey D, Denny KG, Barba C, Mefford AN. Early Functional Limitations in Cognitively Normal Older Adults Predict Diagnostic Conversion to Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. Jun 2017;65(6):1152-1158. doi:10.1111/jgs.14835
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975/11/01/ 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
13. Moradi E, Hallikainen I, Hänninen T, Tohka J, Initiative AsDN. Rey's Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2017;13:415-427. doi:10.1016/j.nicl.2016.12.011
14. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology*. Sep 1997;49(3):786-94. doi:10.1212/wnl.49.3.786
15. Boccardi M, Laakso MP, Bresciani L, et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. *Neurobiology of Aging*. 2003/02//Jan- undefined 2003;24(1):95-103.
16. Besson FL, Joie RL, Doeuvre L, et al. Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*. 2015/07/22/ 2015;35(29):10402-10411. doi:10.1523/JNEUROSCI.0150-15.2015

---

# Discussion générale

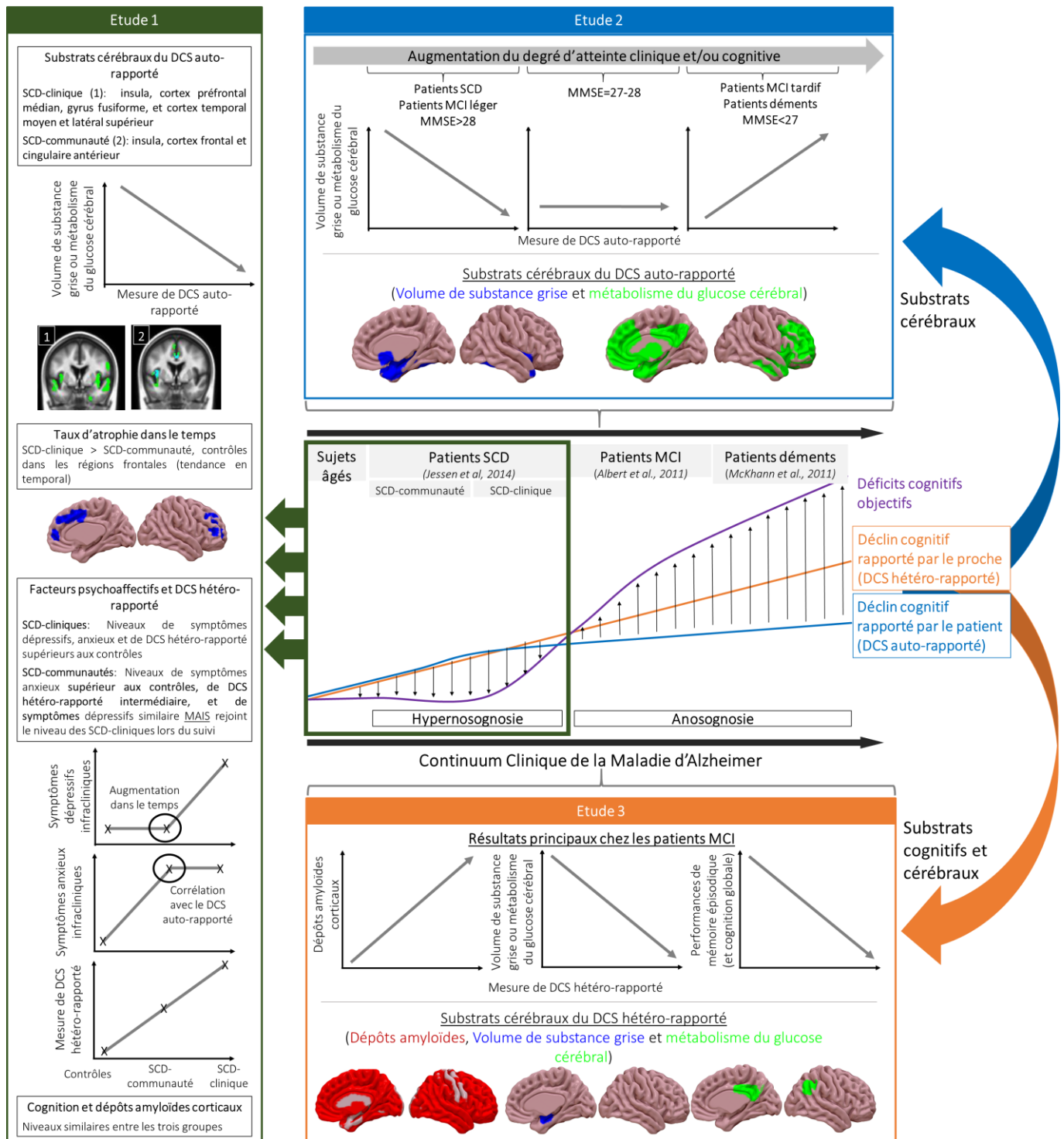
---



## DISCUSSION GENERALE

L'objectif de ce travail de thèse était de clarifier les liens existants entre le DCS et l'intégrité cognitive et cérébrale des patients dans l'ensemble du continuum clinique de la MA. Pour cela, nous avons utilisé une approche multimodale permettant d'explorer différents types d'atteintes cognitives et cérébrales grâce à l'utilisation de données neuropsychologiques, d'IRM anatomique, de TEP-FDG et de TEP-Florbetapir ; i.e., mesurant respectivement les performances cognitives, le volume de substance grise, le métabolisme du glucose cérébral au repos, et les dépôts amyloïdes corticaux. Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur les sujets âgés sans déficits cognitifs objectifs afin de caractériser l'impact du type de recrutement des patients SCD. Nous souhaitions évaluer les différences psychoaffectives, cognitives et cérébrales existantes selon la présence ou l'absence d'un déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même (i.e., DCS auto-rapporté) et/ou d'une consultation médicale à ce sujet (étude 1). Dans un second temps, nous avons élargi nos recherches à l'ensemble du continuum clinique de la MA, d'une part au sein des quatre groupes d'atteinte clinique (i.e., sujets âgés contrôles et patients SCD, MCI et MA), et d'autre part selon le niveau de déficience cognitive globale mesuré à l'aide du MMSE. Nous souhaitions cette fois-ci évaluer les liens existants entre le DCS auto-rapporté et la neurodégénérescence (étude 2). Enfin, nous nous sommes intéressés au déclin cognitif rapporté par le proche (i.e., DCS hétéro-rapporté) en évaluant les altérations cognitives et cérébrales du patient qui lui étaient associées (étude 3). Les résultats des trois études menées au cours de cette thèse sont synthétisés dans la **Figure 35** ci-dessous. Dans cette discussion générale, nous nous proposons d'intégrer l'ensemble des résultats de cette thèse, et de les discuter plus globalement dans le contexte de recherche actuel.

## DISCUSSION GENERALE



**Figure 35.** Synthèse des principaux résultats.

**Abréviations :** DCS, Déclin Cognitif Subjectif ; MCI, patients Mild Cognitive Impairment ; MMSE, Mini Mental State Examination ; SCD, patients Subjective Cognitive Decline ; SCD-clinique, patients SCD recrutés après consultation dans un centre mémoire ; SCD-communauté, patients SCD recrutés chez des volontaires de la communauté sur la base d'un auto-questionnaire.

## 1. Le déclin cognitif subjectif chez les sujets âgés cognitivement sains

### 1.1. Les substrats cognitifs et cérébraux du déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même

Nous nous sommes intéressés, tout au long de cette thèse, aux altérations cognitives et cérébrales qui pouvaient sous-tendre le DCS auto-rapporté chez des sujets âgés ne présentant aucun symptôme clinique (voir **Figure 36.A1-B1**).

Concernant la cognition, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les sujets âgés sans déficits cognitifs objectif et subjectif (i.e., contrôles), et les deux groupes de patients SCD (i.e., recrutés après une consultation auprès d'un neurologue – SCD-cliniques – ou sur la base des réponses à un auto-questionnaire – SCD-communautés) dans notre première étude. Ceci est inhérent à la définition même de ce groupe (*Jessen et al., 2014a*). De plus, nous n'avons pas montré d'associations significatives entre le DCS auto-rapporté et les performances cognitives transversales dans ces trois groupes (voir **Figure 36.A1a-B1a**). Les précédentes études menées chez les patients SCD sont peu consensuelles entre elles ; certaines mettent en évidence une association entre un niveau plus élevé de DCS auto-rapporté et de plus faibles performances cognitives transversales (*Chipi et al., 2019; Slot et al., 2018; Vlachos et al., 2019*), tandis que d'autres ne révèlent aucun lien à ce stade (*Buckley et al., 2013; Carr et al., 2000*). A l'inverse, de nombreuses études longitudinales soulignent l'existence d'un lien consistant et marqué entre ce DCS et un taux plus rapide, ou un risque plus important, de déclin cognitif objectif chez ces patients (*Chipi et al., 2019; Gagliardi et al., 2019; Timmers et al., 2019; van Harten et al., 2013; Wang et al., 2021*). Ici, nous avons retrouvé une association entre la présence d'un haut niveau de DCS auto-rapporté à l'inclusion et une

## DISCUSSION GENERALE

diminution des performances cognitives dans les deux ans chez les patients SCD-communautés uniquement (voir **Figure 36.B1a**) ; bien que nous n'ayons observé aucune dégradation significative de ces performances dans le temps au sein de ces trois groupes. L'absence d'association chez les SCD-cliniques et de déclin cognitif significatif chez les patients SCD (comparés aux sujets contrôles) est probablement due, ici, à un temps de suivi trop court couplé à un effectif relativement faible. En effet, la majorité des études mettant en évidence de tels liens chez ces patients ont des effectifs de plus d'une centaine d'individus et/ou des temps de suivi de plus de deux ans (voir **Tableau 6** ; (*Chipi et al., 2019; Gagliardi et al., 2019; Koppara et al., 2015; Timmers et al., 2019; van Harten et al., 2013*)).

Concernant les liens avec les biomarqueurs de la MA en neuroimagerie, nous nous sommes intéressés aux liens existants avec la pathologie amyloïde et la neurodégénérescence.

Dans notre première étude de thèse, nous n'avons pas retrouvé d'association significative entre le DCS auto-rapporté et les dépôts amyloïdes corticaux à l'inclusion, que ce soit chez les patients SCD-communautés ou les patients SCD-cliniques, ni de différence significative avec les sujets âgés contrôles (voir **Figure 36.A1b-B1b**). Ces résultats ont été confirmés lors d'analyses complémentaires effectuées dans le cadre de notre troisième étude (non gardées dans la version finale du manuscrit), où les patients SCD des deux protocoles ne présentaient aucune association significative avec les mesures de dépôts amyloïdes corticaux, que ce soit en utilisant une valeur néocorticale globale d'amyloïde (i.e., SUVr) ou lors d'analyses sur cerveau entier. Ces résultats sont contraires à ce que rapportent de précédentes études, que ce soit en termes de comparaison de groupes (*Perrotin et al., 2017; Risacher et al., 2015; Snitz et al., 2015a*), ou d'analyses de corrélations (*Aghjayan et al., 2017; Amariglio et al., 2012;*

## DISCUSSION GENERALE

*Amariglio et al., 2015b; Buckley et al., 2017; Perrotin et al., 2012; Snitz et al., 2015c*). Toutefois, ces dernières sont généralement conduites dans des populations de sujets âgés cognitivement sains, et ne se focalisent pas uniquement sur un groupe de patients SCD. Chez ces derniers, les résultats sont moins consensuels puisque si une étude montre une association significative chez certains de ces patients (i.e., SCD-communautés ; *Perrotin et al., 2017*), d'autres n'en montrent pas (*Cacciamani et al., 2017; Verfaillie et al., 2019*). Ici, nous supposons que l'absence de lien entre ces deux éléments repose sur l'âge relativement jeune des patients SCD et la faible proportion de porteurs APOE4. En effet, ces deux éléments sont connus pour interagir avec la pathologie amyloïde et le DCS auto-rapporté (*Knopman et al., 2021; Rowe et al., 2010; Slot et al., 2019; Wisniewski and Drummond, 2020*).

A l'inverse, dans notre première étude, nous avons mis en évidence une association entre un niveau plus élevé de DCS auto-rapporté et une diminution du volume de substance grise et du métabolisme du glucose cérébral au repos chez les patients SCD-communautés, ainsi qu'avec une diminution du métabolisme du glucose chez les patients SCD-cliniques. L'association chez les patients SCD-cliniques a par ailleurs été confirmée lors de notre seconde étude de thèse effectuée sur un échantillon du même protocole comprenant plus de sujets, et étendue au volume de substance grise (voir **Figure 36.B1c**). Cela confirme les résultats de précédentes études menées chez les patients SCD (*Rimajova et al., 2008; Valech et al., 2019*), et est cohérent avec les études mettant en évidence un métabolisme du glucose (*Mosconi et al., 2008; Scheef et al., 2012; Song et al., 2016*) ou un volume de substance grise (*Cantero et al., 2016; Chen et al., 2021; Fan et al., 2018; Hafkemeijer et al., 2013; Hong et al., 2015; Jessen et al., 2006; Liang et al., 2020; Perrotin et al., 2015a; Ryu et al., 2017; Striepens et al., 2010; Sánchez-Benavides et al., 2018; Zhao et al., 2019a*) diminué chez ces patients comparés à des sujets âgés contrôles ; bien que la topographie des associations puisse différer (voir **Tableau**



## DISCUSSION GENERALE

8 et pour revues (*Garcia-Ptacek et al., 2016; Jessen, 2014; Perrotin et al., 2017; Wang et al., 2020*)). De manière intéressante, lorsque nous reproduisons les analyses en ne sélectionnant que les patients amyloïdes positifs, l'association entre le DCS auto-rapporté et le volume de substance grise, ainsi que le métabolisme du glucose cérébral, est retrouvée malgré le faible effectif de patients SCD amyloïdes positifs. Dans ce cas, nous observons également une association avec le métabolisme du glucose cérébral chez les sujets âgés contrôles amyloïdes positifs qui n'était pas présente précédemment. Cela pourrait indiquer l'existence d'une interaction sur le métabolisme du glucose cérébral entre la présence d'une pathologie amyloïde et d'un haut niveau de DCS auto-rapporté, comme cela a été mis en évidence dans une précédente étude (*Vannini et al., 2017c*).

Ainsi, le déclin cognitif rapporté par les individus eux-mêmes ne semble associé ni à la pathologie amyloïde, ni aux performances cognitives des patients SCD à l'inclusion. Toutefois, il prédit la diminution des performances cognitives de certains de ces patients dans le temps et pourrait indiquer l'existence de processus neurodégénératifs sous-jacents. Nous pouvons donc supposer qu'à ce stade, le DCS auto-rapporté précède les troubles cognitifs objectivables et soit sensible à des altérations neurodégénératives et des changements cognitifs que les tests actuellement utilisés en routine clinique ne sont pas toujours capables de détecter (pour revue voir (*Rabin et al., 2017*)). En effet, les déficits cognitifs survenant durant le vieillissement restent subtils, et des efforts sont actuellement menés en recherche afin de créer des mesures cognitives plus sensibles tel que le score composite de cognition globale nommé le PACC (pour *Preclinical Alzheimer Cognitive Composite*) (*Mormino et al., 2017; Papp et al., 2017; Papp et al., 2020*)).

## 1.2. Les substrats cognitifs et cérébraux du déclin cognitif rapporté par un proche

Afin d'améliorer notre compréhension des substrats du DCS hétéro-rapporté chez ces patients, nous nous sommes également intéressés dans notre troisième étude de thèse aux altérations cognitives et cérébrales qui pouvaient sous-tendre ce ressenti dans un groupe de patients SCD se recoupant partiellement avec celui de la première étude (i.e., SCD-cliniques) (voir **Figure 36.A2-B2**).

Contrairement aux résultats de notre première étude de thèse évaluant les liens avec le DCS auto-rapporté, nous avons retrouvé ici une association significative entre un plus haut niveau de DCS hétéro-rapporté et de plus faibles performances cognitives globales (mais pas mnésiques) chez les patients SCD à l'inclusion. De plus, nous avons mis en évidence une association significative entre l'augmentation de ce DCS et la diminution de ces performances dans le temps lors d'un suivi moyen de deux ans ; bien que le DCS hétéro-rapporté à l'inclusion ne prédise pas le déclin cognitif (voir **Figure 36.B2a**). Ces résultats sont cohérents avec la littérature, puisque les études sont beaucoup plus consensuelles au regard du lien entre le DCS hétéro-rapporté et la cognition qu'elles ne le sont pour le DCS auto-rapporté (*Caselli et al., 2014; Chipi et al., 2019; Gifford et al., 2015a; Nicholas et al., 2017; Nosheny et al., 2018; Nosheny et al., 2019; Ryan et al., 2019*). De façon intéressante, ces liens longitudinaux entre le DCS hétéro-rapporté et la cognition sont indépendants du DCS auto-rapporté puisqu'ils subsistent lorsque cette dernière variable est prise en compte dans le modèle. Les proches semblent ainsi capables de détecter des changements cognitifs récents chez les individus, indépendamment de ce que rapporte l'individu lui-même. De plus, ces liens n'ont pas été mis

## DISCUSSION GENERALE

en évidence dans le groupe de sujets âgés contrôles. Comme souligné lors de précédentes études, il est probable que l'association avec le risque de déclin cognitif objectif soit d'autant plus forte lorsque les sujets âgés sans déficits cognitifs objectifs combinent la présence de hauts niveaux de déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même et un proche, plutôt que lorsque seulement l'un ou l'autre est présent (*Gifford et al., 2014; Gifford et al., 2015a*). Il est toutefois important de noter que les résultats dont nous parlons ci-dessus n'ont pas été répliqués dans la cohorte ADNI. Ceci s'explique très probablement par le fait que dans l'ADNI, les proches des patients SCD ne doivent pas considérer l'inquiétude du patient comme étant liée à un déficit progressif de sa mémoire. Il semble donc chez les SCD de l'ADNI, cette mesure ne reflète pas réellement une mesure de DCS hétéro-rapporté. De plus, l'absence de répllication dans cette cohorte pourrait également être liée à la différence dans le type de recrutement des patients SCD, puisque ceux d'IMAP+ sont des SCD-cliniques (i.e., recrutés en centre mémoire), tandis que dans la cohorte ADNI, ce sont des SCD-communautés.

En ce qui concerne les liens existants avec les mesures en neuroimagerie de pathologie amyloïde et de neurodégénérescence, nous n'avons retrouvé aucune association significative avec le DCS hétéro-rapporté chez les patients SCD à l'inclusion. Nous avons toutefois mis en évidence l'existence d'une association entre la présence d'un haut niveau de DCS hétéro-rapporté à l'inclusion et l'augmentation des dépôts amyloïdes corticaux (i.e. valeur néocorticale globale d'amyloïde – SUVR) dans les deux ans chez ces patients (voir **Figure 36.B2b**). Cette association ne dépend pas du DCS auto-rapporté puisque les mêmes résultats sont retrouvés après correction pour cette variable. A notre connaissance, c'est la première étude qui s'est intéressée à ces liens dans ce groupe de patients. Les résultats obtenus avec la mesure néocorticale globale d'amyloïde sont toutefois proches de ceux mis en évidence dans

## DISCUSSION GENERALE

deux études précédentes menées chez des sujets âgés cognitivement sains (*Rueda et al., 2015; Sanchez-Benavides et al., 2020*).

Ainsi, contrairement au déclin cognitif rapporté par les individus eux-mêmes, celui rapporté par un proche semble fortement associé aux performances cognitives des patients SCD à l'inclusion, et augmente parallèlement à la diminution de leurs performances cognitives dans le temps, même s'il ne prédit pas le déclin cognitif. De plus, bien que le DCS hétéro-rapporté ne soit pas directement associé aux biomarqueurs de la MA à l'inclusion, le fait qu'un proche indique la présence d'une détérioration des capacités cognitives du patient pourrait indiquer un plus haut risque, pour ce dernier, d'une augmentation des dépôts amyloïdes corticaux au cours des années suivantes, et donc du risque de MA. Il semble donc d'autant plus important de prendre en compte ces deux paramètres lorsque l'on tente de détecter les patients SCD les plus à risque de décliner cognitivement ou d'être dans le continuum biologique de la MA.

### **1.3. La consultation d'un neurologue en centre mémoire : le synonyme d'une plus grande vulnérabilité à la pathologie chez les patients SCD**

Les résultats de notre première étude de thèse nous permettent également d'évaluer les différences cognitives, cérébrales, mais aussi psychoaffectives, existantes entre des patients SCD recrutés après une consultation auprès d'un neurologue (i.e., SCD-cliniques), et des patients recrutés sur la base d'un haut niveau de DCS auto-rapporté mesuré à l'aide d'un auto-questionnaire (i.e., SCD-communautés). Peu d'études se sont intéressées à l'impact du type de recrutement des patients SCD qui reste actuellement un grand facteur d'hétérogénéité entre les études (pour revues voir (*Archer et al., 2015; Rodríguez-Gómez et al., 2015*)). Cette

## DISCUSSION GENERALE

première étude présente l'avantage de comparer deux groupes de patients ayant un niveau équivalent de DCS auto-rapporté, ce qui permet d'apporter des informations complémentaires aux connaissances actuelles sur le sujet (pour revues voir (*Pini and Wennberg, 2021; Rodríguez-Gómez et al., 2015*)).

Comme nous avons pu le voir dans les précédentes parties de cette discussion, notre première étude nous a permis de mettre en évidence des similitudes entre les groupes de patients SCD qui présentent tous les deux des performances cognitives et un taux de patients amyloïdes positifs similaire. De plus, tous deux présentent des associations significatives entre l'augmentation du DCS auto-rapporté et la diminution du métabolisme du glucose cérébral, bien que les régions mises en évidence diffèrent en partie. En effet, chez les patients SCD-communautés, nous avons retrouvé cette association, ainsi qu'un lien avec une diminution du volume de substance grise, dans des régions frontales, ainsi que dans l'insula et le cortex cingulaire antérieur. Ces régions sont toutes les trois connues pour être impactées lors du vieillissement normal (*Chételat et al., 2013; Fjell and Walhovd, 2010; Kalpouzos et al., 2009*), et sont généralement associées aux facteurs psychoaffectifs (i.e., symptômes dépressif et anxieux) (*Donovan et al., 2015; Du et al., 2012; Krell-Roesch et al., 2016; Pink et al., 2017; Spampinato et al., 2009*). Un plus haut niveau de DCS auto-rapporté pourrait donc refléter chez eux le vieillissement normal, et une inquiétude accrue face au ressenti d'une détérioration de leurs capacités cognitives qui restent pourtant dans les normes. Cette hypothèse concorde avec le lien existant entre de plus hauts niveaux de DCS auto-rapporté et de plus forts symptômes anxieux infracliniques retrouvé uniquement chez ces patients. Chez les patients SCD-cliniques, nous avons aussi retrouvé cette association dans l'insula et les régions frontales (i.e., cortex préfrontal médian), mais elle est étendue aux régions temporales

## DISCUSSION GENERALE







et au gyrus fusiforme qui sont toutes les deux sensibles à la MA (*Chételat et al., 2008a; Jagust, 2018; La Joie et al., 2012*). Le DCS auto-rapporté refléterait donc également l'existence d'altérations cérébrales typiques de la MA chez ces patients où il n'est pas corrélé aux facteurs psychoaffectifs. De plus, nous avons mis en évidence chez ces patients SCD-cliniques un taux d'atrophie dans le temps supérieur à celui des deux autres groupes dans des régions frontales et temporales, ainsi qu'une augmentation significative dans le temps du déclin ressenti en praxies et activités domestiques indiquant une généralisation de leur DCS. Ces éléments indiquent qu'ils pourraient représenter une population plus à risque de développer un futur déclin cognitif voire une démence.

D'autres résultats viennent étayer l'hypothèse selon laquelle les patients SCD-cliniques représentent une population plus à risque. Comme nous l'avons évoqué dans le cadre théorique de cette thèse (voir section **2.2.1**), les symptômes dépressifs et anxieux peuvent eux-mêmes être associés au risque de déclin cognitif (*Donovan et al., 2014; Gulpers et al., 2016; Köhler et al., 2010; Pietrzak et al., 2015b; Potvin et al., 2011; Wilson et al., 2011; Zhang et al., 2020*) et de conversion vers la démence (*Gallacher et al., 2009; Mirza et al., 2016; Palmer et al., 2007; Wilson et al., 2002; Wilson et al., 2011; Yang et al., 2020*), et leur cooccurrence augmente d'autant plus le risque de dégradation des performances cognitives (*Beaudreau and O'Hara, 2009*). De plus, des études montrent que les personnes âgées combinant ces deux symptômes avec la présence d'un haut niveau de DCS auto-rapporté ont un risque de conversion plus élevé (*Liew, 2019; Liew, 2020*). De la même manière, plusieurs études (dont notre troisième étude de thèse), indiquent que le DCS hétéro-rapporté est également associé au risque de déclin cognitif (*Gifford et al., 2015a; Nicholas et al., 2017; Nosheny et al., 2019; Ryan et al., 2019*) et de conversion vers la démence (*Amariglio et al.,*

## DISCUSSION GENERALE

2015a; Carr et al., 2000; Numbers et al., 2020; Rabin et al., 2012) ; et ce, d'autant plus lorsqu'il est combiné à la présence d'un DCS auto-rapporté (Gifford et al., 2014; Gifford et al., 2015a). Or, dans notre première étude de thèse, nous avons mis en évidence un niveau plus élevé de ces trois éléments (i.e., DCS hétéro-rapporté, symptômes dépressifs et anxieux infracliniques) chez les patients SCD-cliniques comparés aux sujets contrôles à l'inclusion ; ce qui pourrait être révélateur de comorbidités liées à la MA chez ces patients. Les patients SCD-communautés présentaient, eux, un niveau intermédiaire de DCS hétéro-rapporté et un taux similaire de symptômes dépressifs. De façon intéressante, une précédente étude indique que le DCS auto-rapporté apparaît en moyenne 59 mois avant la conversion vers le stade MCI, contre seulement 28 mois pour le DCS hétéro-rapporté (Caselli et al., 2014). Nous pouvons donc supposer que le niveau intermédiaire de la mesure de DCS hétéro-rapporté présent chez les patients SCD-communautés comparé aux deux autres groupes puisse s'expliquer par une survenue plus tardive de ce ressenti comparé à ce que rapporte l'individu lui-même. De plus, le niveau de symptômes dépressifs infracliniques chez ces patients augmente dans le temps et rejoint, après deux ans, celui que les patients SCD-cliniques avaient à l'inclusion. Bien que nos études ne nous permettent pas d'établir les liens de causalité, ces derniers résultats suggèrent que les patients SCD-communautés pourraient représenter un stade intermédiaire dans un continuum menant aux SCD-cliniques, et viennent nuancer l'hypothèse selon laquelle ces patients souffriraient uniquement d'une certaine vulnérabilité psychoaffective.

Il est à noter que la consultation d'un professionnel de santé en centre mémoire au sujet du ressenti d'une détérioration de ses capacités cognitives a été récemment proposée comme nouveau critère SCD-plus par la SCD-I (Jessen et al., 2020).

		A. Sujets âgés	B. Patients SCD (Jessen et al., 2014)	C. Patients MCI (Albert et al., 2011)	D. Patients déments (McKhann et al., 2011)					
<b>1. Déclin cognitif rapporté par le patient (DCS auto-rapporté)</b>										
Corrélat	a.Cognition 	NS	Non associés à l'inclusion <b>MAIS</b> prédit le déclin cognitif global	Lien non étudié	Lien non étudié					
	b.Pathologie amyloïde 	NS	NS	NS	NS					
	c.Neurodégénérescence 	NS	<p style="text-align: center;">A l'inclusion:</p> <p>↗ associé ↘ volume de substance grise</p> <p>↗ associé ↘ métabolisme du glucose cérébral au repos</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p style="text-align: center;">A l'inclusion:</p> <p>↗ associé ↘ volume de substance grise</p> <p>↗ associé ↘ métabolisme du glucose cérébral au repos</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;"><b>Dépend du degré de déficience cognitive des patients</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center; background-color: #f0f0f0;">Patients avec MMSE&gt;28</td> <td style="width: 50%; text-align: center; background-color: #f0f0f0;">Patients avec MMSE&lt;27</td> </tr> <tr> <td>↗ associé ↘ volume de substance grise</td> <td>↗ associé ↘ volume de substance grise</td> </tr> <tr> <td>↗ associé ↘ métabolisme du glucose cérébral au repos</td> <td>↗ associé ↘ métabolisme du glucose cérébral au repos</td> </tr> </table>			Patients avec MMSE>28	Patients avec MMSE<27	↗ associé ↘ volume de substance grise	↗ associé ↘ volume de substance grise	↗ associé ↘ métabolisme du glucose cérébral au repos
Patients avec MMSE>28	Patients avec MMSE<27									
↗ associé ↘ volume de substance grise	↗ associé ↘ volume de substance grise									
↗ associé ↘ métabolisme du glucose cérébral au repos	↗ associé ↘ métabolisme du glucose cérébral au repos									
<b>2. Déclin cognitif rapporté par le proche (DCS hétéro-rapporté)</b>										
Corrélat	a.Cognition 	NS	↗ associé ↘ MMSE à l'inclusion et dans le temps <b>MAIS</b> ne prédit pas le déclin cognitif global	↗ associé ↘ performances de mémoire épisodique ± MMSE à l'inclusion et dans le temps <b>MAIS</b> ne prédit pas le déclin cognitif global	NS					
	b.Pathologie amyloïde 	NS	Non associés à l'inclusion <b>MAIS</b> prédit ↗ dépôts amyloïdes corticaux après 2 ans	A l'inclusion: ↗ associé ↗ dépôts amyloïdes corticaux (SUVr et cerveau entier)	NS					
	c.Neurodégénérescence 	NS	NS	A l'inclusion: ↗ associé ↘ volume de substance grise et métabolisme du glucose cérébrale au repos dans des régions sensibles à la maladie d'Alzheimer	NS					

**Figure 36.** Schéma récapitulatif des substrats cognitifs et cérébraux des mesures de déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même (bleu) ou son proche (orange) mis en évidence dans le cadre de cette thèse.

**Abréviations :** DCS, Déclin Cognitif Subjectif ; MCI, patients Mild Cognitive Impairment ; MMSE, Mini Mental State Examination ; NS, association Non Significative ; SCD, patients Subjective Cognitive Decline ; ↗, augmentation ; ↘, diminution.



## 2. Le déclin cognitif subjectif chez les patients MCI et déments

Comme nous l'avons vu dans le cadre théorique de cette thèse (voir sections **2.2.3** et **2.3.3**), les études évaluant les liens entre les biomarqueurs de la MA et le DCS aux stades pré-démenciels et démentiels de type Alzheimer sont peu nombreuses. Afin d'obtenir une caractérisation du DCS à travers tout le continuum clinique de la MA, et non pas seulement chez les patients SCD, nous nous sommes donc également intéressés aux substrats cognitifs et cérébraux du déclin cognitif rapporté par le patient et/ou son proche à ces stades cliniques plus tardifs.

### 2.1. Diminution de la conscience de ses troubles mnésiques dès le stade MCI

Dans le cadre de notre seconde étude de thèse, nous nous sommes dans un premier temps intéressés aux différences existant entre le déclin mnésique rapporté par l'individu lui-même et les performances mnésiques objectives mesurées au niveau des tests neuropsychologiques. Dans cette étude menée au sein de deux cohortes indépendantes, nous observons une augmentation du DCS auto-rapporté chez tous les patients comparés aux sujets âgés contrôles, mais peu de différences entre les groupes de patients. A l'inverse, nous observons des performances de mémoire épisodique similaires entre les sujets âgés contrôles et les patients SCD, mais une diminution significative de ces performances chez les patients MCI, et encore plus chez les patients déments. Un index de conscience des troubles, créé sur la différence existante entre ces deux mesures (i.e., score delta), nous a permis de confirmer cette discordance et de mettre en évidence une diminution du niveau de conscience des troubles chez les patients déments comparés aux sujets âgés cognitivement sains (i.e., sujets âgés contrôles et patients SCD), et chez les patients MCI du protocole IMAP+ à un stade

## DISCUSSION GENERALE

intermédiaire entre les deux. Ces résultats sont cohérents avec de précédentes études qui indiquent la présence d'une anosognosie chez les patients déments (*Castrillo Sanz et al., 2016; Conde-Sala et al., 2013; Cosentino et al., 2011; Galeone et al., 2011; Hanyu et al., 2007; Lehrner et al., 2015; Starkstein et al., 2010; Turró-Garriga et al., 2013; Turró-Garriga et al., 2016a; Turró-Garriga et al., 2016b*). Chez les patients MCI, les études sont moins consensuelles puisque certaines indiquent l'existence d'une anosognosie chez eux (*Galeone et al., 2011; Hanyu et al., 2007; Lehrner et al., 2015; Lin et al., 2010; Nobili et al., 2010; Perrotin et al., 2007; Therriault et al., 2018*), tandis que d'autres n'en révèlent pas (*Farias et al., 2005; Kalbe et al., 2005; Onor et al., 2006; Orfei et al., 2010*). Les différences observées chez ces patients sont très probablement dues au degré d'atteinte clinique qui peut différer selon les études. En effet, plusieurs études indiquent que la prévalence de la perte de conscience des troubles augmente avec l'avancée dans la maladie ; les patients aux stades les plus sévères de démence sont quasiment tous anosognosiques, tandis que ceux avec des déficits légers sont peu touchés par ce phénomène (*Starkstein et al., 2006; Turró-Garriga et al., 2014*). De plus, des études longitudinales indiquent que la prévalence de l'anosognosie augmente dans le temps chez les patients MCI et déments (*Aalten et al., 2006; Edmonds et al., 2018; McDaniel et al., 1995; Mograbi et al., 2012; Wilson et al., 2015*).

Ainsi, tandis que les patients SCD présentent une conscience « accrue » de leurs troubles, une perte de conscience des troubles survient aux stades plus tardifs de la maladie, y compris chez les patients MCI lorsqu'ils présentent des déficits cognitifs plus importants. Le fait que les patients MCI du protocole IMAP+ soient plus avancés dans le continuum clinique de la MA que ceux du protocole ADNI (i.e., scores significativement plus élevés de MMSE) pourrait

expliquer que nous n'observons pas de diminution significative de la conscience des troubles chez ces derniers.

### **2.2. Inversion de la relation existante entre le déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même et la neurodégénérescence avec l'avancée dans la maladie**

Dans un second temps, nous avons souhaité mettre en évidence les processus neurodégénératifs sous-tendant le déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même aux stades pré-déméntiels et démentiels de type Alzheimer. Dans notre seconde étude, contrairement à l'association négative entre le DCS auto-rapporté et la neurodégénérescence retrouvée chez les patients SCD, nous avons mis en évidence une association positive chez les patients déments des deux protocoles, ainsi que chez les patients MCI du protocole IMAP+. En effet, dans ces groupes, c'est un plus faible niveau de DCS auto-rapporté qui est associé à un plus faible métabolisme du glucose cérébral, et cette association est étendue au volume de substance grise dans la cohorte ADNI ; probablement en raison de la taille de l'échantillon plus importante (voir **Figure 36.C1c-D1c**). Cette relation inverse entre le déclin cognitif rapporté par l'individu lui-même et la neurodégénérescence est probablement liée à la diminution du niveau de conscience des troubles avec l'avancée dans la maladie que nous avons évoqués dans le paragraphe précédent. Les patients MCI du protocole ADNI présentant une conscience des troubles similaire à celle des sujets âgés contrôles, cela pourrait d'ailleurs expliquer l'association négative avec le volume de substance grise retrouvée chez ces derniers. Jusqu'ici, peu d'études se sont intéressées aux liens existants entre la mesure de DCS auto-rapporté et les biomarqueurs de la MA à ces stades tardifs. Ces dernières ne retrouvent que de faibles

## DISCUSSION GENERALE

associations avec le volume de substances grise (*Fyock and Hampstead, 2015; Rueda et al., 2015*), et une seule a mis en évidence une relation similaire avec le métabolisme du glucose cérébral chez des patients déments (*Salmon et al., 2006*). De nombreuses études se sont, au contraire, intéressées aux liens existants avec des mesures d'anosognosie basées sur la différence existante entre le DCS auto-rapporté et le DCS hétéro-rapporté ou les performances cognitives objectives. Ces dernières indiquent l'existence d'un lien consistant et marqué entre une diminution de la conscience des troubles et une diminution du métabolisme du glucose cérébral (*Gerretsen et al., 2017; Guerrier et al., 2018; Harwood et al., 2005; Nobili et al., 2010; Perrotin et al., 2015b; Salmon et al., 2006; Sultzer et al., 2014; Therriault et al., 2018; Vannini et al., 2017b*), ou une réduction du volume de substance grise (*Fujimoto et al., 2017; Guerrier et al., 2018; Spalletta et al., 2014; Tondelli et al., 2018*) dans huit régions clés (i.e., gyri frontaux inférieur/supérieur/médian, cortex cingulaire antérieur/postérieur, cortex orbito-frontal, lobe temporal médian et insula ; pour revue voir (*Hallam et al., 2020*)). De manière intéressante, les régions cérébrales mises en évidence dans notre étude sont très proches de ces dernières et font donc partie des régions altérées dans la MA ou appartenant au DMN qui est un réseau connu pour être associé à la conscience de soi (*Buckner et al., 2008; Mevel et al., 2011*).

Au stade démentiel de type Alzheimer, et parfois dès le stade MCI, la présence d'un faible score de DCS auto-rapporté semble ainsi refléter une anosognosie plus importante et une neurodégénérescence de type Alzheimer plus forte. Ceci est cohérent avec les précédentes études indiquant qu'une plus forte anosognosie est associée à un plus mauvais pronostic (*Edmonds et al., 2014; Edmonds et al., 2018; Munro et al., 2018; Spalletta et al., 2014*).

Toutefois, les résultats obtenus diffèrent entre les groupes cliniques des différents protocoles. Afin de s'émanciper des critères cliniques d'inclusion propres à chaque cohorte, nous avons répliqué nos analyses selon le score de MMSE. Nos résultats suggèrent que le déclin cognitif rapporté par le patient devrait être interprété différemment selon le niveau de déficience cognitive globale. Chez les patients ayant un score de MMSE supérieur à 28, c'est un plus fort score de DCS auto-rapporté qui est associé à un profil de risque plus élevé ; tandis que chez les patients ayant un MMSE inférieur à 27, c'est l'inverse (voir **Figure 36.1c**).

### 2.3. Le déclin mnésique rapporté par le proche : une donnée clinique clé chez les patients MCI

Enfin, nous avons souhaité évaluer la signification et l'utilité clinique du déclin mnésique rapporté par un proche chez les patients MCI et déments dans le cadre de notre troisième étude de thèse (voir **Figure 36.C2-D2**) ; et ce, au sein de deux cohortes indépendantes. Dans notre seconde étude, nous observons une discordance entre les scores de DCS auto-rapporté et de performances mnésiques objectives. Dans cette troisième étude, nous observons cette fois une discordance entre le DCS hétéro-rapporté qui augmente graduellement d'un groupe clinique à l'autre (excepté entre les patients SCD et MCI du protocole IMAP+), et le DCS auto-rapporté qui, lui, est plus fort chez tous les patients par rapport aux sujets âgés contrôles, mais ne diffère pas entre eux. Ces résultats sont consistants avec de précédentes études montrant une meilleure sensibilité du DCS hétéro-rapporté, comparé au DCS auto-rapporté, pour distinguer les groupes cliniques entre eux (*Nosheny et al., 2019; Rahman-Filipiak et al., 2018; Rami et al., 2014; Rueda et al., 2015; Ryu et al., 2020; Sikkes et al., 2010; Slavin et al., 2010*). Le déclin mnésique rapporté par le proche semble ainsi être plus étroitement lié à

## DISCUSSION GENERALE

l'augmentation du niveau de déficience cognitive du patient que ne l'est celui rapporté par le patient lui-même. Cela reflète très probablement l'augmentation de l'anosognosie du patient que nous avons évoqué précédemment.

De plus, nos résultats indiquent qu'un plus haut niveau de DCS hétéro-rapporté est associé à de plus faibles performances mnésiques chez les patients MCI des deux cohortes à l'inclusion, et que l'augmentation de ce DCS dans le temps est corrélée à la diminution de leurs performances cognitives globales et de mémoire épisodique. Toutefois, le DCS hétéro-rapporté à l'inclusion ne prédit pas l'apparition d'un déclin cognitif dans les deux ans (voir **Figure 36.C2a**). Bien que toutes les précédentes études ne retrouvent pas ce lien (*Buelow et al., 2014; Gifford et al., 2015a*), ces résultats concordent avec ce qui a été mis en évidence dans de nombreuses autres études (*Buckley et al., 2015; Buelow et al., 2014; Nosheny et al., 2018; Nosheny et al., 2019; Slavin et al., 2015*), et suggèrent que les proches sont capables de détecter de manière fiable l'état cognitif des patients MCI.

De manière intéressante, nos résultats indiquent également qu'un plus haut niveau de DCS hétéro-rapporté est très fortement associé aux dépôts amyloïdes corticaux à l'inclusion, que ce soit en termes de valeur néocorticale globale ou d'analyse sur cerveau entier, et ce uniquement chez les patients MCI (voir **Figure 36.C2b**). Cette association n'a en effet pas été mise en évidence dans les trois autres groupes, ni avec la mesure de DCS auto-rapporté (analyse complémentaire non gardée dans la version finale du manuscrit). Nous avons également retrouvé une association avec une diminution du volume de substance grise dans le lobe temporal médian et du métabolisme du glucose dans le cortex cingulaire postérieur, le précuneus et le gyrus angulaire uniquement chez les patients MCI du protocole ADNI à l'inclusion (voir **Figure 36.C2c**). Cette association n'est visible qu'à un seuil très permissif dans

## DISCUSSION GENERALE

le protocole IMAP+, probablement dû à la taille de l'échantillon plus faible dans ce dernier. Ces résultats sont cohérents avec trois précédentes études mettant en évidence une association avec une valeur néocorticale globale d'amyloïde (*Rueda et al., 2015*) et une augmentation de la neurodégénérescence (*Fyock and Hampstead, 2015; Roy et al., 2014; Rueda et al., 2015*) chez les patients MCI. Notre étude permet toutefois d'apporter des informations complémentaires aux connaissances actuelles sur le sujet puisque (1) nous précisons la spécificité des associations qui ne sont pas retrouvées dans les autres groupes cliniques et résistent lorsque l'on contrôle les analyses pour la mesure de DCS auto-rapporté, (2) nous spécifions la topographie des associations en effectuant des analyses sur cerveau entier et pas uniquement dans des régions d'intérêts prédéfinies, et (3) nous les validons au travers de deux cohortes indépendantes et après correction pour les comparaisons multiples, ce qui nous conforte dans la force et la fiabilité de ces résultats.

Ainsi, nos résultats indiquent qu'au-delà de ce que rapporte le patient, le déclin mnésique rapporté par le proche représente une donnée clinique clé chez les patients MCI où elle est fortement associée à la pathologie amyloïde et plus faiblement aux performances cognitives/mnésiques et à la neurodégénérescence dans des régions sensibles à la MA (*Besson et al., 2015*). A un stade où certains patients commencent à perdre conscience de leur trouble, cette mesure pourrait permettre de détecter les patients se situant dans le continuum biologique de la MA, et pourrait donc s'avérer particulièrement utile pour présélectionner les patients dans le cadre des essais cliniques portant sur les patients MCI amyloïdes positifs.

### 3. Limites et perspectives de recherche

Ce travail de thèse a permis de préciser la valeur clinique du déclin cognitif rapporté par le patient lui-même ainsi que son proche selon le stade d'atteinte dans le cadre du continuum clinique de la MA ; mais également de comprendre l'impact que pouvait avoir le type de recrutement chez les patients SCD. Une des forces de ce travail repose sur le caractère multimodal des différentes études menées, ainsi que sur la réplication des résultats des études 2 et 3 au sein d'une cohorte indépendante avec un plus grand effectif. Ce travail présente néanmoins un certain nombre de limites.

Tout d'abord, une partie des résultats indique l'importance de prendre en compte les symptômes dépressifs et anxieux chez les sujets âgés cognitivement sains. En effet, la présence d'un haut niveau de déclin subjectif chez ces sujets est associé à un risque plus élevé de conversion vers la démence (*Mitchell et al., 2014; Wang et al., 2021*) ; et nous avons pu mettre en évidence que ces patients SCD présentent généralement de plus hauts niveaux de symptômes dépressifs et anxieux infracliniques. Toutefois, aucune analyse de médiation n'a été effectuée, et nous ne pouvons donc pas certifier la causalité de ces liens qui restent à éclaircir lors de futures études. Dans tous les cas, la mise en place d'interventions non-pharmacologiques chez ces sujets pourraient permettre de réduire ces symptômes qui peuvent à la fois indiquer une comorbidité liée à la MA, mais aussi être associés à une certaine vulnérabilité psychoaffective.

Deuxièmement, ce travail se focalise uniquement sur des mesures d'altérations cérébrales structurelles, fonctionnelles et moléculaires (i.e., volume de substance grise, métabolisme du



## DISCUSSION GENERALE

glucose cérébral et pathologie amyloïde). Il serait important de venir compléter ce panel par l'utilisation d'autres modalités d'imagerie. En effet, nous n'avons pas eu l'occasion lors de ce travail de thèse d'investiguer les liens existants avec la connectivité structurelle (i.e., DTI ou DKI) qui semble plus sensible que les mesures habituelles d'atrophie cérébrale pour détecter des altérations cérébrales microscopiques (*Douaud et al., 2013; Falangola et al., 2013*) ; ou encore la connectivité fonctionnelle (i.e., IRM fonctionnelle) qui est pourtant fortement impliquée dans les processus de conscience de soi, notamment dans les régions du DMN (*Buckner et al., 2008; Perrotin et al., 2015b*). De plus, nous ne disposons pas de mesures de la pathologie tau, qui est importante à prendre en compte pour définir la pathologie Alzheimer (*Jack et al., 2018a*), et permettrait d'obtenir des informations essentielles à la compréhension des liens existants entre le DCS et le risque de MA. De la même manière, ce travail ne s'est focalisé que sur des mesures d'atteinte cognitive globale et de mémoire épisodique, et il serait intéressant de venir compléter ces informations en investiguant les liens existants avec d'autres fonctions cognitives telles que les autres types de mémoire, les fonctions exécutives et attentionnelles, ou encore le langage.

Enfin, ces résultats ne sont valables qu'à l'échelle du groupe et la valeur clinique individuelle de ces derniers reste à déterminer. Il serait par exemple pertinent d'identifier le seuil de DCS hétéro-rapporté le plus efficace (i.e., sensible et spécifique) pour distinguer les patients MCI positifs des patients négatifs à l'amyloïde. Cela pourrait notamment permettre de présélectionner une population à plus forte concentration de MCI amyloïdes positifs en vue d'essais cliniques (et réduire ainsi le nombre de ponctions lombaires et/ou examens TEP nécessaires).

#### 4. Conclusion générale

Cette thèse confirme l'importance de prendre en compte le déclin cognitif rapporté par les individus eux-mêmes et leurs proches chez les sujets âgés sans déficits cognitifs objectifs, chez qui ils pourraient indiquer la présence de troubles cognitifs que les tests actuellement utilisés en routine clinique ne sont pas capables de détecter. A ce stade, le déclin cognitif rapporté par les individus indique la présence de processus neurodégénératifs sous-jacents ; tandis que celui rapporté par un proche est associé à un risque plus important de développer une pathologie amyloïde dans les deux ans. De plus, le fait de consulter un neurologue indique une plus grande vulnérabilité à la pathologie chez les patients SCD, et est un facteur de risque supplémentaire à prendre en compte.

A l'inverse, dès le stade MCI, une perte de conscience des troubles apparaît chez certains patients. A partir de ce moment, et notamment chez les patients ayant un MMSE inférieur à 27, c'est un plus faible niveau de déclin cognitif rapporté par le patient qui indique un plus mauvais pronostic, avec des altérations neurodégénératives de type Alzheimer plus importantes. A ce stade, le déclin mnésique rapporté par le proche est crucial à prendre en compte puisqu'il indique non seulement des performances cognitives dégradées, mais est aussi associé à la présence de biomarqueurs typiques de la MA, avec une plus forte pathologie amyloïde et des altérations neurodégénératives dans des régions typiques de la MA.



---

# Références bibliographiques

---



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- A Armstrong, R., 2019. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol.* 57, 87-105.
- Aalten, P., Valen, E.v., Vugt, M.E.d., Lousberg, R., Jolles, J., Verhey, F.R.J., 2006. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *International Psychogeriatrics.* 18, 3-17.
- Aalten, P., Ramakers, I.H., Biessels, G.J., de Deyn, P.P., Koek, H.L., OldeRikkert, M.G., Oleksik, A.M., Richard, E., Smits, L.L., van Swieten, J.C., Teune, L.K., van der Lugt, A., Barkhof, F., Teunissen, C.E., Rozendaal, N., Verhey, F.R., van der Flier, W.M., 2014. The Dutch Parelnoer Institute--Neurodegenerative diseases; methods, design and baseline results. *BMC Neurol.* 14, 254.
- Abdelnour, C., Rodríguez-Gómez, O., Alegret, M., Valero, S., Moreno-Grau, S., Sanabria, Á., Hernández, I., Rosende-Roca, M., Vargas, L., Mauleón, A., Sánchez, D., Espinosa, A., Ortega, G., Pérez-Cordón, A., Diego, S., Gailhajanet, A., Guitart, M., Sotolongo-Grau, Ó., Ruiz, A., Tárraga, L., Boada, M., 2017. Impact of Recruitment Methods in Subjective Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis.* 57, 625-632.
- Abdulrab, K., Heun, R., 2008. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *Eur Psychiatry.* 23, 321-30.
- Adlam, A.L., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., Hodges, J.R., 2006. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex.* 42, 675-84.
- Agarwal, R., Tripathi, C.B., 2014. Association of apolipoprotein E genetic variation in Alzheimer's disease in Indian population: a meta-analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 29, 575-82.
- Aghjayan, S.L., Buckley, R.F., Vannini, P., Rentz, D.M., Jackson, J.D., Sperling, R.A., Johnson, K.A., Amariglio, R.E., 2017. The influence of demographic factors on subjective cognitive concerns and beta-amyloid. *International Psychogeriatrics.* 29, 645-652.
- Albert, M.S., DeKosky, S.T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H.H., Fox, N.C., Gamst, A., Holtzman, D.M., Jagust, W.J., Petersen, R.C., Snyder, P.J., Carrillo, M.C., Thies, B., Phelps, C.H., 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. *Alzheimers Dement.* 7, 270-9.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Albert, S.M., Michaels, K., Padilla, M., Pelton, G., Bell, K., Marder, K., Stern, Y., Devanand, D.P., 1999. Functional significance of mild cognitive impairment in elderly patients without a dementia diagnosis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 7, 213-20.
- Alexander, G.E., Chen, K., Pietrini, P., Rapoport, S.I., Reiman, E.M., 2002. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. *Am J Psychiatry*. 159, 738-45.
- Altomare, D., de Wilde, A., Ossenkoppele, R., Pelkmans, W., Bouwman, F., Groot, C., van Maurik, I., Zwan, M., Yaqub, M., Barkhof, F., van Berckel, B.N., Teunissen, C.E., Frisoni, G.B., Scheltens, P., van der Flier, W.M., 2019. Applying the ATN scheme in a memory clinic population: The ABIDE project. *Neurology*. 93, e1635-e1646.
- Amanzio, M., Torta, D.M.E., Sacco, K., Cauda, F., D'Agata, F., Duca, S., Leotta, D., Palermo, S., Geminiani, G.C., 2011. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: role of the cingulate cortex. *Brain*. 134, 1061-1076.
- Amanzio, M., Vase, L., Leotta, D., Miceli, R., Palermo, S., Geminiani, G., 2013. Impaired awareness of deficits in Alzheimer's disease: the role of everyday executive dysfunction. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. 19, 63-72.
- Amariglio, R.E., Becker, J.A., Carmasin, J., Wadsworth, L.P., Lorus, N., Sullivan, C., Maye, J.E., Gidicsin, C., Pepin, L.C., Sperling, R.A., Johnson, K.A., Rentz, D.M., 2012. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*. 50, 2880-2886.
- Amariglio, R.E., Donohue, M.C., Marshall, G.A., Rentz, D.M., Salmon, D.P., Ferris, S.H., Karantzoulis, S., Aisen, P.S., Sperling, R.A., 2015a. Tracking early decline in cognitive function in older individuals at risk for Alzheimer's disease dementia: the Alzheimer's Disease Cooperative Study Cognitive Function Instrument. *JAMA neurology*. 72, 446-454.
- Amariglio, R.E., Mormino, E.C., Pietras, A.C., Marshall, G.A., Vannini, P., Johnson, K.A., Sperling, R.A., Rentz, D.M., 2015b. Subjective cognitive concerns, amyloid- $\beta$ , and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology*. 85, 56-62.
- Amariglio, R.E., Buckley, R.F., Mormino, E.C., Marshall, G.A., Johnson, K.A., Rentz, D.M., Sperling, R.A., 2018. Amyloid-associated increases in longitudinal report of subjective cognitive complaints. *Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)*. 4, 444-449.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Amieva, H., Phillips, L.H., Della Sala, S., Henry, J.D., 2004. Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*. 127, 949-64.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J.M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H., Dartigues, J.F., 2008. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 64, 492-8.
- Anderson, S.W., Tranel, D., 1989. Awareness of disease states following cerebral infarction, dementia, and head trauma: Standardized assessment. *The Clinical Neuropsychologist*. 3, 327-339.
- Andre, C., 2019. Modifications du sommeil liées à l'âge : liens avec la cognition et les biomarqueurs du vieillissement et de la maladie d'Alzheimer en neuroimagerie. Vol., ed.^eds.
- Anstey, K.J., von Sanden, C., Salim, A., O'Kearney, R., 2007. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 166, 367-78.
- Anterion, C.T., Ribas, C., Honoré-Masson, S., Berne, G., Ruel, J.H., Laurent, B., 2003. Le questionnaire de plainte cognitive (QPC): un outil de recherche de plainte suspecte d'évoquer une maladie d'Alzheimer? [Cognitive Complaint Questionnaire]. In *L'Année Gériatologique*. Vol., ed.^eds., pp. 56-65.
- Antoine, N., Bahri, M.A., Bastin, C., Collette, F., Phillips, C., Balteau, E., Genon, S., Salmon, E., 2019. Anosognosia and default mode subnetwork dysfunction in Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*.
- Apostolova, L.G., Steiner, C.A., Akopyan, G.G., Dutton, R.A., Hayashi, K.M., Toga, A.W., Cummings, J.L., Thompson, P.M., 2007. Three-dimensional gray matter atrophy mapping in mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 64, 1489-95.
- Apostolova, L.G., Thompson, P.M., 2008. Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*. 46, 1597-612.
- Apostolova, L.G., Mosconi, L., Thompson, P.M., Green, A.E., Hwang, K.S., Ramirez, A., Mistur, R., Tsui, W.H., de Leon, M.J., 2010. Subregional hippocampal atrophy predicts Alzheimer's dementia in the cognitively normal. *Neurobiol Aging*. 31, 1077-88.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Archer, H.A., McFarlane, F., Frost, C., Cutler, D., Fox, N.C., Rossor, M.N., 2007. Symptoms of memory loss as predictors of cognitive impairment?: the use and reliability of memory ratings in a clinic population. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 21, 101-6.
- Archer, H.A., Kennedy, J., Barnes, J., Pepple, T., Boyes, R., Randlesome, K., Clegg, S., Leung, K.K., Ourselin, S., Frost, C., Rossor, M.N., Fox, N.C., 2010. Memory complaints and increased rates of brain atrophy: risk factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 25, 1119-26.
- Archer, H.A., Newson, M.A., Coulthard, E.J., 2015. Subjective Memory Complaints: Symptoms and Outcome in Different Research Settings. *Journal of Alzheimer's Disease.* 48, S109-S114.
- Aronoff, J.M., Gonnerman, L.M., Almor, A., Arunachalam, S., Kempler, D., Andersen, E.S., 2006. Information content versus relational knowledge: semantic deficits in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 44, 21-35.
- Auchus, A.P., Goldstein, F.C., Green, J., Green, R.C., 1994. Unawareness of cognitive impairments in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology.*
- Babinski, J., 1914. Contribution à l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique cérébrale (anosognosie). *Rev Neurol.* 27, 845-848.
- Baglietto-Vargas, D., Shi, J., Yaeger, D.M., Ager, R., LaFerla, F.M., 2016. Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk. *Neurosci Biobehav Rev.* 64, 272-87.
- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., Korczyn, A.D., 2013. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline? *Acta Neurologica Scandinavica.* 127, 344-350.
- Barnes, D.E., Yaffe, K., 2011. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 10, 819-28.
- Barnes, D.E., Yaffe, K., Byers, A.L., McCormick, M., Schaefer, C., Whitmer, R.A., 2012. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia: differential effects for Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Gen Psychiatry.* 69, 493-8.
- Barrett, A.M., Eslinger, P.J., Ballentine, N.H., Heilman, K.M., 2005. Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects. *Neurology.* 64, 693-9.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Barthélemy, N.R., Li, Y., Joseph-Mathurin, N., Gordon, B.A., Hassenstab, J., Benzinger, T.L.S., Buckles, V., Fagan, A.M., Perrin, R.J., Goate, A.M., Morris, J.C., Karch, C.M., Xiong, C., Allegri, R., Mendez, P.C., Berman, S.B., Ikeuchi, T., Mori, H., Shimada, H., Shoji, M., Suzuki, K., Noble, J., Farlow, M., Chhatwal, J., Graff-Radford, N.R., Salloway, S., Schofield, P.R., Masters, C.L., Martins, R.N., O'Connor, A., Fox, N.C., Levin, J., Jucker, M., Gabelle, A., Lehmann, S., Sato, C., Bateman, R.J., McDade, E., Network, D.I.A., 2020. A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease. *Nat Med.* 26, 398-407.
- Bartley, M., Bokde, A.L., Ewers, M., Faluyi, Y.O., Tobin, W.O., Snow, A., Connolly, J., Delaney, C., Coughlan, T., Collins, D.R., Hampel, H., O'Neill, D., 2012. Subjective memory complaints in community dwelling healthy older people: the influence of brain and psychopathology. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 27, 836-843.
- Bateman, R.J., Xiong, C., Benzinger, T.L., Fagan, A.M., Goate, A., Fox, N.C., Marcus, D.S., Cairns, N.J., Xie, X., Blazey, T.M., Holtzman, D.M., Santacruz, A., Buckles, V., Oliver, A., Moulder, K., Aisen, P.S., Ghetti, B., Klunk, W.E., McDade, E., Martins, R.N., Masters, C.L., Mayeux, R., Ringman, J.M., Rossor, M.N., Schofield, P.R., Sperling, R.A., Salloway, S., Morris, J.C., Network, D.I.A., 2012. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 367, 795-804.
- Beaudreau, S.A., O'Hara, R., 2009. The association of anxiety and depressive symptoms with cognitive performance in community-dwelling older adults. *Psychol Aging.* 24, 507-12.
- Becker, E., Orellana Rios, C.L., Lahmann, C., Rücker, G., Bauer, J., Boeker, M., 2018. Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Br J Psychiatry.* 213, 654-660.
- Beekman, A.T., de Beurs, E., van Balkom, A.J., Deeg, D.J., van Dyck, R., van Tilburg, W., 2000. Anxiety and depression in later life: Co-occurrence and communality of risk factors. *Am J Psychiatry.* 157, 89-95.
- Bejanin, A., La Joie, R., Landeau, B., Belliard, S., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., Chételat, G., 2019. Distinct Interplay Between Atrophy and Hypometabolism in Alzheimer's Versus Semantic Dementia. *Cereb Cortex.* 29, 1889-1899.
- Belleville, S., Peretz, I., Malenfant, D., 1996. Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia.* 34, 195-207.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Benito-León, J., Mitchell, A.J., Vega, S., Bermejo-Pareja, F., 2010. A population-based study of cognitive function in older people with subjective memory complaints. *J Alzheimers Dis.* 22, 159-70.
- Besson, F.L., Joie, R.L., Doeuvre, L., Gaubert, M., Mézenge, F., Egret, S., Landeau, B., Barré, L., Abbas, A., Ibazizene, M., Sayette, V.d.L., Desgranges, B., Eustache, F., Chételat, G., 2015. Cognitive and Brain Profiles Associated with Current Neuroimaging Biomarkers of Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience.* 35, 10402-10411.
- Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Wang, Y., 2008. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 9, 204-18.
- Beydoun, M.A., Beydoun, H.A., Gamaldo, A.A., Teel, A., Zonderman, A.B., Wang, Y., 2014. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 14, 643.
- Biessels, G.J., Staekenborg, S., Brunner, E., Brayne, C., Scheltens, P., 2006. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 5, 64-74.
- Billingsley, M.L., Kincaid, R.L., 1997. Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration. *Biochem J.* 323 ( Pt 3), 577-91.
- Bisiach, E., Vallar, G., Perani, D., Papagno, C., Berti, A., 1986. Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia.* 24, 471-82.
- Blackburn, D.J., Wakefield, S., Shanks, M.F., Harkness, K., Reuber, M., Venneri, A., 2014. Memory difficulties are not always a sign of incipient dementia: a review of the possible causes of loss of memory efficiency. *British Medical Bulletin.* 112, 71-81.
- Blazer, D.G., Hays, J.C., Fillenbaum, G.G., Gold, D.T., 1997. Memory complaint as a predictor of cognitive decline: a comparison of African American and White elders. *J Aging Health.* 9, 171-84.
- Blennow, K., Zetterberg, H., 2015. Amyloid and Tau Biomarkers in CSF. *J Prev Alzheimers Dis.* 2, 46-50.
- Blom, K., Koek, H.L., Zwartbol, M.H.T., van der Graaf, Y., Kessler, L., Biessels, G.J., Geerlings, M.I., Group, S.S., 2019. Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiology of Aging*. 84, 33-40.
- Blondell, S.J., Hammersley-Mather, R., Veerman, J.L., 2014. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 14, 510.
- Boccardi, M., Laakso, M.P., Bresciani, L., Galluzzi, S., Geroldi, C., Beltramello, A., Soininen, H., Frisoni, G.B., 2003. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. *Neurobiology of Aging*. 24, 95-103.
- Boone, K.B., 2009. Fixed belief in cognitive dysfunction despite normal neuropsychological scores: neurocognitive hypochondriasis? *The Clinical Neuropsychologist*. 23, 1016-1036.
- Booth, J.E., Schinka, J.A., Brown, L.M., Mortimer, J.A., Borenstein, A.R., 2006. Five-factor personality dimensions, mood states, and cognitive performance in older adults. *J Clin Exp Neuropsychol*. 28, 676-83.
- Braak, H., Braak, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 82, 239-59.
- Broadbent, D.E., Cooper, P.F., FitzGerald, P., Parkes, K.R., 1982. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol*. 21, 1-16.
- Brookmeyer, R., Abdalla, N., 2018. Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimers Dement*. 14, 981-988.
- Brueggen, K., Dyrba, M., Cardenas-Blanco, A., Schneider, A., Fließbach, K., Buerger, K., Janowitz, D., Peters, O., Menne, F., Priller, J., Spruth, E., Wiltfang, J., Vukovich, R., Laske, C., Buchmann, M., Wagner, M., Röske, S., Spottke, A., Rudolph, J., Metzger, C.D., Kilimann, I., Dobisch, L., Düzel, E., Jessen, F., Teipel, S.J., Group, D.S., 2019. Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging. *Journal of Neurology*.
- Brun, A., Englund, E., 2002. Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology*. 41, 40-55.
- Brunet, H.E., Miller, J.B., Shi, J., Chung, B., Munter, B.T., Sabbagh, M.N., 2019. Does informant-based reporting of cognitive symptoms predict amyloid positivity on positron emission tomography? *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 11, 424-429.
- Bruscoli, M., Lovestone, S., 2004. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*. 16, 129-40.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Buckley, R.F., Saling, M.M., Ames, D., Rowe, C.C., Lautenschlager, N.T., Macaulay, S.L., Martins, R.N., Masters, C.L., O'Meara, T., Savage, G., Szoek, C., Villemagne, V.L., Ellis, K.A., Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Aging Research, G., 2013. Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *International Psychogeriatrics*. 25, 1307-1315.
- Buckley, R.F., Saling, M., Ellis, K., Rowe, C., Maruff, P., Macaulay, L.S., Martins, R., Masters, C., Savage, G., Rainey-Smith, S., Rembach, A., Ames, D., 2015. Self and informant memory concerns align in healthy memory complainers and in early stages of mild cognitive impairment but separate with increasing cognitive impairment. *Age and Ageing*. 44, 1012-1019.
- Buckley, R.F., Maruff, P., Ames, D., Bourgeat, P., Martins, R.N., Masters, C.L., Rainey-Smith, S., Lautenschlager, N., Rowe, C.C., Savage, G., Villemagne, V.L., Ellis, K.A., study, A., 2016a. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 12, 796-804.
- Buckley, R.F., Villemagne, V.L., Masters, C.L., Ellis, K.A., Rowe, C.C., Johnson, K., Sperling, R., Amariglio, R., 2016b. A conceptualization of the utility of subjective cognitive decline in clinical trials of preclinical Alzheimer's disease. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 60, 354-361.
- Buckley, R.F., Hanseeuw, B., Schultz, A.P., Vannini, P., Aghjayan, S.L., Properzi, M.J., Jackson, J.D., Mormino, E.C., Rentz, D.M., Sperling, R.A., Johnson, K.A., Amariglio, R.E., 2017. Region-Specific Association of Subjective Cognitive Decline With Tauopathy Independent of Global  $\beta$ -Amyloid Burden. *JAMA Neurology*. 74, 1455-1463.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network - Anatomy, function, and relevance to disease. Vol. 1124, ed. ^eds., pp. 1-38.
- Buelow, M.T., Tremont, G., Frakey, L.L., Grace, J., Ott, B.R., 2014. Utility of the cognitive difficulties scale and association with objective test performance. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 29, 755-761.
- Burmester, B., Leatham, J., Merrick, P., 2016. Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Function in Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Cross-Sectional Findings. *Neuropsychol Rev*. 26, 376-393.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Busse, A., Hensel, A., Gühne, U., Angermeyer, M.C., Riedel-Heller, S.G., 2006. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology*. 67, 2176-85.
- Cacchione, P.Z., Powlishta, K.K., Grant, E.A., Buckles, V.D., Morris, J.C., 2003. Accuracy of Collateral Source Reports in Very Mild to Mild Dementia of the Alzheimer Type. *Journal of the American Geriatrics Society*. 51, 819-823.
- Cacciamani, F., Tandetnik, C., Gagliardi, G., Bertin, H., Habert, M.-O., Hampel, H., Boukadida, L., Révillon, M., Epelbaum, S., Dubois, B., Audrain, C., Auffret, A., Bakardjian, H., Baldacci, F., Batrancourt, B., Benakki, I., Benali, H., Bertin, H., Bertrand, A., Boukadida, L., Cacciamani, F., Causse, V., Cavedo, E., Cherif Touil, S., Chiesa, P.A., Colliot, O., Dalla Barba, G., Depaulis, M., Dos Santos, A., Dubois, B., Dubois, M., Epelbaum, S., Fontaine, B., Francisque, H., Gagliardi, G., Genin, A., Genthon, R., Glasman, P., Gombert, F., Habert, M.O., Hampel, H., Hewa, H., Houot, M., Jungalee, N., Kas, A., Kilani, M., La Corte, V., Le Roy, F., Lehericy, S., Letondor, C., Levy, M., Lista, S., Lowrey, M., Ly, J., Makiese, O., Masetti, I., Mendes, A., Metzinger, C., Michon, A., Mochel, F., Nait Arab, R., Nyasse, F., Perrin, C., Poirier, F., Poisson, C., Potier, M.C., Ratovohery, S., Revillon, M., Rojkova, K., Santos-Andrade, K., Schindler, R., Servera, M.C., Seux, L., Simon, V., Skovronsky, D., Thiebaut, M., Uspenskaya, O., Vlaincu, M., 2017. Low Cognitive Awareness, but Not Complaint, is a Good Marker of Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 59, 753-762.
- Cacciamani, F., Sambati, L., Houot, M., Habert, M.-O., Dubois, B., Epelbaum, S., Audrain, C., Auffret, A., Bakardjian, H., Baldacci, F., Batrancourt, B., Benakki, I., Benali, H., Bertin, H., Bertrand, A., Boukadida, L., Cacciamani, F., Causse, V., Cavedo, E., Cherif Touil, S., Chiesa, P.A., Colliot, O., Dalla Barba, G., Depaulis, M., Dos Santos, A., Dubois, B., Dubois, M., Epelbaum, S., Fontaine, B., Francisque, H., Gagliardi, G., Genin, A., Genthon, R., Glasman, P., Gombert, F., Habert, M.O., Hampel, H., Hewa, H., Houot, M., Jungalee, N., Kas, A., Kilani, M., La Corte, V., Le Roy, F., Lehericy, S., Letondor, C., Levy, M., Lista, S., Lowrey, M., Ly, J., Makiese, O., Masetti, I., Mendes, A., Metzinger, C., Michon, A., Mochel, F., Nait Arab, R., Nyasse, F., Perrin, C., Poirier, F., Poisson, C., Potier, M.C., Ratovohery, S., Revillon, M., Rojkova, K., Santos-Andrade, K., Schindler, R., Servera, M.C., Seux, L., Simon, V., Skovronsky, D., Thiebaut, M., Uspenskaya, O., Vlaincu, M., on behalf of the, I.-P.s.g., 2020. Awareness of cognitive decline trajectories in asymptomatic individuals at risk for AD. *Alzheimer's Research & Therapy*. 12, 129.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Cacciamani, F., Houot, M., Gagliardi, G., Dubois, B., Sikkes, S., Sánchez-Benavides, G., Denicolò, E., Molinuevo, J.L., Vannini, P., Epelbaum, S., 2021. Awareness of Cognitive Decline in Patients With Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 13, 697234.
- Cai, C.T., Huang, C.X., Yang, C.H., Lu, H.J., Hong, X., Ren, F.J., Hong, D., Ng, E., 2020. Altered Patterns of Functional Connectivity and Causal Connectivity in Salience Subnetwork of Subjective Cognitive Decline and Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Neuroscience.* 14.
- Calabria, M., Manenti, R., Rosini, S., Zanetti, O., Miniussi, C., Cotelli, M., 2011. Objective and subjective memory impairment in elderly adults: a revised version of the Everyday Memory Questionnaire. *Aging Clin Exp Res.* 23, 67-73.
- Cantero, J.L., Iglesias, J.E., Van Leemput, K., Atienza, M., 2016. Regional Hippocampal Atrophy and Higher Levels of Plasma Amyloid-Beta Are Associated With Subjective Memory Complaints in Nondemented Elderly Subjects. *The Journals of Gerontology: Series A.* 71, 1210-1215.
- Caramelli, P., Beato, R.G., 2008. Subjective memory complaints and cognitive performance in a sample of healthy elderly. *Dement Neuropsychol.* 2, 42-45.
- Carlesimo, G.A., Oscar-Berman, M., 1992. Memory deficits in Alzheimer's patients: a comprehensive review. *Neuropsychol Rev.* 3, 119-69.
- Carr, D.B., Gray, S., Baty, J., Morris, J.C., 2000. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology.* 55, 1724-1726.
- Caselli, R.J., Chen, K., Locke, D.E.C., Lee, W., Roontiva, A., Bandy, D., Fleisher, A.S., Reiman, E.M., 2014. Subjective cognitive decline: self and informant comparisons. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 10, 93-98.
- Castrillo Sanz, A., Andrés Calvo, M., Repiso Gento, I., Izquierdo Delgado, E., Gutierrez Ríos, R., Rodríguez Herrero, R., Rodríguez Sanz, F., Tola-Arribas, M.A., 2016. Anosognosia in Alzheimer disease: Prevalence, associated factors, and influence on disease progression. *Neurologia.* 31, 296-304.
- Castro-Lionard, K., Thomas-Antérion, C., Crawford-Achour, E., Rouch, I., Trombert-Paviot, B., Barthélémy, J.C., Laurent, B., Roche, F., Gonthier, R., 2011. Can maintaining cognitive function at 65 years old predict successful ageing 6 years later? The PROOF study. *Age Ageing.* 40, 259-65.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Cedres, N., Machado, A., Molina, Y., Diaz-Galvan, P., Hernández-Cabrera, J.A., Barroso, J., Westman, E., Ferreira, D., 2019. Subjective Cognitive Decline Below and Above the Age of 60: A Multivariate Study on Neuroimaging, Cognitive, Clinical, and Demographic Measures. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 68, 295-309.
- Chau, L.T., Lee, J.B., Fleming, J., Roche, N., Shum, D., 2007. Reliability and normative data for the comprehensive assessment of prospective memory (CAPM). *Neuropsychol Rehabil.* 17, 707-22.
- Chen, C., Hu, Z., Jiang, Z., Zhou, F., 2018. Prevalence of anxiety in patients with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 236, 211-221.
- Chen, H., Sheng, X., Luo, C., Qin, R., Ye, Q., Zhao, H., Xu, Y., Bai, F., Initiative, A.s.D.N., 2020. The compensatory phenomenon of the functional connectome related to pathological biomarkers in individuals with subjective cognitive decline. *Transl Neurodegener.* 9, 21.
- Chen, Q., Wu, S.C., Li, X., Sun, Y., Chen, W.Q., Lu, J.M., Zhang, W., Liu, J.N., Qing, Z., Nedelska, Z., Hort, J., Zhang, X., Zhang, B., 2021. Basal Forebrain Atrophy Is Associated With Allocentric Navigation Deficits in Subjective Cognitive Decline. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 13.
- Cherbuin, N., Sargent-Cox, K., Easteal, S., Sachdev, P., Anstey, K.J., 2015. Hippocampal Atrophy Is Associated with Subjective Memory Decline: The PATH Through Life Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 23, 446-455.
- Chertkow, H., Whatmough, C., Saumier, D., Duong, A., 2008. Cognitive neuroscience studies of semantic memory in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res.* 169, 393-407.
- Chetelat, G., Baron, J.C., 2003. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage.* 18, 525-41.
- Chhatwal, J.P., Schultz, A.P., Marshall, G.A., Boot, B., Gomez-Isla, T., Dumurgier, J., LaPoint, M., Scherzer, C., Roe, A.D., Hyman, B.T., Sperling, R.A., Johnson, K.A., 2016. Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology.* 87, 920-6.
- Chien, D.T., Bahri, S., Szardenings, A.K., Walsh, J.C., Mu, F., Su, M.Y., Shankle, W.R., Elizarov, A., Kolb, H.C., 2013. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis.* 34, 457-68.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Chin, J., Oh, K.J., Seo, S.W., Na, D.L., 2014. Are depressive symptomatology and self-focused attention associated with subjective memory impairment in older adults? *Int Psychogeriatr.* 26, 573-80.
- Chipi, E., Montanucci, C., Eusebi, P., D'Andrea, K., Biscetti, L., Calabresi, P., Parnetti, L., 2019. The Italian version of Cognitive Function Instrument (CFI) for tracking changes in healthy elderly: results at 1-year follow-up. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.* 40, 2147-2153.
- Choe, Y.M., Byun, M.S., Lee, J.H., Sohn, B.K., Lee, D.Y., Kim, J.W., 2018. Subjective memory complaint as a useful tool for the early detection of Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 14, 2451-2460.
- Choo, I.H., Lee, D.Y., Youn, J.C., Jhoo, J.H., Kim, K.W., Lee, D.S., Lee, J.S., Woo, J.I., 2007. Topographic patterns of brain functional impairment progression according to clinical severity staging in 116 Alzheimer disease patients: FDG-PET study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 21, 77-84.
- Choo, I.H., Chong, A., Chung, J.Y., Kim, H., 2019. Association of Subjective Memory Complaints with the Left Parahippocampal Amyloid Burden in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 72, 1261-1268.
- Chung, J.C.C., Man, D.W.K., 2009. Self-appraised, informant-reported, and objective memory and cognitive function in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 27, 187-193.
- Chételat, G., Desgranges, B., De La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., Baron, J.C., 2002. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport.* 13, 1939-43.
- Chételat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., Baron, J.C., 2003. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology.* 60, 1374-7.
- Chételat, G., Eustache, F., Viader, F., De La Sayette, V., Pélerin, A., Mézenge, F., Hannequin, D., Dupuy, B., Baron, J.-C., Desgranges, B., 2005. FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment. *Neurocase.* 11, 14-25.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Chételat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., Poline, J.B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., Baron, J.C., 2008a. Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*. 131, 60-71.
- Chételat, G., Fouquet, M., Kalpouzos, G., Denghien, I., De la Sayette, V., Viader, F., Mézenge, F., Landeau, B., Baron, J.C., Eustache, F., Desgranges, B., 2008b. Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry. *Neuropsychologia*. 46, 1721-31.
- Chételat, G., Villemagne, V.L., Pike, K.E., Baron, J.-C., Bourgeat, P., Jones, G., Faux, N.G., Ellis, K.A., Salvado, O., Szoeki, C., Martins, R.N., Ames, D., Masters, C.L., Rowe, C.C., Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing Research, G., 2010. Larger temporal volume in elderly with high versus low beta-amyloid deposition. *Brain: A Journal of Neurology*. 133, 3349-3358.
- Chételat, G., Villemagne, V.L., Pike, K.E., Ellis, K.A., Bourgeat, P., Jones, G., O'Keefe, G.J., Salvado, O., Szoeki, C., Martins, R.N., Ames, D., Masters, C.L., Rowe, C.C., Group, A.I.B.a.L.S.o.a.A.R., 2011. Independent contribution of temporal beta-amyloid deposition to memory decline in the pre-dementia phase of Alzheimer's disease. *Brain*. 134, 798-807.
- Chételat, G., Landeau, B., Salmon, E., Yakushev, I., Bahri, M.A., Mézenge, F., Perrotin, A., Bastin, C., Manrique, A., Scheurich, A., Scheckenberger, M., Desgranges, B., Eustache, F., Fellgiebel, A., 2013. Relationships between brain metabolism decrease in normal aging and changes in structural and functional connectivity. *Neuroimage*. 76, 167-77.
- Chételat, G., Arbizu, J., Barthel, H., Garibotto, V., Law, I., Morbelli, S., van de Giessen, E., Agosta, F., Barkhof, F., Brooks, D.J., Carrillo, M.C., Dubois, B., Fjell, A.M., Frisoni, G.B., Hansson, O., Herholz, K., Hutton, B.F., Jack, C.R., Lammertsma, A.A., Landau, S.M., Minoshima, S., Nobili, F., Nordberg, A., Ossenkoppelle, R., Oyen, W.J.G., Perani, D., Rabinovici, G.D., Scheltens, P., Villemagne, V.L., Zetterberg, H., Drzezga, A., 2020. Amyloid-PET and 18 F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol*. 19, 951-962.
- Clare, L., 2004. Awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of methods and evidence. *Br J Clin Psychol*. 43, 177-196.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Clare, L., Wilson, B.A., 2006. Longitudinal assessment of awareness in early-stage Alzheimer's disease using comparable questionnaire-based and performance-based measures: a prospective one-year follow-up study. *Aging & Mental Health*. 10, 156-165.
- Clare, L., Whitaker, C.J., Nelis, S.M., Martyr, A., Markova, I.S., Roth, I., Woods, R.T., Morris, R.G., 2011. Multidimensional assessment of awareness in early-stage dementia: a cluster analytic approach. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 31, 317-327.
- Clare, L., Whitaker, C.J., Roberts, J.L., Nelis, S.M., Martyr, A., Marková, I.S., Roth, I., Woods, R.T., Morris, R.G., 2013. Memory awareness profiles differentiate mild cognitive impairment from early-stage dementia: evidence from assessments of performance monitoring and evaluative judgement. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 35, 266-79.
- Clarnette, R.M., Almeida, O.P., Forstl, H., Paton, A., Martins, R.N., 2001. Clinical characteristics of individuals with subjective memory loss in Western Australia: results from a cross-sectional survey. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 16, 168-174.
- Clément, F., Belleville, S., Gauthier, S., 2008. Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. 14, 222-232.
- Colijn, M.A., Grossberg, G.T., 2015. Amyloid and Tau Biomarkers in Subjective Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 47, 1-8.
- Collette, F., Van der Linden, M., Salmon, E., 1999. Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex*. 35, 57-72.
- Colom-Cadena, M., Spires-Jones, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Caggiano, A., DeKosky, S.T., Fillit, H., Harrison, J.E., Schneider, L.S., Scheltens, P., de Haan, W., Grundman, M., van Dyck, C.H., Izzo, N.J., Catalano, S.M., Group, S.H.E.W., 2020. The clinical promise of biomarkers of synapse damage or loss in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 12, 21.
- Comijs, H.C., Deeg, D.J.H., Dik, M.G., Twisk, J.W.R., Jonker, C., 2002. Memory complaints; the association with psycho-affective and health problems and the role of personality characteristics: A 6-year follow-up study. *Journal of Affective Disorders*. 72, 157-165.
- Conde-Sala, J.L., Reñé-Ramírez, R., Turró-Garriga, O., Gascón-Bayarri, J., Juncadella-Puig, M., Moreno-Cordón, L., Viñas-Diez, V., Garre-Olmo, J., 2013. Clinical Differences in Patients with Alzheimer's Disease According to the Presence or Absence of Anosognosia: Implications for Perceived Quality of Life. *Journal of Alzheimer's Disease*. 33, 1105-1116.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Conley, A.C., Albert, K.M., Boyd, B.D., Kim, S.G., Shokouhi, S., McDonald, B.C., Saykin, A.J., Dumas, J.A., Newhouse, P.A., 2020. Cognitive complaints are associated with smaller right medial temporal gray-matter volume in younger postmenopausal women. *Menopause-the Journal of the North American Menopause Society*. 27, 1220-1227.
- Contreras, J.A., Goñi, J., Risacher, S.L., Amico, E., Yoder, K., Dziedzic, M., West, J.D., McDonald, B.C., Farlow, M.R., Sporns, O., Saykin, A.J., 2017. Cognitive complaints in older adults at risk for Alzheimer's disease are associated with altered resting-state networks. *Alzheimers Dement (Amst)*. 6, 40-49.
- Cooper, C., Bebbington, P., Lindesay, J., Meltzer, H., McManus, S., Jenkins, R., Livingston, G., 2011. The meaning of reporting forgetfulness: a cross-sectional study of adults in the English 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Age and Ageing*. 40, 711-717.
- Correa, D.D., Graves, R.E., Costa, L., 1996. Awareness of memory deficit in alzheimer's disease patients and memory-impaired older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*. 3, 215-228.
- Cosentino, S., Metcalfe, J., Cary, M.S., De Leon, J., Karlawish, J., 2011. Memory Awareness Influences Everyday Decision Making Capacity about Medication Management in Alzheimer's Disease. *International Journal of Alzheimer's Disease*. 2011, 483897.
- Cosentino, S., Devanand, D., Gurland, B., 2018. A Link between Subjective Perceptions of Memory and Physical Function: Implications for Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 61, 1387-1398.
- Crook, T.H., Feher, E.P., Larrabee, G.J., 1992. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *Int Psychogeriatr*. 4, 165-76.
- Crumley, J.J., Stetler, C.A., Horhota, M., 2014. Examining the relationship between subjective and objective memory performance in older adults: a meta-analysis. *Psychol Aging*. 29, 250-63.
- Cuijpers, P., Smit, F., 2004. Subthreshold depression as a risk indicator for major depressive disorder: a systematic review of prospective studies. *Acta Psychiatr Scand*. 109, 325-31.
- Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., Gornbein, J., 1994. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 44, 2308-14.
- Dalla Barba, G., Parlato, V., Iavarone, A., Boller, F., 1995. Anosognosia, intrusions and 'frontal' functions in Alzheimer's disease and depression. *Neuropsychologia*. 33, 247-59.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- de Almeida, M.L., Dalpubel, D., Ribeiro, E.B., de Oliveira, E.S.B., Ansai, J.H., Vale, F.A.C., 2019. Subjective cognitive impairment, cognitive disorders and self-perceived health: The importance of the informant. *Dementia & Neuropsychologia*. 13, 335-342.
- de Bruijn, R.F., Direk, N., Mirza, S.S., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Tiemeier, H., Ikram, M.A., 2014. Anxiety is not associated with the risk of dementia or cognitive decline: the Rotterdam Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 22, 1382-90.
- de Flores, R., La Joie, R., Chételat, G., 2015. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 309, 29-50.
- de Jager, C.A., Schrijnemaekers, A.C., Honey, T.E., Budge, M.M., 2009. Detection of MCI in the clinic: evaluation of the sensitivity and specificity of a computerised test battery, the Hopkins Verbal Learning Test and the MMSE. *Age Ageing*. 38, 455-60.
- de Jager, C.A., Honey, T.E., Birks, J., Wilcock, G.K., 2010. Retrospective evaluation of revised criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease using a cohort with post-mortem diagnosis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 25, 988-97.
- Dean, K., Oulhaj, A., Zamboni, G., deJager, C.A., Wilcock, G.K., 2014. Role of depression in predicting time to conversion to mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 22, 727-34.
- DeBettignies, B.H., Mahurin, R.K., Pirozzolo, F.J., 1990. Insight for impairment in independent living skills in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 12, 355-63.
- Declercq, L., Rombouts, F., Koole, M., Fierens, K., Mariën, J., Langlois, X., Andrés, J.I., Schmidt, M., Macdonald, G., Moechars, D., Vanduffel, W., Tousseyn, T., Vandenberghe, R., Van Laere, K., Verbruggen, A., Bormans, G., 2017. Preclinical evaluation of (18)F-JNJ64349311, a novel PET tracer for tau imaging. *J Nucl Med*. 58, 975-981.
- DeKosky, S.T., Scheff, S.W., 1990. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol*. 27, 457-64.
- Delacourte, A., David, J.P., Sergeant, N., Buée, L., Wattez, A., Vermersch, P., Ghazali, F., Fallet-Bianco, C., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., Di Menza, C., 1999. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 52, 1158-65.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Derouesné, C., Thibault, S., Lagha-Pierucci, S., Baudouin-Madec, V., Ancrì, D., Lacomblez, L., 1999. Decreased awareness of cognitive deficits in patients with mild dementia of the Alzheimer type. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 14, 1019-1030.
- Desgranges, B., Eustache, F., Rioux, P., de La Sayette, V., Lechevalier, B., 1996. Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex*. 32, 387-412.
- Devanand, D.P., Mikhno, A., Pelton, G.H., Cuasay, K., Pradhaban, G., Dileep Kumar, J.S., Upton, N., Lai, R., Gunn, R.N., Libri, V., Liu, X., van Heertum, R., Mann, J.J., Parsey, R.V., 2010. Pittsburgh compound B (11C-PIB) and fluorodeoxyglucose (18 F-FDG) PET in patients with Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and healthy controls. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 23, 185-98.
- Dickerson, B.C., Bakkour, A., Salat, D.H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D.N., Grodstein, F., Wright, C.I., Blacker, D., Rosas, H.D., Sperling, R.A., Atri, A., Growdon, J.H., Hyman, B.T., Morris, J.C., Fischl, B., Buckner, R.L., 2009. The cortical signature of Alzheimer's disease: regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex*. 19, 497-510.
- Dik, M.G., Jonker, C., Comijs, H.C., Bouter, L.M., Twisk, J.W., van Kamp, G.J., Deeg, D.J., 2001. Memory complaints and APOE-epsilon4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology*. 57, 2217-2222.
- Diniz, B.S., Butters, M.A., Albert, S.M., Dew, M.A., Reynolds, C.F., 2013. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 202, 329-35.
- Dixon, R.A., Hultsch, D.F., Hertzog, C., 1988. The Metamemory in Adulthood (MIA) questionnaire. *Psychopharmacol Bull*. 24, 671-88.
- Djernes, J.K., 2006. Prevalence and predictors of depression in populations of elderly: a review. *Acta Psychiatr Scand*. 113, 372-87.
- Doecke, J.D., Pérez-Grijalba, V., Fandos, N., Fowler, C., Villemagne, V.L., Masters, C.L., Pesini, P., Sarasa, M., Group, A.R., 2020. Total A $\beta$  42/A $\beta$  40 ratio in plasma predicts amyloid-PET status, independent of clinical AD diagnosis. *Neurology*. 94, e1580-e1591.
- Donovan, N.J., Amariglio, R.E., Zoller, A.S., Rudel, R.K., Gomez-Isla, T., Blacker, D., Hyman, B.T., Locascio, J.J., Johnson, K.A., Sperling, R.A., Marshall, G.A., Rentz, D.M., 2014. Subjective

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- cognitive concerns and neuropsychiatric predictors of progression to the early clinical stages of Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 22, 1642-1651.
- Donovan, N.J., Hsu, D.C., Dagley, A.S., Schultz, A.P., Amariglio, R.E., Mormino, E.C., Okereke, O.I., Rentz, D.M., Johnson, K.A., Sperling, R.A., Marshall, G.A., 2015. Depressive Symptoms and Biomarkers of Alzheimer's Disease in Cognitively Normal Older Adults. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 46, 63-73.
- Douaud, G., Menke, R.A., Gass, A., Monsch, A.U., Rao, A., Whitcher, B., Zamboni, G., Matthews, P.M., Sollberger, M., Smith, S., 2013. Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 33, 2147-55.
- Drzezga, A., Lautenschlager, N., Siebner, H., Riemenschneider, M., Willoch, F., Minoshima, S., Schwaiger, M., Kurz, A., 2003. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 30, 1104-13.
- Du, M.-Y., Wu, Q.-Z., Yue, Q., Li, J., Liao, Y., Kuang, W.-H., Huang, X.-Q., Chan, R.C.K., Mechelli, A., Gong, Q.-Y., 2012. Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 36, 11-16.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Dekosky, S.T., 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, P.J., Scheltens, P., 2007. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 6, 734-46.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Cummings, J.L., Dekosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., Frisoni, G., Fox, N.C., Galasko, D., Gauthier, S., Hampel, H., Jicha, G.A., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Sarazin, M., de Souza, L.C., Stern, Y., Visser, P.J., Scheltens, P., 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 9, 1118-27.
- Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow, K., DeKosky, S.T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G.B., Fox, N.C., Galasko, D., Habert, M.O., Jicha, G.A., Nordberg, A., Pasquier, F., Rabinovici,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- G., Robert, P., Rowe, C., Salloway, S., Sarazin, M., Epelbaum, S., de Souza, L.C., Vellas, B., Visser, P.J., Schneider, L., Stern, Y., Scheltens, P., Cummings, J.L., 2014. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 13, 614-29.
- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H.H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavedo, E., Crutch, S., Dartigues, J.-F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G.B., Gauthier, S., Genthon, R., Gouw, A.A., Habert, M.-O., Holtzman, D.M., Kivipelto, M., Lista, S., Molinuevo, J.-L., O'Bryant, S.E., Rabinovici, G.D., Rowe, C., Salloway, S., Schneider, L.S., Sperling, R., Teichmann, M., Carrillo, M.C., Cummings, J., Jack, C.R., 2016. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia.* 12, 292-323.
- Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G.B., Rabinovici, G.D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M.O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C.C., Salloway, S., Schneider, L.S., Cummings, J.L., Feldman, H.H., 2021. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 20, 484-496.
- Dufouil, C., Fuhrer, R., Alperovitch, A., 2005. Subjective cognitive complaints and cognitive decline: consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *Journal of the American Geriatrics Society.* 53, 616-621.
- Duyckaerts, C., Delatour, B., Potier, M.C., 2009. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 118, 5-36.
- Ebenau, J.L., Timmers, T., Wesselman, L.M.P., Verberk, I.M.W., Verfaillie, S.C.J., Slot, R.E.R., van Harten, A.C., Teunissen, C.E., Barkhof, F., van den Bosch, K.A., van Leeuwenstijn, M., Tomassen, J., Braber, A.D., Visser, P.J., Prins, N.D., Sikkes, S.A.M., Scheltens, P., van Berckel, B.N.M., van der Flier, W.M., 2020. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Neurology.* 95, e46-e58.
- Edison, P., Archer, H.A., Hinz, R., Hammers, A., Pavese, N., Tai, Y.F., Hotton, G., Cutler, D., Fox, N., Kennedy, A., Rossor, M., Brooks, D.J., 2007. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology.* 68, 501-8.
- Edmonds, E.C., Delano-Wood, L., Galasko, D.R., Salmon, D.P., Bondi, M.W., Initiative, A.s.D.N., 2014. Subjective cognitive complaints contribute to misdiagnosis of mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 20, 836-47.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Edmonds, E.C., Weigand, A.J., Thomas, K.R., Eppig, J., Delano-Wood, L., Galasko, D.R., Salmon, D.P., Bondi, M.W., 2018. Increasing Inaccuracy of Self-Reported Subjective Cognitive Complaints Over 24 Months in Empirically Derived Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 24, 842-853.
- Ellis, K.A., Bush, A.I., Darby, D., De Fazio, D., Foster, J., Hudson, P., Lautenschlager, N.T., Lenzo, N., Martins, R.N., Maruff, P., Masters, C., Milner, A., Pike, K., Rowe, C., Savage, G., Szoeki, C., Taddei, K., Villemagne, V., Woodward, M., Ames, D., Group, A.R., 2009. The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 21, 672-87.
- Ercoli, L., Siddarth, P., Huang, S.C., Miller, K., Bookheimer, S.Y., Wright, B.C., Phelps, M.E., Small, G., 2006. Perceived loss of memory ability and cerebral metabolic decline in persons with the apolipoprotein E-IV genetic risk for Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry.* 63, 442-8.
- Erk, S., Spottke, A., Meisen, A., Wagner, M., Walter, H., Jessen, F., 2011. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. *Arch Gen Psychiatry.* 68, 845-52.
- Eustache, F., Giffard, B., Rauchs, G., Chételat, G., Piolino, P., Desgranges, B., 2006. [Alzheimer's disease and human memory]. *Rev Neurol (Paris).* 162, 929-39.
- Eustache, F., Laisney, M., Lalevée, C., Pèlerin, A., Perrotin, A., Egret, S., Chételat, G., Desgranges, B., 2015. Une nouvelle épreuve de mémoire épisodique : l'épreuve ESR-forme réduite (ESR-r), adaptée du paradigme ESR (encodage, stockage, récupération), A new episodic memory task: the short-ESR (s-ESR) task adapted from the Encoding Storage Retrieval paradigm. *Revue de neuropsychologie.* 7, 217-225.
- Fagan, A.M., Mintun, M.A., Mach, R.H., Lee, S.Y., Dence, C.S., Shah, A.R., LaRossa, G.N., Spinner, M.L., Klunk, W.E., Mathis, C.A., DeKosky, S.T., Morris, J.C., Holtzman, D.M., 2006. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol.* 59, 512-9.
- Falangola, M.F., Jensen, J.H., Tabesh, A., Hu, C., Deardorff, R.L., Babb, J.S., Ferris, S., Helpert, J.A., 2013. Non-Gaussian diffusion MRI assessment of brain microstructure in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Magn Reson Imaging.* 31, 840-6.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Falke, E., Nissanov, J., Mitchell, T.W., Bennett, D.A., Trojanowski, J.Q., Arnold, S.E., 2003. Subicular dendritic arborization in Alzheimer's disease correlates with neurofibrillary tangle density. *Am J Pathol.* 163, 1615-21.
- Fan, L.Y., Lai, Y.M., Chen, T.F., Hsu, Y.C., Chen, P.Y., Huang, K.Z., Cheng, T.W., Tseng, W.I., Hua, M.S., Chen, Y.F., Chiu, M.J., 2018. Diminution of context association memory structure in subjects with subjective cognitive decline. *Hum Brain Mapp.* 39, 2549-2562.
- Farias, S.T., Mungas, D., Jagust, W., 2005. Degree of discrepancy between self and other-reported everyday functioning by cognitive status: dementia, mild cognitive impairment, and healthy elders. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 20, 827-834.
- Farias, S.T., Mungas, D., Reed, B.R., Cahn-Weiner, D., Jagust, W., Baynes, K., Decarli, C., 2008. The measurement of everyday cognition (ECog): scale development and psychometric properties. *Neuropsychology.* 22, 531-44.
- Farias, S.T., Lau, K., Harvey, D., Denny, K.G., Barba, C., Mefford, A.N., 2017. Early Functional Limitations in Cognitively Normal Older Adults Predict Diagnostic Conversion to Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc.* 65, 1152-1158.
- Farrer, L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L., Hyman, B., Kukull, W.A., Mayeux, R., Myers, R.H., Pericak-Vance, M.A., Risch, N., van Duijn, C.M., 1997. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA.* 278, 1349-56.
- Fei, M., Jianhua, W., 2013. Apolipoprotein  $\epsilon 4$ -allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Mol Neurosci.* 50, 257-63.
- Fernández-Blázquez, M.A., Ávila-Villanueva, M., Maestú, F., Medina, M., 2016. Specific Features of Subjective Cognitive Decline Predict Faster Conversion to Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis.* 52, 271-81.
- Ferreira, D., Falahati, F., Linden, C., Buckley, R.F., Ellis, K.A., Savage, G., Villemagne, V.L., Rowe, C.C., Ames, D., Simmons, A., Westman, E., 2017. A 'Disease Severity Index' to identify individuals with Subjective Memory Decline who will progress to mild cognitive impairment or dementia. *Sci Rep.* 7, 44368.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ferreira, L.K., Diniz, B.S., Forlenza, O.V., Busatto, G.F., Zanetti, M.V., 2011. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging*. 32, 1733-41.
- Fischer, C., Schweizer, T.A., Atkins, J.H., Bozanovic, R., Norris, M., Herrmann, N., Nisenbaum, R., Rourke, S.B., 2008. Neurocognitive profiles in older adults with and without major depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 23, 851-6.
- Fjell, A.M., Walhovd, K.B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L.K., Hagler, D.J., Holland, D., Brewer, J.B., Dale, A.M., 2009. One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci*. 29, 15223-31.
- Fjell, A.M., Walhovd, K.B., 2010. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*. 21, 187-221.
- Flicker, C., Ferris, S.H., Reisberg, B., 1993. A longitudinal study of cognitive function in elderly persons with subjective memory complaints. *J Am Geriatr Soc*. 41, 1029-32.
- Fodero-Tavoletti, M.T., Okamura, N., Furumoto, S., Mulligan, R.S., Connor, A.R., McLean, C.A., Cao, D., Rigopoulos, A., Cartwright, G.A., O'Keefe, G., Gong, S., Adlard, P.A., Barnham, K.J., Rowe, C.C., Masters, C.L., Kudo, Y., Cappai, R., Yanai, K., Villemagne, V.L., 2011. 18F-THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain*. 134, 1089-100.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 12, 189-198.
- Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O., Blomquist, G., Hagman, G., Wall, A., Ringheim, A., Långström, B., Nordberg, A., 2008. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 29, 1456-65.
- Fouquet, M., Desgranges, B., Landeau, B., Duchesnay, E., Mézenge, F., de la Sayette, V., Viader, F., Baron, J.C., Eustache, F., Chételat, G., 2009. Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain*. 132, 2058-67.
- Franceschi, M., Caffarra, P., De Vreese, L., Pelati, O., Pradelli, S., Savarè, R., Cerutti, R., Grossi, E., Group, T.R., 2007. Visuospatial planning and problem solving in Alzheimer's disease patients: a study with the Tower of London Test. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 24, 424-8.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Fratiglioni, L., Viitanen, M., von Strauss, E., Tontodonati, V., Herlitz, A., Winblad, B., 1997. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology*. 48, 132-8.
- Frisoni, G.B., Pievani, M., Testa, C., Sabattoli, F., Bresciani, L., Bonetti, M., Beltramello, A., Hayashi, K.M., Toga, A.W., Thompson, P.M., 2007. The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain*. 130, 720-30.
- Frisoni, G.B., Ganzola, R., Canu, E., Rüb, U., Pizzini, F.B., Alessandrini, F., Zoccatelli, G., Beltramello, A., Caltagirone, C., Thompson, P.M., 2008. Mapping local hippocampal changes in Alzheimer's disease and normal ageing with MRI at 3 Tesla. *Brain*. 131, 3266-76.
- Frisoni, G.B., Prestia, A., Rasser, P.E., Bonetti, M., Thompson, P.M., 2009. In vivo mapping of incremental cortical atrophy from incipient to overt Alzheimer's disease. *J Neurol*. 256, 916-24.
- Fu, Z.R., Zhao, M.Y., Wang, X.T., He, Y.R., Tian, Y., Yang, Y.J., Han, Y., Li, S.Y., 2021. Altered Neuroanatomical Asymmetries of Subcortical Structures in Subjective Cognitive Decline, Amnesic Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease*. 79, 1121-1132.
- Fujimoto, H., Matsuoka, T., Kato, Y., Shibata, K., Nakamura, K., Yamada, K., Narumoto, J., 2017. Brain regions associated with anosognosia for memory disturbance in Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 13, 1753-1759.
- Fyock, C.A., Hampstead, B.M., 2015. Comparing the relationship between subjective memory complaints, objective memory performance, and medial temporal lobe volumes in patients with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 1, 242-248.
- Gagliardi, G., Epelbaum, S., Houot, M., Bakardjian, H., Boukadida, L., Revillon, M., Dubois, B., Dalla Barba, G., La Corte, V., group, I.N.-p.s., 2019. Which Episodic Memory Performance is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers in Elderly Cognitive Complainers? Evidence from a Longitudinal Observational Study with Four Episodic Memory Tests (Insight-PreAD). *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 70, 811-824.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Gagliardi, G., Kuppe, M., Lois, C., Hanseeuw, B., Vannini, P., Initiative, A.s.D.N., 2021. Pathological correlates of impaired self-awareness of memory function in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 13, 118.
- Gagnon, M., Dartigues, J.F., Mazaux, J.M., Dequae, L., Letenneur, L., Giroire, J.M., Barberger-Gateau, P., 1994. Self-reported memory complaints and memory performance in elderly French community residents: results of the PAQUID Research Program. *Neuroepidemiology.* 13, 145-54.
- Galeone, F., Pappalardo, S., Chieffi, S., Iavarone, A., Carlomagno, S., 2011. Anosognosia for memory deficit in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 26, 695-701.
- Gallacher, J., Bayer, A., Fish, M., Pickering, J., Pedro, S., Dunstan, F., Ebrahim, S., Ben-Shlomo, Y., 2009. Does anxiety affect risk of dementia? Findings from the Caerphilly Prospective Study. *Psychosom Med.* 71, 659-66.
- Gallassi, R., Bisulli, A., Oppi, F., Poda, R., Di Felice, C., 2008. Subjective cognitive complaints, neuropsychological performance, affective and behavioural symptoms in non-demented patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 23, 95-101.
- Gamaldo, A.A., Wright, R.S., Aiken-Morgan, A.T., Allaire, J.C., Thorpe, R.J., Whitfield, K.E., 2017. The Association between Subjective Memory Complaints and Sleep within Older African American Adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences.*
- Gamba, P., Testa, G., Sottero, B., Gargiulo, S., Poli, G., Leonarduzzi, G., 2012. The link between altered cholesterol metabolism and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1259, 54-64.
- Ganguli, M., Snitz, B., Vander Bilt, J., Chang, C.C., 2009. How much do depressive symptoms affect cognition at the population level? The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 24, 1277-84.
- Ganguli, M., Snitz, B.E., Saxton, J.A., Chang, C.C., Lee, C.W., Vander Bilt, J., Hughes, T.F., Loewenstein, D.A., Unverzagt, F.W., Petersen, R.C., 2011. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol.* 68, 761-7.
- Garcia-Ptacek, S., Eriksdotter, M., Jelic, V., Porta-Etessam, J., Kåreholt, I., Manzano Palomo, S., 2016. Subjective cognitive impairment: Towards early identification of Alzheimer disease. *Neurologia.* 31, 562-71.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R.C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J.L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M.C., Whitehouse, P., Winblad, B., impairment, I.P.A.E.C.o.m.c., 2006. Mild cognitive impairment. *Lancet*. 367, 1262-70.
- Geda, Y.E., Schneider, L.S., Gitlin, L.N., Miller, D.S., Smith, G.S., Bell, J., Evans, J., Lee, M., Porsteinsson, A., Lanctôt, K.L., Rosenberg, P.B., Sultzer, D.L., Francis, P.T., Brodaty, H., Padala, P.P., Onyike, C.U., Ortiz, L.A., Ancoli-Israel, S., Bliwise, D.L., Martin, J.L., Vitiello, M.V., Yaffe, K., Zee, P.C., Herrmann, N., Sweet, R.A., Ballard, C., Khin, N.A., Alfaro, C., Murray, P.S., Schultz, S., Lyketsos, C.G., ISTAART, N.S.P.I.A.o., 2013. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. *Alzheimers Dement*. 9, 602-8.
- Geda, Y.E., Roberts, R.O., Mielke, M.M., Knopman, D.S., Christianson, T.J., Pankratz, V.S., Boeve, B.F., Sochor, O., Tangalos, E.G., Petersen, R.C., Rocca, W.A., 2014. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am J Psychiatry*. 171, 572-81.
- Gerretsen, P., Chung, J.K., Shah, P., Plitman, E., Iwata, Y., Caravaggio, F., Nakajima, S., Pollock, B.G., Graff-Guerrero, A., 2017. Anosognosia Is an Independent Predictor of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease and Is Associated With Reduced Brain Metabolism. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 78, 1187-1196.
- Gerstenecker, A., Martin, R.C., Triebel, K.L., Marson, D.C., 2019. Anosognosia of financial ability in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 34, 1200-1207.
- Gifford, K.A., Liu, D., Lu, Z., Tripodis, Y., Cantwell, N.G., Palmisano, J., Kowall, N., Jefferson, A.L., 2014. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 10, 319-327.
- Gifford, K.A., Liu, D., Carmona, H., Lu, Z., Romano, R., Tripodis, Y., Martin, B., Kowall, N., Jefferson, A.L., 2015a. Inclusion of an informant yields strong associations between cognitive complaint and longitudinal cognitive outcomes in non-demented elders. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 43, 121-132.
- Gifford, K.A., Liu, D., Damon, S.M., Chapman, W.G., Romano Iii, R.R., Samuels, L.R., Lu, Z., Jefferson, A.L., *Alzheimer's Disease Neuroimaging, I.*, 2015b. Subjective memory

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- complaint only relates to verbal episodic memory performance in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 44, 309-318.
- Gilewski, M.J., Zelinski, E.M., Schaie, K.W., 1990. The Memory Functioning Questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. *Psychol Aging.* 5, 482-90.
- Glodzik-Sobanska, L., Reisberg, B., De Santi, S., Babb, J.S., Pirraglia, E., Rich, K.E., Brys, M., de Leon, M.J., 2007. Subjective memory complaints: presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 24, 177-84.
- Gobbi, L.C., Knust, H., Körner, M., Honer, M., Czech, C., Belli, S., Muri, D., Edelmann, M.R., Hartung, T., Erbsmehl, I., Grall-Ulsemmer, S., Koblet, A., Rueher, M., Steiner, S., Ravert, H.T., Mathews, W.B., Holt, D.P., Kuwabara, H., Valentine, H., Dannals, R.F., Wong, D.F., Borroni, E., 2017. Identification of Three Novel Radiotracers for Imaging Aggregated Tau in Alzheimer's Disease with Positron Emission Tomography. *J Med Chem.* 60, 7350-7370.
- Gordon, B.A., Friedrichsen, K., Brier, M., Blazey, T., Su, Y., Christensen, J., Aldea, P., McConathy, J., Holtzman, D.M., Cairns, N.J., Morris, J.C., Fagan, A.M., Ances, B.M., Benzinger, T.L., 2016. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain.* 139, 2249-60.
- Grambaite, R., Hessen, E., Auning, E., Aarsland, D., Selnes, P., Fladby, T., 2013. Correlates of Subjective and Mild Cognitive Impairment: Depressive Symptoms and CSF Biomarkers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders EXTRA.* 3, 291-300.
- Grasset, L., Brayne, C., Joly, P., Jacqmin-Gadda, H., Peres, K., Foubert-Samier, A., Dartigues, J.F., Helmer, C., 2016. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement.* 12, 272-80.
- Grignon, Y., Duyckaerts, C., Bennechib, M., Hauw, J.J., 1998. Cytoarchitectonic alterations in the supramarginal gyrus of late onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 95, 395-406.
- Grimm, A., Mensah-Nyagan, A.G., Eckert, A., 2016. Alzheimer, mitochondria and gender. *Neurosci Biobehav Rev.* 67, 89-101.
- Grimmer, T., Riemenschneider, M., Förstl, H., Henriksen, G., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Shiga, T., Wester, H.J., Kurz, A., Drzezga, A., 2009. Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry.* 65, 927-34.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Grothe, M.J., Teipel, S.J., Initiative, A.s.D.N., 2016. Spatial patterns of atrophy, hypometabolism, and amyloid deposition in Alzheimer's disease correspond to dissociable functional brain networks. *Hum Brain Mapp.* 37, 35-53.
- Grothe, M.J., Barthel, H., Sepulcre, J., Dyrba, M., Sabri, O., Teipel, S.J., Initiative, A.s.D.N., 2017. In vivo staging of regional amyloid deposition. *Neurology.* 89, 2031-2038.
- Guerreiro, R., Wojtas, A., Bras, J., Carrasquillo, M., Rogaeva, E., Majounie, E., Cruchaga, C., Sassi, C., Kauwe, J.S., Younkin, S., Hazrati, L., Collinge, J., Pocock, J., Lashley, T., Williams, J., Lambert, J.C., Amouyel, P., Goate, A., Rademakers, R., Morgan, K., Powell, J., St George-Hyslop, P., Singleton, A., Hardy, J., Group, A.G.A., 2013. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 368, 117-27.
- Guerrier, L., Le Men, J., Gane, A., Planton, M., Salabert, A.-S., Payoux, P., Dumas, H., Bonneville, F., Péran, P., Pariente, J., 2018. Involvement of the Cingulate Cortex in Anosognosia: A Multimodal Neuroimaging Study in Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 65, 443-453.
- Gulpers, B., Ramakers, I., Hamel, R., Köhler, S., Oude Voshaar, R., Verhey, F., 2016. Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 24, 823-42.
- Gustafson, D.R., Clare Morris, M., Scarmeas, N., Shah, R.C., Sijben, J., Yaffe, K., Zhu, X., 2015. New Perspectives on Alzheimer's Disease and Nutrition. *J Alzheimers Dis.* 46, 1111-27.
- Gómez-Isla, T., Price, J.L., McKeel, D.W., Morris, J.C., Growdon, J.H., Hyman, B.T., 1996. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 16, 4491-500.
- Gómez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J.H., Petersen, R.C., Parisi, J.E., Hyman, B.T., 1997. Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 41, 17-24.
- Hafkemeijer, A., Altmann-Schneider, I., Oleksik, A.M., van de Wiel, L., Middelkoop, H.A.M., van Buchem, M.A., van der Grond, J., Rombouts, S.A.R.B., 2013. Increased Functional Connectivity and Brain Atrophy in Elderly with Subjective Memory Complaints. *Brain Connectivity.* 3, 353-362.
- Hall, B., Mak, E., Cervenka, S., Aigbirhio, F.I., Rowe, J.B., O'Brien, J.T., 2017. In vivo tau PET imaging in dementia: Pathophysiology, radiotracer quantification, and a systematic review of clinical findings. *Ageing Res Rev.* 36, 50-63.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Hallam, B., Chan, J., Gonzalez Costafreda, S., Bhome, R., Huntley, J., 2020. What are the neural correlates of meta-cognition and anosognosia in Alzheimer's disease? A systematic review. *Neurobiol Aging*. 94, 250-264.
- Hammers, D.B., Atkinson, T.J., Dalley, B.C.A., Suhrie, K.R., Beardmore, B.E., Burrell, L.D., Horn, K.P., Rasmussen, K.M., Foster, N.L., Duff, K., Hoffman, J.M., 2017. Relationship between F-18-Flutemetamol uptake and RBANS performance in non-demented community-dwelling older adults. *Clinical Neuropsychologist*. 31, 531-543.
- Hanseeuw, B.J., Scott, M.R., Sikkes, S.A.M., Properzi, M., Gatchel, J.R., Salmon, E., Marshall, G.A., Vannini, P., Initiative, A.s.D.N., 2020. Evolution of anosognosia in alzheimer's disease and its relationship to amyloid. *Ann Neurol*. 87, 267-280.
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., Andreasson, U., Londos, E., Minthon, L., Blennow, K., 2007. Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Abeta42/Abeta40 ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 23, 316-20.
- Hansson, O., Lehmann, S., Otto, M., Zetterberg, H., Lewczuk, P., 2019. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther*. 11, 34.
- Hanyu, H., Sakurai, H., Iwamoto, T., 2007. Are Subjective Memory Complaints Mandatory for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment? *Internal Medicine*. 46, 791-792.
- Harada, R., Okamura, N., Furumoto, S., Furukawa, K., Ishiki, A., Tomita, N., Tago, T., Hiraoka, K., Watanuki, S., Shidahara, M., Miyake, M., Ishikawa, Y., Matsuda, R., Inami, A., Yoshikawa, T., Funaki, Y., Iwata, R., Tashiro, M., Yanai, K., Arai, H., Kudo, Y., 2016. 18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease. *J Nucl Med*. 57, 208-14.
- Hardy, J.A., Higgins, G.A., 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 256, 184-5.
- Harold, D., Abraham, R., Hollingworth, P., Sims, R., Gerrish, A., Hamshere, M.L., Pahwa, J.S., Moskvin, V., Dowzell, K., Williams, A., Jones, N., Thomas, C., Stretton, A., Morgan, A.R., Lovestone, S., Powell, J., Proitsi, P., Lupton, M.K., Brayne, C., Rubinsztein, D.C., Gill, M., Lawlor, B., Lynch, A., Morgan, K., Brown, K.S., Passmore, P.A., Craig, D., McGuinness, B., Todd, S., Holmes, C., Mann, D., Smith, A.D., Love, S., Kehoe, P.G., Hardy, J., Mead, S., Fox, N., Rossor, M., Collinge, J., Maier, W., Jessen, F., Schürmann, B., Heun, R., van den Bussche, H., Heuser, I., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Dichgans, M., Frölich, L., Hampel, H.,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Hüll, M., Rujescu, D., Goate, A.M., Kauwe, J.S., Cruchaga, C., Nowotny, P., Morris, J.C., Mayo, K., Sleegers, K., Bettens, K., Engelborghs, S., De Deyn, P.P., Van Broeckhoven, C., Livingston, G., Bass, N.J., Gurling, H., McQuillin, A., Gwilliam, R., Deloukas, P., Al-Chalabi, A., Shaw, C.E., Tsolaki, M., Singleton, A.B., Guerreiro, R., Mühleisen, T.W., Nöthen, M.M., Moebus, S., Jöckel, K.H., Klopp, N., Wichmann, H.E., Carrasquillo, M.M., Pankratz, V.S., Younkin, S.G., Holmans, P.A., O'Donovan, M., Owen, M.J., Williams, J., 2009. Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 41, 1088-93.
- Harwood, D.G., Barker, W.W., Ownby, R.L., Mullan, M., Duara, R., 1999. Factors associated with depressive symptoms in non-demented community-dwelling elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 14, 331-7.
- Harwood, D.G., Barker, W.W., Ownby, R.L., Mullan, M., Duara, R., 2004. No association between subjective memory complaints and apolipoprotein E genotype in cognitively intact elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 19, 1131-1139.
- Harwood, D.G., Sultzer, D.L., Feil, D., Monserratt, L., Freedman, E., Mandelkern, M.A., 2005. Frontal Lobe Hypometabolism and Impaired Insight in Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 13, 934-941.
- Helmer, C., Pérès, K., Letenneur, L., Guttiérrez-Robledo, L.M., Ramarosan, H., Barberger-Gateau, P., Fabrigoule, C., Orgogozo, J.M., Dartigues, J.F., 2006. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 22, 87-94.
- Henry, J.D., Crawford, J.R., Phillips, L.H., 2004. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia.* 42, 1212-22.
- Herrup, K., 2010. Reimagining Alzheimer's disease--an age-based hypothesis. *J Neurosci.* 30, 16755-62.
- Hersi, M., Irvine, B., Gupta, P., Gomes, J., Birkett, N., Krewski, D., 2017. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology.* 61, 143-187.
- Heser, K., Kleineidam, L., Wiese, B., Oey, A., Roehr, S., Pabst, A., Kaduszkiewicz, H., van den Bussche, H., Brettschneider, C., König, H.-H., Weyerer, S., Werle, J., Fuchs, A., Pentzek, M., Mösch, E., Bickel, H., Maier, W., Scherer, M., Riedel-Heller, S.G., Wagner, M., 2019.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Subjective Cognitive Decline May Be a Stronger Predictor of Incident Dementia in Women than in Men. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 68, 1469-1478.
- Heun, R., Hein, S., 2005. Risk factors of major depression in the elderly. *Eur Psychiatry.* 20, 199-204.
- Hill, N.L., Mogle, J., Wion, R., Munoz, E., DePasquale, N., Yevchak, A.M., Parisi, J.M., 2016. Subjective Cognitive Impairment and Affective Symptoms: A Systematic Review. *Gerontologist.* 56, e109-e127.
- Hirono, N., Mori, E., Ikejiri, Y., Imamura, T., Shimomura, T., Ikeda, M., Yamashita, H., Takatsuki, Y., Tokimasa, A., Yamadori, A., 1997. Procedural memory in patients with mild Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 8, 210-6.
- Hodges, J.R., Patterson, K., 1995. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia.* 33, 441-59.
- Hohman, T.J., Beason-Held, L.L., Lamar, M., Resnick, S.M., 2011. Subjective Cognitive Complaints and Longitudinal Changes in Memory and Brain Function. *Neuropsychology.* 25, 125-130.
- Hollands, S., Lim, Y.Y., Buckley, R., Pietrzak, R.H., Snyder, P.J., Ames, D., Ellis, K.A., Harrington, K., Lautenschlager, N., Martins, R.N., Masters, C.L., Villemagne, V.L., Rowe, C.C., Maruff, P., 2015. Amyloid- $\beta$  related memory decline is not associated with subjective or informant rated cognitive impairment in healthy adults. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 43, 677-686.
- Hong, Y.J., Yoon, B., Shim, Y.S., Ahn, K.J., Yang, D.W., Lee, J.-H., 2015. Gray and White Matter Degenerations in Subjective Memory Impairment: Comparisons with Normal Controls and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Korean Medical Science.* 30, 1652-1658.
- Hughes, T.F., Snitz, B.E., Ganguli, M., 2011. Should mild cognitive impairment be subtyped? *Curr Opin Psychiatry.* 24, 237-42.
- Huntley, J.D., Howard, R.J., 2010. Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 25, 121-32.
- Hyman, B.T., Phelps, C.H., Beach, T.G., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Carrillo, M.C., Dickson, D.W., Duyckaerts, C., Frosch, M.P., Masliah, E., Mirra, S.S., Nelson, P.T., Schneider, J.A., Thal, D.R., Thies, B., Trojanowski, J.Q., Vinters, H.V., Montine, T.J., 2012. National Institute on

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 8, 1-13.
- Isella, V., Villa, L., Russo, A., Regazzoni, R., Ferrarese, C., Appollonio, I.M., 2006. Discriminative and predictive power of an informant report in mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 77, 166-71.
- Ishii, K., Sasaki, H., Kono, A.K., Miyamoto, N., Fukuda, T., Mori, E., 2005. Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 32, 959-63.
- Isingrini, M., Tacconat, L., 2008. [Episodic memory, frontal functioning, and aging]. *Rev Neurol (Paris).* 164 Suppl 3, S91-5.
- Jacinto, A.F., Brucki, S.M., Porto, C.S., Arruda Martins, M., Nitrini, R., 2014. Subjective memory complaints in the elderly: a sign of cognitive impairment? *Clinics (Sao Paulo).* 69, 194-7.
- Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., Waring, S.C., O'Brien, P.C., Tangalos, E.G., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Kokmen, E., 1997. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology.* 49, 786-94.
- Jack, C.R., Lowe, V.J., Weigand, S.D., Wiste, H.J., Senjem, M.L., Knopman, D.S., Shiung, M.M., Gunter, J.L., Boeve, B.F., Kemp, B.J., Weiner, M., Petersen, R.C., Initiative, A.s.D.N., 2009. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain.* 132, 1355-65.
- Jack, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Dunn, B., Haeberlein, S.B., Holtzman, D.M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J.L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K.P., Rowe, C.C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H.M., Sperling, R., Contributors, 2018a. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 14, 535-562.
- Jack, C.R., Wiste, H.J., Schwarz, C.G., Lowe, V.J., Senjem, M.L., Vemuri, P., Weigand, S.D., Therneau, T.M., Knopman, D.S., Gunter, J.L., Jones, D.T., Graff-Radford, J., Kantarci, K., Roberts, R.O., Mielke, M.M., Machulda, M.M., Petersen, R.C., 2018b. Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. *Brain.* 141, 1517-1528.
- Jackson, J.D., Rentz, D.M., Aghajyan, S.L., Buckley, R.F., Meneide, T.-F., Sperling, R.A., Amariglio, R.E., 2017. Subjective cognitive concerns are associated with objective

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- memory performance in Caucasian but not African-American persons. *Age and Ageing*. 46, 988-993.
- Jadhav, S., Cubinkova, V., Zimova, I., Brezovakova, V., Madari, A., Cigankova, V., Zilka, N., 2015. Tau-mediated synaptic damage in Alzheimer's disease. *Transl Neurosci*. 6, 214-226.
- Jagust, W., 2018. Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 19, 687-700.
- Jagust, W., Jack, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Haeberlein, S.B., Holtzman, D.M., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J.L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K.P., Rowe, C.C., Scheltens, P., Siemers, E., Sperling, R., 2019. "Alzheimer's disease" is neither "Alzheimer's clinical syndrome" nor "dementia". *Alzheimers Dement*. 15, 153-157.
- Jagust, W.J., Bandy, D., Chen, K., Foster, N.L., Landau, S.M., Mathis, C.A., Price, J.C., Reiman, E.M., Skovronsky, D., Koeppe, R.A., Initiative, A.s.D.N., 2010. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core. *Alzheimers Dement*. 6, 221-9.
- James, H.J., Van Houtven, C.H., Lippmann, S., Burke, J.R., Shepherd-Banigan, M., Belanger, E., Wetle, T.F., Plassman, B.L., 2020. How Accurately Do Patients and Their Care Partners Report Results of Amyloid-beta PET Scans for Alzheimer's Disease Assessment? *Journal of Alzheimers Disease*. 74, 625-636.
- Janelidze, S., Stomrud, E., Smith, R., Palmqvist, S., Mattsson, N., Airey, D.C., Proctor, N.K., Chai, X., Shcherbinin, S., Sims, J.R., Triana-Baltzer, G., Theunis, C., Slemmon, R., Mercken, M., Kolb, H., Dage, J.L., Hansson, O., 2020. Cerebrospinal fluid p-tau<sub>217</sub> performs better than p-tau<sub>181</sub> as a biomarker of Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 11, 1683.
- Jansen, W.J., Ossenkoppele, R., Knol, D.L., Tijms, B.M., Scheltens, P., Verhey, F.R., Visser, P.J., Aalten, P., Aarsland, D., Alcolea, D., Alexander, M., Almdahl, I.S., Arnold, S.E., Baldeiras, I., Barthel, H., van Berckel, B.N., Bibeau, K., Blennow, K., Brooks, D.J., van Buchem, M.A., Camus, V., Cavedo, E., Chen, K., Chetelat, G., Cohen, A.D., Drzezga, A., Engelborghs, S., Fagan, A.M., Fladby, T., Fleisher, A.S., van der Flier, W.M., Ford, L., Förster, S., Fortea, J., Foskett, N., Frederiksen, K.S., Freund-Levi, Y., Frisoni, G.B., Froelich, L., Gabryelewicz, T., Gill, K.D., Gkatzima, O., Gómez-Tortosa, E., Gordon, M.F., Grimmer, T., Hampel, H., Hausner, L., Hellwig, S., Herukka, S.K., Hildebrandt, H., Ishihara, L., Ivanoiu, A., Jagust, W.J., Johannsen, P., Kandimalla, R., Kapaki, E., Klimkiewicz-Mrowiec, A., Klunk, W.E., Köhler, S., Koglin, N., Kornhuber, J., Kramberger, M.G., Van Laere, K., Landau, S.M., Lee,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- D.Y., de Leon, M., Lisetti, V., Lleó, A., Madsen, K., Maier, W., Marcusson, J., Mattsson, N., de Mendonça, A., Meulenbroek, O., Meyer, P.T., Mintun, M.A., Mok, V., Molinuevo, J.L., Møllergård, H.M., Morris, J.C., Mroczko, B., Van der Mussele, S., Na, D.L., Newberg, A., Nordberg, A., Nordlund, A., Novak, G.P., Paraskevas, G.P., Parnetti, L., Perera, G., Peters, O., Popp, J., Prabhakar, S., Rabinovici, G.D., Ramakers, I.H., Rami, L., Resende de Oliveira, C., Rinne, J.O., Rodrigue, K.M., Rodríguez-Rodríguez, E., Roe, C.M., Rot, U., Rowe, C.C., Rütther, E., Sabri, O., Sanchez-Juan, P., Santana, I., Sarazin, M., Schröder, J., Schütte, C., Seo, S.W., Soetewey, F., Soininen, H., Spuru, L., Struyfs, H., Teunissen, C.E., Tsolaki, M., Vandenberghe, R., Verbeek, M.M., Villemagne, V.L., Vos, S.J., van Waalwijk van Doorn, L.J., Waldemar, G., Wallin, A., Wallin, Å., Wiltfang, J., Wolk, D.A., Zboch, M., Zetterberg, H., Group, A.B.S., 2015. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*. 313, 1924-38.
- Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K., Tepest, R., Maier, W., Heun, R., Schild, H.-H., Scheef, L., 2006. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of Aging*. 27, 1751-1756.
- Jessen, F., Wiese, B., Cvetanovska, G., Fuchs, A., Kaduszkiewicz, H., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., Pentzek, M., Riedel-Heller, S.G., Werle, J., Weyerer, S., Zimmermann, T., Maier, W., Bickel, H., 2007. Patterns of subjective memory impairment in the elderly: association with memory performance. *Psychol Med*. 37, 1753-62.
- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., Luck, T., Mösch, E., van den Bussche, H., Wagner, M., Wollny, A., Zimmermann, T., Pentzek, M., Riedel-Heller, S.G., Romberg, H.-P., Weyerer, S., Kaduszkiewicz, H., Maier, W., Bickel, H., German Study on Aging, C.a.D.i.P.C.P.S.G., 2010. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry*. 67, 414-422.
- Jessen, F., 2014. Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 264 Suppl 1, S3-7.
- Jessen, F., Amariglio, R.E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., Dubois, B., Dufouil, C., Ellis, K.A., van der Flier, W.M., Glodzik, L., van Harten, A.C., de Leon, M.J., McHugh, P., Mielke, M.M., Molinuevo, J.L., Mosconi, L., Osorio, R.S., Perrotin, A., Petersen, R.C., Rabin, L.A., Rami, L., Reisberg, B., Rentz, D.M., Sachdev, P.S., de la

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Sayette, V., Saykin, A.J., Scheltens, P., Shulman, M.B., Slavin, M.J., Sperling, R.A., Stewart, R., Uspenskaya, O., Vellas, B., Visser, P.J., Wagner, M., Subjective Cognitive Decline Initiative Working, G., 2014a. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 10, 844-852.
- Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., Pentzek, M., Riedel-Heller, S.G., Luck, T., Fuchs, A., Weyerer, S., Werle, J., Bussche, H.v.d., Scherer, M., Maier, W., Wagner, M., 2014b. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's & Dementia*. 10, 76-83.
- Jessen, F., Amariglio, R.E., Buckley, R.F., van der Flier, W.M., Han, Y., Molinuevo, J.L., Rabin, L., Rentz, D.M., Rodriguez-Gomez, O., Saykin, A.J., Sikkes, S.A.M., Smart, C.M., Wolfsgruber, S., Wagner, M., 2020. The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet. Neurology*. 19, 271-278.
- Jin, S.C., Benitez, B.A., Karch, C.M., Cooper, B., Skorupa, T., Carrell, D., Norton, J.B., Hsu, S., Harari, O., Cai, Y., Bertelsen, S., Goate, A.M., Cruchaga, C., 2014. Coding variants in TREM2 increase risk for Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 23, 5838-46.
- Jonker, C., Launer, L.J., Hooijer, C., Lindeboom, J., 1996. Memory complaints and memory impairment in older individuals. *J Am Geriatr Soc*. 44, 44-9.
- Jonker, C., Geerlings, M.I., Schmand, B., 2000. Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 15, 983-991.
- Jorm, A.F., 1994. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med*. 24, 145-53.
- Jorm, A.F., Christensen, H., Henderson, A.S., Korten, A.E., Mackinnon, A.J., Scott, R., 1994. Complaints of cognitive decline in the elderly: a comparison of reports by subjects and informants in a community survey. *Psychological Medicine*. 24, 365-374.
- Jorm, A.F., Christensen, H., Korten, A.E., Henderson, A.S., Jacomb, P.A., Mackinnon, A., 1997. Do cognitive complaints either predict future cognitive decline or reflect past cognitive decline? A longitudinal study of an elderly community sample. *Psychol Med*. 27, 91-8.
- Jorm, A.F., Christensen, H., Korten, A.E., Jacomb, P.A., Henderson, A.S., 2001. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: a longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychol Med*. 31, 441-9.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Jorm, A.F., Butterworth, P., Anstey, K.J., Christensen, H., Easteal, S., Maller, J., Mather, K.A., Turakulov, R.I., Wen, W., Sachdev, P., 2004. Memory complaints in a community sample aged 60-64 years: associations with cognitive functioning, psychiatric symptoms, medical conditions, APOE genotype, hippocampus and amygdala volumes, and white-matter hyperintensities. *Psychological Medicine*. 34, 1495-1506.
- Jung, N.Y., Seo, S.W., Yoo, H., Yang, J.J., Park, S., Kim, Y.J., Lee, J., Lee, J.S., Jang, Y.K., Lee, J.M., Kim, S.T., Kim, S., Kim, E.J., Na, D.L., Kim, H.J., 2016. Classifying anatomical subtypes of subjective memory impairment. *Neurobiol Aging*. 48, 53-60.
- Jungwirth, S., Fischer, P., Weissgram, S., Kirchmeyr, W., Bauer, P., Tragl, K.H., 2004. Subjective memory complaints and objective memory impairment in the Vienna-Transdanube aging community. *J Am Geriatr Soc*. 52, 263-8.
- Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Weissgram, S., Weber, G., Tragl, K.H., Fischer, P., 2008. Do subjective memory complaints predict senile Alzheimer dementia? *Wien Med Wochenschr*. 158, 71-7.
- Kahn, R.L., Zarit, S.H., Hilbert, N.M., Nederehe, G., 1975. Memory complaint and impairment in the aged. The effect of depression and altered brain function. *Arch Gen Psychiatry*. 32, 1569-73.
- Kalbe, E., Salmon, E., Perani, D., Holthoff, V., Sorbi, S., Elsner, A., Weisenbach, S., Brand, M., Lenz, O., Kessler, J., Luedecke, S., Ortelli, P., Herholz, K., 2005. Anosognosia in Very Mild Alzheimer's Disease but Not in Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 19, 349-356.
- Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J.C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barré, L., Constans, J.M., Viader, F., Eustache, F., Desgranges, B., 2009. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging*. 30, 112-24.
- Kang, S.-H., Yoon, I.-Y., Lee, S.D., Kim, T., Lee, C.S., Han, J.W., Kim, K.W., Kim, C.-H., 2017. Subjective memory complaints in an elderly population with poor sleep quality. *Aging & Mental Health*. 21, 532-536.
- Karas, G., Sluimer, J., Goekoop, R., van der Flier, W., Rombouts, S.A., Vrenken, H., Scheltens, P., Fox, N., Barkhof, F., 2008. Amnesic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 29, 944-9.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Karsten, J., Hartman, C.A., Smit, J.H., Zitman, F.G., Beekman, A.T., Cuijpers, P., van der Does, A.J., Ormel, J., Nolen, W.A., Penninx, B.W., 2011. Psychiatric history and subthreshold symptoms as predictors of the occurrence of depressive or anxiety disorder within 2 years. *Br J Psychiatry*. 198, 206-12.
- Kashiwa, Y., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Nakamura, K., Ueda, H., Fukui, K., 2005. Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 59, 697-704.
- Kaup, A.R., Nettiksimmons, J., LeBlanc, E.S., Yaffe, K., 2015. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*. 85, 1852-1858.
- Kemppainen, N.M., Aalto, S., Wilson, I.A., Någren, K., Helin, S., Brück, A., Oikonen, V., Kailajärvi, M., Scheinin, M., Viitanen, M., Parkkola, R., Rinne, J.O., 2006. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [11C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology*. 67, 1575-80.
- Khachaturian, Z.S., 1985. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 42, 1097-105.
- Kim, J.M., Stewart, R., Shin, I.S., Choi, S.K., Yoon, J.S., 2003. Subjective memory impairment, cognitive function and depression--a community study in older Koreans. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 15, 218-25.
- Kim, M.-J., Seo, S.W., Kim, G.H., Kim, S.T., Lee, J.-M., Qiu, A., Na, D.L., 2013. Less depressive symptoms are associated with smaller hippocampus in subjective memory impairment. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 57, 110-115.
- Kiuchi, K., Kitamura, S., Taoka, T., Yasuno, F., Tanimura, M., Matsuoka, K., Ikawa, D., Toritsuka, M., Hashimoto, K., Makinodan, M., Kosaka, J., Morikawa, M., Kichikawa, K., Kishimoto, T., 2014. Gray and White Matter Changes in Subjective Cognitive Impairment, Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Voxel-Based Analysis Study. *PLoS ONE*. 9.
- Kloppenborg, R.P., van den Berg, E., Kappelle, L.J., Biessels, G.J., 2008. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol*. 585, 97-108.
- Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P., Bergström, M., Savitcheva, I., Huang, G.F., Estrada, S., Ausén, B., Debnath, M.L., Barletta, J., Price, J.C., Sandell, J., Lopresti, B.J., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C.A., Långström, B.,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

2004. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 55, 306-19.
- Knopman, D.S., Amieva, H., Petersen, R.C., Chételat, G., Holtzman, D.M., Hyman, B.T., Nixon, R.A., Jones, D.T., 2021. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers.* 7, 33.
- Koepsell, T.D., Monsell, S.E., 2012. Reversion from mild cognitive impairment to normal or near-normal cognition: risk factors and prognosis. *Neurology.* 79, 1591-8.
- Koivunen, J., Scheinin, N., Virta, J.R., Aalto, S., Vahlberg, T., Någren, K., Helin, S., Parkkola, R., Viitanen, M., Rinne, J.O., 2011. Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Neurology.* 76, 1085-90.
- Koppara, A., Wagner, M., Lange, C., Ernst, A., Wiese, B., König, H.-H., Brettschneider, C., Riedel-Heller, S., Lippa, M., Weyerer, S., Werle, J., Bickel, H., Mösch, E., Pentzek, M., Fuchs, A., Wolfsgruber, S., Beauducel, A., Scherer, M., Maier, W., Jessen, F., 2015. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* 1, 194-205.
- Koss, E., Patterson, M.B., Ownby, R., Stuckey, J.C., Whitehouse, P.J., 1993. Memory evaluation in Alzheimer's disease. Caregivers' appraisals and objective testing. *Arch Neurol.* 50, 92-7.
- Krell-Roesch, J., Woodruff, B.K., Acosta, J.I., Locke, D.E., Hentz, J.G., Stonnington, C.M., Stokin, G.B., Nagle, C., Michel, B.F., Sambuchi, N., Caselli, R.J., Geda, Y.E., 2015. APOE  $\epsilon$ 4 Genotype and the Risk of Subjective Cognitive Impairment in Elderly Persons. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences.* 27, 322-325.
- Krell-Roesch, J., Ruider, H., Lowe, V.J., Stokin, G.B., Pink, A., Roberts, R.O., Mielke, M.M., Knopman, D.S., Christianson, T.J., Machulda, M.M., Jack, C.R., Petersen, R.C., Geda, Y.E., 2016. FDG-PET and Neuropsychiatric Symptoms among Cognitively Normal Elderly Persons: The Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis.* 53, 1609-16.
- Kryscio, R.J., Abner, E.L., Cooper, G.E., Fardo, D.W., Jicha, G.A., Nelson, P.T., Smith, C.D., Van Eldik, L.J., Wan, L., Schmitt, F.A., 2014. Self-reported memory complaints. *Neurology.* 83, 1359-1365.
- Kuhn, E., Perrotin, A., Tomadesso, C., André, C., Sherif, S., Bejanin, A., Touron, E., Landeau, B., Mezenge, F., Vivien, D., De La Sayette, V., Chételat, G., Initiative, f.t.A.s.D.N., 2021. Subjective cognitive decline: opposite links to neurodegeneration across the Alzheimer's continuum. *Brain Communications.* 3.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Köhler, S., van Boxtel, M.P., van Os, J., Thomas, A.J., O'Brien, J.T., Jolles, J., Verhey, F.R., Allardyce, J., 2010. Depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 58, 873-9.
- La Joie, R., Fouquet, M., Mézenge, F., Landeau, B., Villain, N., Mevel, K., Pélerin, A., Eustache, F., Desgranges, B., Chételat, G., 2010. Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *Neuroimage.* 53, 506-14.
- La Joie, R., Perrotin, A., Barré, L., Hommet, C., Mézenge, F., Ibazizene, M., Camus, V., Abbas, A., Landeau, B., Guilloteau, D., Sayette, V.d.L., Eustache, F., Desgranges, B., Chételat, G., 2012. Region-Specific Hierarchy between Atrophy, Hypometabolism, and  $\beta$ -Amyloid ( $A\beta$ ) Load in Alzheimer's Disease Dementia. *Journal of Neuroscience.* 32, 16265-16273.
- La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., Eustache, F., Desgranges, B., Chételat, G., 2013. Hippocampal subfield volumetry in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neuroimage Clin.* 3, 155-62.
- La Joie, R., Perrotin, A., Egret, S., Pasquier, F., Tomadesso, C., Mézenge, F., Desgranges, B., de La Sayette, V., Chételat, G., 2016. Qualitative and quantitative assessment of self-reported cognitive difficulties in nondemented elders: Association with medical help seeking, cognitive deficits, and  $\beta$ -amyloid imaging. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* 5, 23-34.
- La Joie, R., Bejanin, A., Fagan, A.M., Ayakta, N., Baker, S.L., Bourakova, V., Boxer, A.L., Cha, J., Karydas, A., Jerome, G., Maass, A., Mensing, A., Miller, Z.A., O'Neil, J.P., Pham, J., Rosen, H.J., Tsai, R., Visani, A.V., Miller, B.L., Jagust, W.J., Rabinovici, G.D., 2018. Associations between [ 18 F]AV1451 tau PET and CSF measures of tau pathology in a clinical sample. *Neurology.* 90, e282-e290.
- Lambert, J.C., Ibrahim-Verbaas, C.A., Harold, D., Naj, A.C., Sims, R., Bellenguez, C., DeStafano, A.L., Bis, J.C., Beecham, G.W., Grenier-Boley, B., Russo, G., Thorton-Wells, T.A., Jones, N., Smith, A.V., Chouraki, V., Thomas, C., Ikram, M.A., Zelenika, D., Vardarajan, B.N., Kamatani, Y., Lin, C.F., Gerrish, A., Schmidt, H., Kunkle, B., Dunstan, M.L., Ruiz, A., Bihoreau, M.T., Choi, S.H., Reitz, C., Pasquier, F., Cruchaga, C., Craig, D., Amin, N., Berr, C., Lopez, O.L., De Jager, P.L., Deramecourt, V., Johnston, J.A., Evans, D., Lovestone, S., Letenneur, L., Morón, F.J., Rubinsztein, D.C., Eiriksdottir, G., Sleegers, K., Goate, A.M., Fiévet, N., Huentelman, M.W., Gill, M., Brown, K., Kamboh, M.I., Keller, L., Barberger-Gateau, P., McGuinness, B., Larson, E.B., Green, R., Myers, A.J., Dufouil, C., Todd, S.,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wallon, D., Love, S., Rogaeva, E., Gallacher, J., St George-Hyslop, P., Clarimon, J., Lleo, A., Bayer, A., Tsuang, D.W., Yu, L., Tzolaki, M., Bossù, P., Spalletta, G., Proitsi, P., Collinge, J., Sorbi, S., Sanchez-Garcia, F., Fox, N.C., Hardy, J., Deniz Naranjo, M.C., Bosco, P., Clarke, R., Brayne, C., Galimberti, D., Mancuso, M., Matthews, F., Moebus, S., Mecocci, P., Del Zompo, M., Maier, W., Hampel, H., Pilotto, A., Bullido, M., Panza, F., Caffarra, P., Nacmias, B., Gilbert, J.R., Mayhaus, M., Lannefelt, L., Hakonarson, H., Pichler, S., Carrasquillo, M.M., Ingelsson, M., Beekly, D., Alvarez, V., Zou, F., Valladares, O., Younkin, S.G., Coto, E., Hamilton-Nelson, K.L., Gu, W., Razquin, C., Pastor, P., Mateo, I., Owen, M.J., Faber, K.M., Jonsson, P.V., Combarros, O., O'Donovan, M.C., Cantwell, L.B., Soininen, H., Blacker, D., Mead, S., Mosley, T.H., Bennett, D.A., Harris, T.B., Fratiglioni, L., Holmes, C., de Bruijn, R.F., Passmore, P., Montine, T.J., Bettens, K., Rotter, J.I., Brice, A., Morgan, K., Foroud, T.M., Kukull, W.A., Hannequin, D., Powell, J.F., Nalls, M.A., Ritchie, K., Lunetta, K.L., Kauwe, J.S., Boerwinkle, E., Riemenschneider, M., Boada, M., Hiltunen, M., Martin, E.R., Schmidt, R., Rujescu, D., Wang, L.S., Dartigues, J.F., Mayeux, R., Tzourio, C., Hofman, A., Nöthen, M.M., Graff, C., Psaty, B.M., Jones, L., Haines, J.L., Holmans, P.A., Lathrop, M., Pericak-Vance, M.A., Launer, L.J., Farrer, L.A., van Duijn, C.M., Van Broeckhoven, C., Moskvina, V., Seshadri, S., Williams, J., Schellenberg, G.D., Amouyel, P., (EADI), E.A.s.D.I., Disease, G.a.E.R.i.A.s., Consortium, A.s.D.G., Epidemiology, C.f.H.a.A.R.i.G., 2013. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 45, 1452-8.
- Lanctôt, K.L., Amatniek, J., Ancoli-Israel, S., Arnold, S.E., Ballard, C., Cohen-Mansfield, J., Ismail, Z., Lyketsos, C., Miller, D.S., Musiek, E., Osorio, R.S., Rosenberg, P.B., Satlin, A., Steffens, D., Tariot, P., Bain, L.J., Carrillo, M.C., Hendrix, J.A., Jurgens, H., Boot, B., 2017. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimers Dement (N Y)*. 3, 440-449.
- Langa, K.M., Levine, D.A., 2014. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*. 312, 2551-61.
- Langbaum, J.B., Chen, K., Lee, W., Reschke, C., Bandy, D., Fleisher, A.S., Alexander, G.E., Foster, N.L., Weiner, M.W., Koeppe, R.A., Jagust, W.J., Reiman, E.M., Initiative, A.s.D.N., 2009. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neuroimage*. 45, 1107-16.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Lautenschlager, N.T., Flicker, L., Vasikaran, S., Leedman, P., Almeida, O.P., 2005. Subjective memory complaints with and without objective memory impairment: relationship with risk factors for dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 13, 731-734.
- Lautenschlager, N.T., Cox, K.L., Flicker, L., Foster, J.K., van Bockxmeer, F.M., Xiao, J., Greenop, K.R., Almeida, O.P., 2008. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 300, 1027-37.
- Lehrner, J., Moser, D., Klug, S., Gleiß, A., Auff, E., Dal-Bianco, P., Pusswald, G., 2014. Subjective memory complaints, depressive symptoms and cognition in patients attending a memory outpatient clinic. *Int Psychogeriatr*. 26, 463-73.
- Lehrner, J., Kogler, S., Lamm, C., Moser, D., Klug, S., Pusswald, G., Dal-Bianco, P., Pirker, W., Auff, E., 2015. Awareness of memory deficits in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Int Psychogeriatr*. 27, 357-66.
- Leuzy, A., Chiotis, K., Lemoine, L., Gillberg, P.G., Almkvist, O., Rodriguez-Vieitez, E., Nordberg, A., 2019a. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. *Mol Psychiatry*. 24, 1112-1134.
- Leuzy, A., Cicognola, C., Chiotis, K., Saint-Aubert, L., Lemoine, L., Andreasen, N., Zetterberg, H., Ye, K., Blennow, K., Höglund, K., Nordberg, A., 2019b. Longitudinal tau and metabolic PET imaging in relation to novel CSF tau measures in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 46, 1152-1163.
- Li, K., Luo, X., Zeng, Q., Jiaerken, Y., Xu, X., Huang, P., Shen, Z., Xu, J., Wang, C., Zhou, J., Zhang, M.-M., Alzheimer's Disease Neuroimaging, I., 2018. Aberrant functional connectivity network in subjective memory complaint individuals relates to pathological biomarkers. *Translational Neurodegeneration*. 7, 27.
- Li, X.-y., Tang, Z.-c., Sun, Y., Tian, J., Liu, Z.-y., Han, Y., 2016. White matter degeneration in subjective cognitive decline: a diffusion tensor imaging study. *Oncotarget*. 7, 54405-54414.
- Liang, L., Zhao, L., Wei, Y., Mai, W., Duan, G., Su, J., Nong, X., Yu, B., Li, C., Mo, X., Wilson, G., Deng, D., Kong, J., 2020. Structural and Functional Hippocampal Changes in Subjective Cognitive Decline From the Community. *Front Aging Neurosci*. 12, 64.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Liew, T.M., 2019. Depression, subjective cognitive decline, and the risk of neurocognitive disorders. *Alzheimers Res Ther.* 11, 70.
- Liew, T.M., 2020. Subjective cognitive decline, anxiety symptoms, and the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimers Res Ther.* 12, 107.
- Lin, F., Wharton, W., Dowling, N.M., Ries, M.L., Johnson, S.C., Carlsson, C.M., Asthana, S., Gleason, C.E., 2010. Awareness of memory abilities in community-dwelling older adults with suspected dementia and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 30, 83-92.
- Lobo, A., Saz, P., Marcos, G., Dia, J.L., De-la-Camara, C., Ventura, T., Montañes, J.A., Lobo-Escolar, A., Aznar, S., Workgroup, Z., 2007. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand.* 116, 299-307.
- Lockhart, S.N., Baker, S.L., Okamura, N., Furukawa, K., Ishiki, A., Furumoto, S., Tashiro, M., Yanai, K., Arai, H., Kudo, Y., Harada, R., Tomita, N., Hiraoka, K., Watanuki, S., Jagust, W.J., 2016. Dynamic PET Measures of Tau Accumulation in Cognitively Normal Older Adults and Alzheimer's Disease Patients Measured Using [18F] THK-5351. *PLoS One.* 11, e0158460.
- Lopez, O.L., Becker, J.T., Somsak, D., Dew, M.A., DeKosky, S.T., 1994. Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol.* 34, 277-82.
- Lopez, O.L., Jagust, W.J., DeKosky, S.T., Becker, J.T., Fitzpatrick, A., Dulberg, C., Breitner, J., Lyketsos, C., Jones, B., Kawas, C., Carlson, M., Kuller, L.H., 2003. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol.* 60, 1385-9.
- Lopresti, B.J., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Hoge, J.A., Ziolkowski, S.K., Lu, X., Meltzer, C.C., Schimmel, K., Tsopelas, N.D., DeKosky, S.T., Price, J.C., 2005. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med.* 46, 1959-72.
- Louie, R., 2019. The 2018 NIA-AA research framework: Recommendation and comments. *Alzheimers Dement.* 15, 182-183.
- Lowe, V.J., Wiste, H.J., Senjem, M.L., Weigand, S.D., Therneau, T.M., Boeve, B.F., Josephs, K.A., Fang, P., Pandey, M.K., Murray, M.E., Kantarci, K., Jones, D.T., Vemuri, P., Graff-Radford, J., Schwarz, C.G., Machulda, M.M., Mielke, M.M., Roberts, R.O., Knopman, D.S.,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Petersen, R.C., Jack, C.R., 2018. Widespread brain tau and its association with ageing, Braak stage and Alzheimer's dementia. *Brain*. 141, 271-287.
- Lozoya-Delgado, P., Ruiz-Sánchez de León, J.M., Pedrero-Pérez, E.J., 2012. [Validation of a cognitive complaints questionnaire for young adults: the relation between subjective memory complaints, prefrontal symptoms and perceived stress]. *Rev Neurol*. 54, 137-50.
- Luck, T., Luppá, M., Matschinger, H., Jessen, F., Angermeyer, M.C., Riedel-Heller, S.G., 2015. Incident subjective memory complaints and the risk of subsequent dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 131, 290-296.
- Lyketsos, C.G., Carrillo, M.C., Ryan, J.M., Khachaturian, A.S., Trzepacz, P., Amatniek, J., Cedarbaum, J., Brashear, R., Miller, D.S., 2011. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 7, 532-9.
- Mahieux, F., Onen, F., Berr, C., Volteau, M., Habert, M.O., Legrain, S., Dubois, B., Group, P.-A.S., 2009. Early detection of patients in the pre demented stage of Alzheimer's disease: the Pre-AI Study. *J Nutr Health Aging*. 13, 21-6.
- Marcotte, C., Potvin, O., Collins, D.L., Rheault, S., Duchesne, S., 2019. Brain atrophy and patch-based grading in individuals from the CIMA-Q study: a progressive continuum from subjective cognitive decline to AD. *Sci Rep*. 9, 13532.
- Markova, H., Nikolai, T., Mazancova, A.F., Cechova, K., Sheardova, K., Georgi, H., Kopecek, M., Laczó, J., Hort, J., Vyhnaek, M., 2019. Differences in Subjective Cognitive Complaints Between Non-Demented Older Adults from a Memory Clinic and the Community. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 70, 61-73.
- Marková, I.S., Berrios, G.E., 2006. Approaches to the assessment of awareness: conceptual issues. *Neuropsychol Rehabil*. 16, 439-55.
- Matthews, F.E., Arthur, A., Barnes, L.E., Bond, J., Jagger, C., Robinson, L., Brayne, C., Collaboration, M.R.C.C.F.a.A., 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*. 382, 1405-12.
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., Herukka, S.K., van der Flier, W.M., Blankenstein, M.A., Ewers, M., Rich, K., Kaiser, E., Verbeek, M., Tsolaki, M., Mulugeta, E., Rosén, E., Aarsland, D., Visser, P.J., Schröder, J., Marcusson, J.,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- de Leon, M., Hampel, H., Scheltens, P., Pirttilä, T., Wallin, A., Jönhagen, M.E., Minthon, L., Winblad, B., Blennow, K., 2009. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 302, 385-93.
- Mattsson, N., Smith, R., Strandberg, O., Palmqvist, S., Schöll, M., Insel, P.S., Hägerström, D., Ohlsson, T., Zetterberg, H., Blennow, K., Jögi, J., Hansson, O., 2018. Comparing 18 F-AV-1451 with CSF t-tau and p-tau for diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology*. 90, e388-e395.
- Mayeux, R., Sano, M., Chen, J., Tatemichi, T., Stern, Y., 1991. Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders. *Arch Neurol*. 48, 269-73.
- Mazzeo, S., Padiglioni, S., Bagnoli, S., Carraro, M., Piaceri, I., Bracco, L., Nacmias, B., Sorbi, S., Bessi, V., 2020. Assessing the effectiveness of subjective cognitive decline plus criteria in predicting the progression to Alzheimer's disease: an 11-year follow-up study. *Eur J Neurol*. 27, 894-899.
- McCleery, J., Flicker, L., Richard, E., Quinn, T.J., 2019. The National Institute on Aging and Alzheimer's Association research framework: A commentary from the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. *Alzheimers Dement*. 15, 179-181.
- McDaniel, K.D., Edland, S.D., Heyman, A., 1995. Relationship between level of insight and severity of dementia in Alzheimer disease. CERAD Clinical Investigators. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 9, 101-104.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., Stadlan, E.M., 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 34, 939-44.
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S., Phelps, C.H., 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. *Alzheimers Dement*. 7, 263-9.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- McNair, D., Kahn, R., 1983. Self-assessment of cognitive deficits. *Assessment in geriatric psychopharmacology*. 137, 143.
- Meiberth, D., Scheef, L., Wolfsgruber, S., Boecker, H., Block, W., Träber, F., Erk, S., Heneka, M.T., Jacobi, H., Spottke, A., Walter, H., Wagner, M., Hu, X., Jessen, F., 2015. Cortical thinning in individuals with subjective memory impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 45, 139-146.
- Mendes, T., Cardoso, S., Guerreiro, M., Maroco, J., Silva, D., Alves, L., Schmand, B., Gerardo, B., Lima, M., Santana, I., de Mendonça, A., 2019. Can Subjective Memory Complaints Identify A $\beta$  Positive and A $\beta$  Negative Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients? *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 70, 1103-1111.
- Mendonça, M.D., Alves, L., Bugalho, P., 2016. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk?: A Systematic Review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 31, 105-114.
- Mevel, K., Chételat, G., Eustache, F., Desgranges, B., 2011. The default mode network in healthy aging and Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2011, 1-9.
- Mewton, L., Sachdev, P., Anderson, T., Sunderland, M., Andrews, G., 2014. Demographic, clinical, and lifestyle correlates of subjective memory complaints in the Australian population. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 22, 1222-1232.
- Michon, A., Deweer, B., Pillon, B., Agid, Y., Dubois, B., 1994. Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57, 805-9.
- Miebach, L., Wolfsgruber, S., Polcher, A., Peters, O., Menne, F., Luther, K., Incesoy, E., Priller, J., Spruth, E., Altenstein, S., Buerger, K., Catak, C., Janowitz, D., Perneczky, R., Utecht, J., Laske, C., Buchmann, M., Schneider, A., Fliessbach, K., Kalbhen, P., Heneka, M.T., Brosseron, F., Spottke, A., Roy, N., Teipel, S.J., Kilimann, I., Wiltfang, J., Bartels, C., Düzel, E., Dobisch, L., Metzger, C., Meiberth, D., Ramirez, A., Jessen, F., Wagner, M., 2019. Which features of subjective cognitive decline are related to amyloid pathology? Findings from the DELCODE study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 11, 66.
- Mielke, M.M., Wiste, H.J., Weigand, S.D., Knopman, D.S., Lowe, V.J., Roberts, R.O., Geda, Y.E., Swenson-Dravis, D.M., Boeve, B.F., Senjem, M.L., Vemuri, P., Petersen, R.C., Jack, C.R., 2012. Indicators of amyloid burden in a population-based study of cognitively normal elderly. *Neurology*. 79, 1570-1577.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Mielke, M.M., Vemuri, P., Rocca, W.A., 2014. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol.* 6, 37-48.
- Mielke, R., Herholz, K., Grond, M., Kessler, J., Heiss, W.D., 1994. Clinical deterioration in probable Alzheimer's disease correlates with progressive metabolic impairment of association areas. *Dementia.* 5, 36-41.
- Migliorelli, R., Teson, A., Sabe, L., Petracca, G., Petracchi, M., Leiguarda, R., Starkstein, S.E., 1995. Anosognosia in Alzheimer's disease: A study of associated factors. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 7, 338-344.
- Minett, T.S., Da Silva, R.V., Ortiz, K.Z., Bertolucci, P.H., 2008. Subjective memory complaints in an elderly sample: a cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 23, 49-54.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., Kuhl, D.E., 1997. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 42, 85-94.
- Mirra, S.S., Heyman, A., McKeel, D., Sumi, S.M., Crain, B.J., Brownlee, L.M., Vogel, F.S., Hughes, J.P., van Belle, G., Berg, L., 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, 479-86.
- Mirza, S.S., Wolters, F.J., Swanson, S.A., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Tiemeier, H., Ikram, M.A., 2016. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *Lancet Psychiatry.* 3, 628-35.
- Mitchell, A.J., Shiri-Feshki, M., 2009. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 119, 252-65.
- Mitchell, A.J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., Stubbs, B., 2014. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 130, 439-451.
- Mograb, D.C., Ferri, C.P., Sosa, A.L., Stewart, R., Laks, J., Brown, R., Morris, R.G., 2012. Unawareness of memory impairment in dementia: a population-based study. *International Psychogeriatrics.* 24, 931-939.
- Mol, M.E., van Boxtel, M.P., Willems, D., Jolles, J., 2006. Do subjective memory complaints predict cognitive dysfunction over time? A six-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 21, 432-41.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Molinuevo, J.L., Rabin, L.A., Amariglio, R., Buckley, R., Dubois, B., Ellis, K.A., Ewers, M., Hampel, H., Klöppel, S., Rami, L., Reisberg, B., Saykin, A.J., Sikkes, S., Smart, C.M., Snitz, B.E., Sperling, R., van der Flier, W.M., Wagner, M., Jessen, F., Subjective Cognitive Decline Initiative Working, G., 2017. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 13, 296-311.
- Molinuevo, J.L., Ayton, S., Batrla, R., Bednar, M.M., Bittner, T., Cummings, J., Fagan, A.M., Hampel, H., Mielke, M.M., Mikulskis, A., O'Bryant, S., Scheltens, P., Sevigny, J., Shaw, L.M., Soares, H.D., Tong, G., Trojanowski, J.Q., Zetterberg, H., Blennow, K., 2018. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol*. 136, 821-853.
- Mondragón, J.D., Maurits, N.M., De Deyn, P.P., 2019. Functional Neural Correlates of Anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: a Systematic Review. *Neuropsychology Review*. 29, 139-165.
- Montejo, P., Montenegro, M., Fernandez, M.A., Maestu, F., 2011. Subjective memory complaints in the elderly: Prevalence and influence of temporal orientation, depression and quality of life in a population-based study in the city of Madrid. *Aging Ment Health*. 15, 85-96.
- Montine, T.J., Phelps, C.H., Beach, T.G., Bigio, E.H., Cairns, N.J., Dickson, D.W., Duyckaerts, C., Frosch, M.P., Masliah, E., Mirra, S.S., Nelson, P.T., Schneider, J.A., Thal, D.R., Trojanowski, J.Q., Vinters, H.V., Hyman, B.T., Aging, N.I.o., Association, A.s., 2012. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*. 123, 1-11.
- Moradi, E., Hallikainen, I., Hänninen, T., Tohka, J., Initiative, A.s.D.N., 2017. Rey's Auditory Verbal Learning Test scores can be predicted from whole brain MRI in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 13, 415-427.
- Mormino, E.C., Papp, K.V., Rentz, D.M., Donohue, M.C., Amariglio, R., Quiroz, Y.T., Chhatwal, J., Marshall, G.A., Donovan, N., Jackson, J., Gatchel, J.R., Hanseeuw, B.J., Schultz, A.P., Aisen, P.S., Johnson, K.A., Sperling, R.A., 2017. Early and late change on the preclinical Alzheimer's cognitive composite in clinically normal older individuals with elevated amyloid  $\beta$ . *Alzheimers Dement*. 13, 1004-1012.
- Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D., Clark, C., 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 39, 1159-65.
- Morris, J.C., 1993. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 43, 2412-4.
- Mosconi, L., De Santi, S., Brys, M., Tsui, W.H., Pirraglia, E., Glodzik-Sobanska, L., Rich, K.E., Switalski, R., Mehta, P.D., Pratico, D., Zinkowski, R., Blennow, K., de Leon, M.J., 2008. Hypometabolism and Altered Cerebrospinal Fluid Markers in Normal Apolipoprotein E E4 Carriers with Subjective Memory Complaints. *Biological psychiatry*. 63, 609-618.
- Munro, C.E., Donovan, N.J., Amariglio, R.E., Papp, K.V., Marshall, G.A., Rentz, D.M., Pascual-Leone, A., Sperling, R.A., Locascio, J.J., Vannini, P., 2018. The Impact of Awareness of and Concern About Memory Performance on the Prediction of Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 26, 896-904.
- Murray, M.E., Kouri, N., Lin, W.L., Jack, C.R., Dickson, D.W., Vemuri, P., 2014. Clinicopathologic assessment and imaging of tauopathies in neurodegenerative dementias. *Alzheimers Res Ther*. 6, 1.
- Müller-Gärtner, H.W., Links, J.M., Prince, J.L., Bryan, R.N., McVeigh, E., Leal, J.P., Davatzikos, C., Frost, J.J., 1992. Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. *J Cereb Blood Flow Metab*. 12, 571-83.
- Nestor, P.J., Fryer, T.D., Smielewski, P., Hodges, J.R., 2003. Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol*. 54, 343-51.
- Nestor, P.J., Scheltens, P., Hodges, J.R., 2004. Advances in the early detection of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 10 Suppl, S34-41.
- Nicholas, C.R., Dowling, N.M., Racine, A.M., Clark, L.R., Berman, S.E., Kosciak, R.L., Asthana, S., Hermann, B., Sager, M.A., Johnson, S.C., 2017. Longitudinal Assessment of Self- and Informant-Subjective Cognitive Complaints in a Sample of Healthy Late-Middle Aged Adults Enriched with a Family History of Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*. 23, 617-626.
- Niemantsverdriet, E., Ottoy, J., Somers, C., De Roeck, E., Struyfs, H., Soetewey, F., Verhaeghe, J., Van den Bossche, T., Van Mossevelde, S., Goeman, J., De Deyn, P.P., Mariën, P.,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Versijpt, J., Slegers, K., Van Broeckhoven, C., Wyffels, L., Albert, A., Ceysens, S., Stroobants, S., Staelens, S., Bjerke, M., Engelborghs, S., 2017. The Cerebrospinal Fluid A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 Ratio Improves Concordance with Amyloid-PET for Diagnosing Alzheimer's Disease in a Clinical Setting. *J Alzheimers Dis.* 60, 561-576.
- Nikolac Perkovic, M., Pivac, N., 2019. Genetic Markers of Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 1192, 27-52.
- Nobili, F., Mazzei, D., Dessi, B., Morbelli, S., Brugnolo, A., Barbieri, P., Girtler, N., Sambuceti, G., Rodriguez, G., Pagani, M., 2010. Unawareness of Memory Deficit in Amnesic MCI: FDG-PET Findings. *Journal of Alzheimer's Disease.* 22, 993-1003.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, A., Hansen, S., Wallin, A., 2010. Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 81, 541-6.
- Norton, D.J., Amariglio, R., Protas, H., Chen, K., Aguirre-Acevedo, D.C., Pulsifer, B., Castrillon, G., Tirado, V., Munoz, C., Tariot, P., Langbaum, J.B., Reiman, E.M., Lopera, F., Sperling, R.A., Quiroz, Y.T., 2017. Subjective memory complaints in preclinical autosomal dominant Alzheimer disease. *Neurology.* 89, 1464-1470.
- Nosheny, R.L., Camacho, M.R., Insel, P.S., Flenniken, D., Fockler, J., Truran, D., Finley, S., Ulbricht, A., Maruff, P., Yaffe, K., Mackin, R.S., Weiner, M.W., 2018. Online study partner-reported cognitive decline in the Brain Health Registry. *Alzheimers Dement (N Y).* 4, 565-574.
- Nosheny, R.L., Jin, C., Neuhaus, J., Insel, P.S., Mackin, R.S., Weiner, M.W., investigators, A.s.D.N.I., 2019. Study partner-reported decline identifies cognitive decline and dementia risk. *Ann Clin Transl Neurol.* 6, 2448-2459.
- Novak, L., Wyss, P., Lenouvel, E., Abdulkadir, A., Klöppel, S., 2020. Informant Questionnaires in Dedicated Memory Clinics: How Much Do They Contribute? *J Am Geriatr Soc.*
- Numbers, K., Crawford, J.D., Kochan, N.A., Draper, B., Sachdev, P.S., Brodaty, H., 2020. Participant and informant memory-specific cognitive complaints predict future decline and incident dementia: Findings from the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One.* 15, e0232961.
- Nunes, T., Fragata, I., Ribeiro, F., Palma, T., Maroco, J., Cannas, J., Secca, M., Menezes, C., Carmo, I., Cunha, G., Castelo Branco, M., Guerreiro, M., de Mendonça, A., 2010. The

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- outcome of elderly patients with cognitive complaints but normal neuropsychological tests. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 19, 137-145.
- O'Connor, D.W., Pollitt, P.A., Roth, M., Brook, P.B., Reiss, B.B., 1990. Memory complaints and impairment in normal, depressed, and demented elderly persons identified in a community survey. *Arch Gen Psychiatry.* 47, 224-7.
- Ohlhauser, L., Parker, A.F., Smart, C.M., Gawryluk, J.R., Alzheimer's Disease Neuroimaging, I., 2019. White matter and its relationship with cognition in subjective cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands).* 11, 28-35.
- Okamura, N., Furumoto, S., Harada, R., Tago, T., Yoshikawa, T., Fodero-Tavoletti, M., Mulligan, R.S., Villemagne, V.L., Akatsu, H., Yamamoto, T., Arai, H., Iwata, R., Yanai, K., Kudo, Y., 2013. Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med.* 54, 1420-7.
- Okello, A., Koivunen, J., Edison, P., Archer, H.A., Turkheimer, F.E., Någren, K., Bullock, R., Walker, Z., Kennedy, A., Fox, N.C., Rossor, M.N., Rinne, J.O., Brooks, D.J., 2009. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology.* 73, 754-60.
- Okonkwo, O.C., Wadley, V.G., Griffith, H.R., Belue, K., Lanza, S., Zamrini, E.Y., Harrell, L.E., Brockington, J.C., Clark, D., Raman, R., Marson, D.C., 2008. Awareness of Deficits in Financial Abilities in Patients With Mild Cognitive Impairment: Going Beyond Self- Informant Discrepancy. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 16, 650-659.
- Onor, M.L., Trevisiol, M., Negro, C., Aguglia, E., 2006. Different perception of cognitive impairment, behavioral disturbances, and functional disabilities between persons with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease and their caregivers. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias.* 21, 333-338.
- Orfei, M.D., Varsi, A.E., Blundo, C., Celia, E., Casini, A.R., Caltagirone, C., Spalletta, G., 2010. Anosognosia in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: frequency and neuropsychological correlates. *Am J Geriatr Psychiatry.* 18, 1133-40.
- Ossenkoppele, R., Cohn-Sheehy, B.I., La Joie, R., Vogel, J.W., Möller, C., Lehmann, M., van Berckel, B.N., Seeley, W.W., Pijnenburg, Y.A., Gorno-Tempini, M.L., Kramer, J.H., Barkhof, F., Rosen, H.J., van der Flier, W.M., Jagust, W.J., Miller, B.L., Scheltens, P., Rabinovici, G.D., 2015a. Atrophy patterns in early clinical stages across distinct phenotypes of Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp.* 36, 4421-37.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ossenkoppele, R., Jansen, W.J., Rabinovici, G.D., Knol, D.L., van der Flier, W.M., van Berckel, B.N., Scheltens, P., Visser, P.J., Verfaillie, S.C., Zwan, M.D., Adriaanse, S.M., Lammertsma, A.A., Barkhof, F., Jagust, W.J., Miller, B.L., Rosen, H.J., Landau, S.M., Villemagne, V.L., Rowe, C.C., Lee, D.Y., Na, D.L., Seo, S.W., Sarazin, M., Roe, C.M., Sabri, O., Barthel, H., Koglin, N., Hodges, J., Leyton, C.E., Vandenberghe, R., van Laere, K., Drzezga, A., Forster, S., Grimmer, T., Sánchez-Juan, P., Carril, J.M., Mok, V., Camus, V., Klunk, W.E., Cohen, A.D., Meyer, P.T., Hellwig, S., Newberg, A., Frederiksen, K.S., Fleisher, A.S., Mintun, M.A., Wolk, D.A., Nordberg, A., Rinne, J.O., Chételat, G., Lleo, A., Blesa, R., Fortea, J., Madsen, K., Rodrigue, K.M., Brooks, D.J., Group, A.P.S., 2015b. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA*. 313, 1939-49.
- Ossenkoppele, R., Schonhaut, D.R., Schöll, M., Lockhart, S.N., Ayakta, N., Baker, S.L., O'Neil, J.P., Janabi, M., Lazaris, A., Cantwell, A., Vogel, J., Santos, M., Miller, Z.A., Bettcher, B.M., Vessel, K.A., Kramer, J.H., Gorno-Tempini, M.L., Miller, B.L., Jagust, W.J., Rabinovici, G.D., 2016. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 139, 1551-67.
- Ossenkoppele, R., Rabinovici, G.D., Smith, R., Cho, H., Schöll, M., Strandberg, O., Palmqvist, S., Mattsson, N., Janelidze, S., Santillo, A., Ohlsson, T., Jögi, J., Tsai, R., La Joie, R., Kramer, J., Boxer, A.L., Gorno-Tempini, M.L., Miller, B.L., Choi, J.Y., Ryu, Y.H., Lyoo, C.H., Hansson, O., 2018. Discriminative Accuracy of [18F]flortaucipir Positron Emission Tomography for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 320, 1151-1162.
- Ossenkoppele, R., Lyoo, C.H., Sudre, C.H., van Westen, D., Cho, H., Ryu, Y.H., Choi, J.Y., Smith, R., Strandberg, O., Palmqvist, S., Westman, E., Tsai, R., Kramer, J., Boxer, A.L., Gorno-Tempini, M.L., La Joie, R., Miller, B.L., Rabinovici, G.D., Hansson, O., 2020. Distinct tau PET patterns in atrophy-defined subtypes of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 16, 335-344.
- Ott, B.R., Fogel, B.S., 1992. Measurement of depression in dementia: self vs clinician rating. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 7, 899-904.
- Padurariu, M., Ciobica, A., Mavroudis, I., Fotiou, D., Baloyannis, S., 2012. Hippocampal neuronal loss in the CA1 and CA3 areas of Alzheimer's disease patients. *Psychiatr Danub*. 24, 152-8.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Palmer, K., Berger, A.K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L., Fratiglioni, L., 2007. Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 68, 1596-602.
- Palmqvist, S., Mattsson, N., Hansson, O., Initiative, A.s.D.N., 2016. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- $\beta$  accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*. 139, 1226-36.
- Papp, K.V., Rentz, D.M., Orlovsky, I., Sperling, R.A., Mormino, E.C., 2017. Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing: The PACCS. *Alzheimers Dement (N Y)*. 3, 668-677.
- Papp, K.V., Buckley, R., Mormino, E., Maruff, P., Villemagne, V.L., Masters, C.L., Johnson, K.A., Rentz, D.M., Sperling, R.A., Amariglio, R.E., Collaborators from the Harvard Aging Brain Study, t.A.s.D.N.I.a.t.A.I., B.omarker and Lifestyle Study of Aging, 2020. Clinical meaningfulness of subtle cognitive decline on longitudinal testing in preclinical AD. *Alzheimers Dement*. 16, 552-560.
- Paradise, M.B., Glozier, N.S., Naismith, S.L., Davenport, T.A., Hickie, I.B., 2011. Subjective memory complaints, vascular risk factors and psychological distress in the middle-aged: a cross-sectional study. *BMC psychiatry*. 11, 108.
- Parfenov, V.A., Zakharov, V.V., Kabaeva, A.R., Vakhnina, N.V., 2020. Subjective cognitive decline as a predictor of future cognitive decline: a systematic review. *Dement Neuropsychol*. 14, 248-257.
- Parisi, J.M., Gross, A.L., Rebok, G.W., Saczynski, J.S., Crowe, M., Cook, S.E., Langbaum, J.B.S., Sartori, A., Unverzagt, F.W., 2011. Modeling change in memory performance and memory perceptions: findings from the ACTIVE study. *Psychology and Aging*. 26, 518-524.
- Parker, A.F., Smart, C.M., Scarapicchia, V., Gawryluk, J.R., Initiative, for t.A.s.D.N., 2020. Identification of Earlier Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Multimodal Neuroimaging Study of Individuals with Subjective Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis*. 77, 1067-1076.
- Pedditzi, E., Peters, R., Beckett, N., 2016. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing*. 45, 14-21.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Perrotin, A., Belleville, S., Isingrini, M., 2007. Metamemory monitoring in mild cognitive impairment: Evidence of a less accurate episodic feeling-of-knowing. *Neuropsychologia*. 45, 2811-2826.
- Perrotin, A., Mormino, E.C., Madison, C.M., Hayenga, A.O., Jagust, W.J., 2012. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Archives of Neurology*. 69, 223-229.
- Perrotin, A., de Flores, R., Lambertson, F., Poisnel, G., La Joie, R., de la Sayette, V., Mézenge, F., Tomadesso, C., Landeau, B., Desgranges, B., Chételat, G., 2015a. Hippocampal Subfield Volumetry and 3D Surface Mapping in Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*. 48, S141-S150.
- Perrotin, A., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., La Joie, R., Egret, S., Pélerin, A., de la Sayette, V., Eustache, F., Chételat, G., 2015b. Anosognosia in Alzheimer disease: Disconnection between memory and self-related brain networks. *Annals of Neurology*. 78, 477-486.
- Perrotin, A., La Joie, R., de La Sayette, V., Barré, L., Mézenge, F., Mutlu, J., Guilloteau, D., Egret, S., Eustache, F., Chételat, G., 2017. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's & Dementia*. 13, 550-560.
- Perrotta, M., Lembo, G., Carnevale, D., 2016. Hypertension and Dementia: Epidemiological and Experimental Evidence Revealing a Detrimental Relationship. *Int J Mol Sci*. 17, 347.
- Perry, R.J., Hodges, J.R., 1999. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*. 122 ( Pt 3), 383-404.
- Peter, J., Scheef, L., Abdulkadir, A., Boecker, H., Heneka, M., Wagner, M., Koppa, A., Klöppel, S., Jessen, F., *Alzheimer's Disease Neuroimaging, I.*, 2014. Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 10, 99-108.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Kokmen, E., 1999. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 56, 303-8.
- Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L., Winblad, B., 2001. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 58, 1985-92.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Petersen, R.C., 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 256, 183-94.
- Petersen, R.C., Morris, J.C., 2005. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol.* 62, 1160-3; discussion 1167.
- Petersen, R.C., Roberts, R.O., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Geda, Y.E., Ivnik, R.J., Smith, G.E., Jack, C.R., 2009. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 66, 1447-55.
- Petersen, R.C., 2016. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn).* 22, 404-18.
- Philippi, N., Roquet, D., Ben Malek, H., Noblet, V., Botzung, A., Cretin, B., Blanc, F., 2017. Henry, where have you lost your Self? *Cortex.* 95, 37-50.
- Pietrzak, R.H., Lim, Y.Y., Ames, D., Harrington, K., Restrepo, C., Martins, R.N., Rembach, A., Laws, S.M., Masters, C.L., Villemagne, V.L., Rowe, C.C., Maruff, P., Australian Imaging, B.a.L.R.G., 2015a. Trajectories of memory decline in preclinical Alzheimer's disease: results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of ageing. *Neurobiology of Aging.* 36, 1231-1238.
- Pietrzak, R.H., Lim, Y.Y., Neumeister, A., Ames, D., Ellis, K.A., Harrington, K., Lautenschlager, N.T., Restrepo, C., Martins, R.N., Masters, C.L., Villemagne, V.L., Rowe, C.C., Maruff, P., Australian Imaging, B.a.L.R.G., 2015b. Amyloid- $\beta$ , anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA psychiatry.* 72, 284-291.
- Pini, L., Pievani, M., Bocchetta, M., Altomare, D., Bosco, P., Cavedo, E., Galluzzi, S., Marizzoni, M., Frisoni, G.B., 2016. Brain atrophy in Alzheimer's Disease and aging. *Ageing Research Reviews.* 30, 25-48.
- Pini, L., Wennberg, A.M., 2021. Structural imaging outcomes in subjective cognitive decline: Community vs. clinical-based samples. *Exp Gerontol.* 145, 111216.
- Pink, A., Przybelski, S.A., Krell-Roesch, J., Stokin, G.B., Roberts, R.O., Mielke, M.M., Spanghel, K.A., Knopman, D.S., Jack, C.R., Petersen, R.C., Geda, Y.E., 2017. CORTICAL THICKNESS AND ANXIETY SYMPTOMS AMONG COGNITIVELY NORMAL ELDERLY PERSONS: THE MAYO CLINIC STUDY OF AGING. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences.* 29, 60-66.
- Polyakova, M., Sonnabend, N., Sander, C., Mergl, R., Schroeter, M.L., Schroeder, J., Schönknecht, P., 2014. Prevalence of minor depression in elderly persons with and without mild cognitive impairment: a systematic review. *J Affect Disord.* 152-154, 28-38.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ponds, R.W., Commissaris, K.J., Jolles, J., 1997. Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population in The Netherlands. *International Journal of Aging & Human Development*. 45, 207-221.
- Potvin, O., Forget, H., Grenier, S., Prévaille, M., Hudon, C., 2011. Anxiety, depression, and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 59, 1421-8.
- Potvin, O., Bergua, V., Swendsen, J., Meillon, C., Tzourio, C., Ritchie, K., Dartigues, J.F., Amieva, H., 2013. Anxiety and 10-year risk of incident and recurrent depressive symptomatology in older adults. *Depress Anxiety*. 30, 554-63.
- Pozueta, J., Lefort, R., Shelanski, M.L., 2013. Synaptic changes in Alzheimer's disease and its models. *Neuroscience*. 251, 51-65.
- Price, J.C., Klunk, W.E., Lopresti, B.J., Lu, X., Hoge, J.A., Ziolkowski, S.K., Holt, D.P., Meltzer, C.C., DeKosky, S.T., Mathis, C.A., 2005. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab*. 25, 1528-47.
- Prichep, L.S., John, E.R., Ferris, S.H., Rausch, L., Fang, Z., Cancro, R., Torossian, C., Reisberg, B., 2006. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging*. 27, 471-81.
- Prince, M.J., Wimo, A., Guerchet, M.M., Ali, G.C., Wu, Y.-T., Prina, M., 2015. World Alzheimer Report 2015-The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
- Purnell, C., Gao, S., Callahan, C.M., Hendrie, H.C., 2009. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 23, 1-10.
- Qiu, C., Winblad, B., Fratiglioni, L., 2005. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 4, 487-99.
- Qiu, C., von Strauss, E., Bäckman, L., Winblad, B., Fratiglioni, L., 2013. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology*. 80, 1888-94.
- Rabin, L.A., Saykin, A.J., Wishart, H.A., Nutter-Upham, K.E., Flashman, L.A., Pare, N., Santulli, R.B., 2007. The Memory and Aging Telephone Screen: development and preliminary validation. *Alzheimers Dement*. 3, 109-21.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Rabin, L.A., Wang, C., Katz, M.J., Derby, C.A., Buschke, H., Lipton, R.B., 2012. Predicting Alzheimer's Disease: Neuropsychological Tests, Self Reports, and Informant Reports of Cognitive Difficulties. *Journal of the American Geriatrics Society*. 60, 1128-1134.
- Rabin, L.A., Smart, C.M., Crane, P.K., Amariglio, R.E., Berman, L.M., Boada, M., Buckley, R.F., Chételat, G., Dubois, B., Ellis, K.A., Gifford, K.A., Jefferson, A.L., Jessen, F., Katz, M.J., Lipton, R.B., Luck, T., Maruff, P., Mielke, M.M., Molinuevo, J.L., Naeem, F., Perrotin, A., Petersen, R.C., Rami, L., Reisberg, B., Rentz, D.M., Riedel-Heller, S.G., Risacher, S.L., Rodriguez, O., Sachdev, P.S., Saykin, A.J., Slavin, M.J., Snitz, B.E., Sperling, R.A., Tandetnik, C., van der Flier, W.M., Wagner, M., Wolfsgruber, S., Sikkes, S.A.M., 2015. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 48, S63-S86.
- Rabin, L.A., Smart, C.M., Amariglio, R.E., 2017. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*. 13, 369-396.
- Rabinovici, G.D., Furst, A.J., O'Neil, J.P., Racine, C.A., Mormino, E.C., Baker, S.L., Chetty, S., Patel, P., Pagliaro, T.A., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Rosen, H.J., Miller, B.L., Jagust, W.J., 2007. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 68, 1205-12.
- Rabinovici, G.D., Furst, A.J., Alkalay, A., Racine, C.A., O'Neil, J.P., Janabi, M., Baker, S.L., Agarwal, N., Bonasera, S.J., Mormino, E.C., Weiner, M.W., Gorno-Tempini, M.L., Rosen, H.J., Miller, B.L., Jagust, W.J., 2010. Increased metabolic vulnerability in early-onset Alzheimer's disease is not related to amyloid burden. *Brain*. 133, 512-28.
- Rahman-Filipiak, A.M., Giordani, B., Heidebrink, J., Bhaumik, A., Hampstead, B.M., 2018. Self- and Informant-Reported Memory Complaints: Frequency and Severity in Cognitively Intact Individuals and those with Mild Cognitive Impairment and Neurodegenerative Dementias. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 65, 1011.
- Rami, L., Mollica, M.A., García-Sánchez, C., Saldaña, J., Sanchez, B., Sala, I., Valls-Pedret, C., Castellví, M., Olives, J., Molinuevo, J.L., 2014. The Subjective Cognitive Decline Questionnaire (SCD-Q): a validation study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 41, 453-466.
- Rattanabannakit, C., Risacher, S.L., Gao, S., Lane, K.A., Brown, S.A., McDonald, B.C., Unverzagt, F.W., Apostolova, L.G., Saykin, A.J., Farlow, M.R., 2016. The Cognitive Change Index as a

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Measure of Self and Informant Perception of Cognitive Decline: Relation to Neuropsychological Tests. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 51, 1145-1155.
- Ready, R.E., Ott, B.R., Grace, J., 2004. Validity of informant reports about AD and MCI patients' memory. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 18, 11-6.
- Reed, B.R., Jagust, W.J., Coulter, L., 1993. Anosognosia in Alzheimer's disease: Relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 15, 231-244.
- Reid, L.M., MacLulich, A.M., 2006. Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 22, 471-85.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., Crook, T., 1982. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry.* 139, 1136-1139.
- Reisberg, B., 1986. Dementia: a systematic approach to identifying reversible causes. *Geriatrics.* 41, 30-46.
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., Crook, T., 1988. Global Deterioration Scale (GDS). *Psychopharmacol Bull.* 24, 661-3.
- Reisberg, B., Gauthier, S., 2008. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics.* 20, 1-16.
- Reisberg, B., Shulman, M.B., Torossian, C., Leng, L., Zhu, W., 2010. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association.* 6.
- Resnick, S.M., Pham, D.L., Kraut, M.A., Zonderman, A.B., Davatzikos, C., 2003. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *J Neurosci.* 23, 3295-301.
- Ries, M.L., McLaren, D.G., Bendlin, B.B., GuofanXu, Rowley, H.A., Birn, R., Kastman, E.K., Sager, M.A., Asthana, S., Johnson, S.C., 2012. Medial prefrontal functional connectivity—Relation to memory self-appraisal accuracy in older adults with and without memory disorders. *Neuropsychologia.* 50, 603-611.
- Rijs, K.J., Comijs, H.C., van den Kommer, T.N., Deeg, D.J., 2013. Do employed and not employed 55 to 64-year-olds' memory complaints relate to memory performance? A longitudinal cohort study. *Eur J Public Health.* 23, 1013-20.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Rimajova, M., Lenzo, N.P., Wu, J.S., Bates, K.A., Campbell, A., Dhaliwal, S.S., McCarthy, M., Rodrigues, M., Paton, A., Rowe, C., Foster, J.K., Martins, R.N., 2008. Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET in APOEepsilon4 carriers in the Australian population. *J Alzheimers Dis.* 13, 137-46.
- Risacher, S.L., Saykin, A.J., West, J.D., Shen, L., Firpi, H.A., McDonald, B.C., (ADNI), A.s.D.N.I., 2009. Baseline MRI predictors of conversion from MCI to probable AD in the ADNI cohort. *Curr Alzheimer Res.* 6, 347-61.
- Risacher, S.L., Kim, S., Nho, K., Foroud, T., Shen, L., Petersen, R.C., Jack, C.R., Beckett, L.A., Aisen, P.S., Koeppe, R.A., Jagust, W.J., Shaw, L.M., Trojanowski, J.Q., Weiner, M.W., Saykin, A.J., 2015. APOE effect on Alzheimer's biomarkers in older adults with significant memory concern. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association.* 11, 1417-1429.
- Ritchie, L.J., Tuokko, H., 2010. Patterns of cognitive decline, conversion rates, and predictive validity for 3 models of MCI. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 25, 592-603.
- Roberts, J.L., Clare, L., Woods, R.T., 2009. Subjective memory complaints and awareness of memory functioning in mild cognitive impairment: a systematic review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 28, 95-109.
- Roberts, R.O., Geda, Y.E., Knopman, D.S., Cha, R.H., Pankratz, V.S., Boeve, B.F., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., Petersen, R.C., Rocca, W.A., 2008. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology.* 30, 58-69.
- Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Devous, M.D., Rieck, J.R., Hebrank, A.C., Diaz-Arrastia, R., Mathews, D., Park, D.C., 2012.  $\beta$ -Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. *Neurology.* 78, 387-95.
- Rodríguez-Gómez, O., Abdelnour, C., Jessen, F., Valero, S., Boada, M., 2015. Influence of Sampling and Recruitment Methods in Studies of Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 48 Suppl 1, S99-S107.
- Roehr, S., Villringer, A., Angermeyer, M.C., Luck, T., Riedel-Heller, S.G., 2016. Outcomes of stable and unstable patterns of subjective cognitive decline – results from the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *BMC Geriatrics.* 16, 180.
- Rogaeva, E., Meng, Y., Lee, J.H., Gu, Y., Kawarai, T., Zou, F., Katayama, T., Baldwin, C.T., Cheng, R., Hasegawa, H., Chen, F., Shibata, N., Lunetta, K.L., Pardossi-Piquard, R., Bohm, C.,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wakutani, Y., Cupples, L.A., Cuenco, K.T., Green, R.C., Pinessi, L., Rainero, I., Sorbi, S., Bruni, A., Duara, R., Friedland, R.P., Inzelberg, R., Hampe, W., Bujo, H., Song, Y.Q., Andersen, O.M., Willnow, T.E., Graff-Radford, N., Petersen, R.C., Dickson, D., Der, S.D., Fraser, P.E., Schmitt-Ulms, G., Younkin, S., Mayeux, R., Farrer, L.A., St George-Hyslop, P., 2007. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet.* 39, 168-77.
- Rogne, S., Vangberg, T., Eldevik, P., Wikran, G., Mathiesen, E.B., Schirmer, H., 2016. Magnetic Resonance Volumetry: Prediction of Subjective Memory Complaints and Mild Cognitive Impairment, and Associations with Genetic and Cardiovascular Risk Factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra.* 6, 529-540.
- Roth, R.M., Gioia, G.A., 2005. Behavior rating inventory of executive function--adult version. Vol., Psychological Assessment Resources Lutz, FL.
- Rouch, I., Anterion, C.T., Dauphinot, V., Kerleroux, J., Roche, F., Barthelemy, J.C., Laurent, B., 2008. Cognitive complaints, neuropsychological performance and affective disorders in elderly community residents. *Disabil Rehabil.* 30, 1794-802.
- Rowe, C.C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S.J., Pike, K., Savage, G., Cowie, T.F., Dickinson, K.L., Maruff, P., Darby, D., Smith, C., Woodward, M., Merory, J., Tochon-Danguy, H., O'Keefe, G., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Price, J.C., Masters, C.L., Villemagne, V.L., 2007. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology.* 68, 1718-25.
- Rowe, C.C., Ellis, K.A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K.E., Jones, G., Fripp, J., Tochon-Danguy, H., Morandau, L., O'Keefe, G., Price, R., Raniga, P., Robins, P., Acosta, O., Lenzo, N., Szoeki, C., Salvado, O., Head, R., Martins, R., Masters, C.L., Ames, D., Villemagne, V.L., 2010. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiology of Aging.* 31, 1275-1283.
- Roy, K., Pepin, L.C., Philiossaint, M., Lorus, N., Becker, J.A., Locascio, J.J., Rentz, D.M., Sperling, R.A., Johnson, K.A., Marshall, G.A., 2014. Regional fluorodeoxyglucose metabolism and instrumental activities of daily living across the Alzheimer's disease spectrum. *J Alzheimers Dis.* 42, 291-300.
- Ruby, P., Collette, F., D'Argembeau, A., Péters, F., Degueldre, C., Balteau, E., Luxen, A., Maquet, P., Salmon, E., 2009. Perspective taking to assess self-personality: What's modified in Alzheimer's disease? *Neurobiology of Aging.* 30, 1637-1651.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Rueda, A.D., Lau, K.M., Saito, N., Harvey, D., Risacher, S.L., Aisen, P.S., Petersen, R.C., Saykin, A.J., Farias, S.T., Alzheimer's Disease Neuroimaging, I., 2015. Self-rated and informant-rated everyday function in comparison to objective markers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 11, 1080-1089.
- Ruitenbergh, A., Ott, A., van Swieten, J.C., Hofman, A., Breteler, M.M., 2001. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging*. 22, 575-80.
- Ryan, M.M., Grill, J.D., Gillen, D.L., Initiative, A.s.D.N., 2019. Participant and study partner prediction and identification of cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: study partner vs. participant accuracy. *Alzheimers Res Ther*. 11, 85.
- Ryu, S.Y., Lim, E.Y., Na, S., Shim, Y.S., Cho, J.H., Yoon, B., Hong, Y.J., Yang, D.W., 2017. Hippocampal and entorhinal structures in subjective memory impairment: a combined MRI volumetric and DTI study. *International Psychogeriatrics*. 29, 785-792.
- Ryu, S.Y., Kim, A., Kim, S., Park, K.W., Park, K.H., Youn, Y.C., Lee, D.W., Lee, J.-Y., Lee, J.H., Jeong, J.H., Choi, S.H., Han, H.J., Kim, S., Na, S., Park, M., Yim, H.W., Yang, D.W., 2020. Self- and informant-reported cognitive functioning and awareness in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and very mild Alzheimer disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 35, 91-98.
- Röhr, S., Pabst, A., Riedel-Heller, S.G., Jessen, F., Turana, Y., Handajani, Y.S., Brayne, C., Matthews, F.E., Stephan, B.C.M., Lipton, R.B., Katz, M.J., Wang, C., Guerchet, M., Preux, P.M., Mbelesso, P., Ritchie, K., Ancelin, M.L., Carrière, I., Guaita, A., Davin, A., Vaccaro, R., Kim, K.W., Han, J.W., Suh, S.W., Shahar, S., Din, N.C., Vanoh, D., van Boxtel, M., Köhler, S., Ganguli, M., Jacobsen, E.P., Snitz, B.E., Anstey, K.J., Cherbuin, N., Kumagai, S., Chen, S., Narazaki, K., Ng, T.P., Gao, Q., Gwee, X., Brodaty, H., Kochan, N.A., Trollor, J., Lobo, A., López-Antón, R., Santabárbara, J., Crawford, J.D., Lipnicki, D.M., Sachdev, P.S., (COSMIC), f.C.S.o.M.i.a.I.C., 2020. Estimating prevalence of subjective cognitive decline in and across international cohort studies of aging: a COSMIC study. *Alzheimers Res Ther*. 12, 167.
- Rönnlund, M., Sundström, A., Adolfsson, R., Nilsson, L.-G., 2015. Subjective memory impairment in older adults predicts future dementia independent of baseline memory performance: Evidence from the Betula prospective cohort study. *Alzheimer's & Dementia*. 11, 1385-1392.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Rössler, M., Zarski, R., Bohl, J., Ohm, T.G., 2002. Stage-dependent and sector-specific neuronal loss in hippocampus during Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 103, 363-9.
- Sachdev, P.S., Blacker, D., Blazer, D.G., Ganguli, M., Jeste, D.V., Paulsen, J.S., Petersen, R.C., 2014. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol.* 10, 634-42.
- Saint-Aubert, L., Lemoine, L., Chiotis, K., Leuzy, A., Rodriguez-Vieitez, E., Nordberg, A., 2017. Tau PET imaging: present and future directions. *Mol Neurodegener.* 12, 19.
- Salmon, D.P., Bondi, M.W., 2009. Neuropsychological assessment of dementia. *Annu Rev Psychol.* 60, 257-82.
- Salmon, E., Perani, D., Herholz, K., Marique, P., Kalbe, E., Holthoff, V., Delbeuck, X., Beuthien-Baumann, B., Pelati, O., Lespagnard, S., Collette, F., Garraux, G., 2006. Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping.* 27, 588-597.
- Samieri, C., Proust-Lima, C., M Glymour, M., Okereke, O.I., Amariglio, R.E., Sperling, R.A., Rentz, D.M., Grodstein, F., 2014. Subjective cognitive concerns, episodic memory, and the APOE  $\epsilon$ 4 allele. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 10, 752-759.e1.
- Sanchez-Benavides, G., Salvado, G., Arenaza-Urquijo, E.M., Grau-Rivera, O., Suarez-Calvet, M., Mila-Aloma, M., Gonzalez-de-Echavarri, J.M., Minguillon, C., Crous-Bou, M., Ninerola-Baizan, A., Perissinotti, A., Gispert, J.D., Molinuevo, J.L., Study, A., 2020. Quantitative informant- and self-reports of subjective cognitive decline predict amyloid beta PET outcomes in cognitively unimpaired individuals independently of age and APOE epsilon4. *Alzheimers Dement (Amst).* 12, e12127.
- Santabárbara, J., Lipnicki, D.M., Bueno-Notivol, J., Olaya-Guzmán, B., Villagrasa, B., López-Antón, R., 2020. Updating the evidence for an association between anxiety and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Affect Disord.* 262, 397-404.
- Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., George-Hyslop, P.H., Pericak-Vance, M.A., Joo, S.H., Rosi, B.L., Gusella, J.F., Crapper-MacLachlan, D.R., Alberts, M.J., 1993. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology.* 43, 1467-72.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Saykin, A., 1992. Neurobehavioral function and activities of daily living rating scale (NBFADL-63 item version). Hanover: Dartmouth Medical School.
- Saykin, A.J., Wishart, H.A., Rabin, L.A., Santulli, R.B., Flashman, L.A., West, J.D., McHugh, T.L., Mamourian, A.C., 2006. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*. 67, 834-842.
- Scheef, L., Spottke, A., Daerr, M., Joe, A., Striepens, N., Kölsch, H., Popp, J., Daamen, M., Gorris, D., Heneka, M.T., Boecker, H., Biersack, H.J., Maier, W., Schild, H.H., Wagner, M., Jessen, F., 2012. Glucose metabolism, gray matter structure, and memory decline in subjective memory impairment. *Neurology*. 79, 1332-1339.
- Scheff, S.W., Price, D.A., 1993. Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 33, 190-9.
- Scheff, S.W., Sparks, D.L., Price, D.A., 1996. Quantitative assessment of synaptic density in the outer molecular layer of the hippocampal dentate gyrus in Alzheimer's disease. *Dementia*. 7, 226-32.
- Scheff, S.W., Price, D.A., Schmitt, F.A., DeKosky, S.T., Mufson, E.J., 2007. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*. 68, 1501-8.
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C.E., Cummings, J., van der Flier, W.M., 2021. Alzheimer's disease. *Lancet*.
- Schmand, B., Jonker, C., Geerlings, M.I., Lindeboom, J., 1997. Subjective memory complaints in the elderly: depressive symptoms and future dementia. *Br J Psychiatry*. 171, 373-6.
- Schofield, P.W., Marder, K., Dooneief, G., Jacobs, D.M., Sano, M., Stern, Y., 1997. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 154, 609-15.
- Schrijvers, E.M., Verhaaren, B.F., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Ikram, M.A., Breteler, M.M., 2012. Is dementia incidence declining?: Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology*. 78, 1456-63.
- Schroeter, M.L., Stein, T., Maslowski, N., Neumann, J., 2009. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients. *Neuroimage*. 47, 1196-206.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Schröder, J., Pantel, J., 2016. Neuroimaging of hippocampal atrophy in early recognition of Alzheimer's disease--a critical appraisal after two decades of research. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 247, 71-8.
- Schwarzinger, M., Pollock, B.G., Hasan, O.S.M., Dufouil, C., Rehm, J., Group, Q.S., 2018. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health*. 3, e124-e132.
- Schöll, M., Lockhart, S.N., Schonhaut, D.R., O'Neil, J.P., Janabi, M., Ossenkoppele, R., Baker, S.L., Vogel, J.W., Faria, J., Schwimmer, H.D., Rabinovici, G.D., Jagust, W.J., 2016. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*. 89, 971-982.
- Selkoe, D.J., 2008. Biochemistry and molecular biology of amyloid beta-protein and the mechanism of Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol*. 89, 245-60.
- Selkoe, D.J., Hardy, J., 2016. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 8, 595-608.
- Seltzer, B., Vasterling, J.J., Mathias, C.W., Brennan, A., 2001. Clinical and neuropsychological correlates of impaired awareness of deficits in Alzheimer disease and Parkinson disease: a comparative study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 14, 122-9.
- Senturk, G., Bilgic, B., Arslan, A.B., Bayram, A., Hanagasi, H., Gurvit, H., Emre, M., 2017. Cognitive and anatomical correlates of anosognosia in amnesic mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*. 29, 293-302.
- Seo, E.H., Kim, H., Choi, K.Y., Lee, K.H., Choo, I.L.H., 2017. Association of subjective memory complaint and depressive symptoms with objective cognitive functions in prodromal Alzheimer's disease including pre-mild cognitive impairment. *Journal of Affective Disorders*. 217, 24-28.
- Seppälä, T.T., Nerg, O., Koivisto, A.M., Rummukainen, J., Puli, L., Zetterberg, H., Pyykkö, O.T., Helisalmi, S., Alafuzoff, I., Hiltunen, M., Jääskeläinen, J.E., Rinne, J., Soininen, H., Leinonen, V., Herukka, S.K., 2012. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology*. 78, 1568-75.
- Serrano-Pozo, A., Growdon, J.H., 2019. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimers Dis*. 67, 795-819.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Seubert, P., Vigo-Pelfrey, C., Esch, F., Lee, M., Dovey, H., Davis, D., Sinha, S., Schlossmacher, M., Whaley, J., Swindlehurst, C., 1992. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature*. 359, 325-7.
- Sevush, S., Leve, N., 1993. Denial of memory deficit in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 150, 748-51.
- Shadlen, M.F., Siscovick, D., Fitzpatrick, A.L., Dulberg, C., Kuller, L.H., Jackson, S., 2006. Education, cognitive test scores, and black-white differences in dementia risk. *J Am Geriatr Soc*. 54, 898-905.
- Shao, W., Li, X., Zhang, J., Yang, C., Tao, W., Zhang, S., Zhang, Z., Peng, D., 2019. White matter integrity disruption in the pre-dementia stages of Alzheimer's disease: from subjective memory impairment to amnesic mild cognitive impairment. *Eur J Neurol*. 26, 800-807.
- Shaw, L.M., Arias, J., Blennow, K., Galasko, D., Molinuevo, J.L., Salloway, S., Schindler, S., Carrillo, M.C., Hendrix, J.A., Ross, A., Illes, J., Ramus, C., Fifer, S., 2018. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 14, 1505-1521.
- Sheikh, J.I., Yesavage, J.A., 1986. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist: The Journal of Aging and Mental Health*.
- Shin, J., Lee, S.Y., Kim, S.H., Kim, Y.B., Cho, S.J., 2008. Multitracer PET imaging of amyloid plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 43, 236-44.
- Sikkes, S.A., van den Berg, M.T., Knol, D.L., de Lange-de Klerk, E.S., Scheltens, P., Uitdehaag, B.M., Klein, M., Pijnenburg, Y.A., 2010. How useful is the IQCODE for discriminating between Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and subjective memory complaints? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 30, 411-6.
- Silva, M.R., Moser, D., Pflüger, M., Pusswald, G., Stögmann, E., Dal-Bianco, P., Auff, E., Lehrner, J., 2016. Self-reported and informant-reported memory functioning and awareness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie Und Rehabilitation: Organ Der Gesellschaft Österreichischer Nervenärzte Und Psychiater*. 30, 103-112.
- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., Sabia, S., 2017. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*. 74, 712-718.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Skillbäck, T., Farahmand, B.Y., Rosén, C., Mattsson, N., Nägga, K., Kilander, L., Religa, D., Wimo, A., Winblad, B., Schott, J.M., Blennow, K., Eriksdotter, M., Zetterberg, H., 2015. Cerebrospinal fluid tau and amyloid- $\beta$ 1-42 in patients with dementia. *Brain*. 138, 2716-31.
- Slavin, M.J., Brodaty, H., Kochan, N.A., Crawford, J.D., Trollor, J.N., Draper, B., Sachdev, P.S., 2010. Prevalence and predictors of "subjective cognitive complaints" in the Sydney Memory and Ageing Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 18, 701-710.
- Slavin, M.J., Sachdev, P.S., Kochan, N.A., Woolf, C., Crawford, J.D., Giskes, K., Reppermund, S., Trollor, J.N., Draper, B., Delbaere, K., Brodaty, H., 2015. Predicting Cognitive, Functional, and Diagnostic Change over 4 Years Using Baseline Subjective Cognitive Complaints in the Sydney Memory and Ageing Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 23, 906-14.
- Slot, R.E.R., Verfaillie, S.C.J., Overbeek, J.M., Timmers, T., Wesselman, L.M.P., Teunissen, C.E., Dols, A., Bouwman, F.H., Prins, N.D., Barkhof, F., Lammertsma, A.A., Van Berckel, B.N.M., Scheltens, P., Sikkes, S.A.M., Van der Flier, W.M., 2018. Subjective Cognitive Impairment Cohort (SCIENCE): study design and first results. *Alzheimer's Research & Therapy*. 10, 76.
- Slot, R.E.R., Sikkes, S.A.M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R., Cavedo, E., Dardiotis, E., Guillo-Benarous, F., Hampel, H., Kochan, N.A., Lista, S., Luck, T., Maruff, P., Molinuevo, J.L., Kornhuber, J., Reisberg, B., Riedel-Heller, S.G., Risacher, S.L., Roehr, S., Sachdev, P.S., Scarmeas, N., Scheltens, P., Shulman, M.B., Saykin, A.J., Verfaillie, S.C.J., Visser, P.J., Vos, S.J.B., Wagner, M., Wolfsgruber, S., Jessen, F., Alzheimer's Disease Neuroimaging, I., group, D.w., group, I.N.-p.s., group, S.-l.w., van der Flier, W.M., 2019. Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 15, 465-476.
- Snitz, B.E., Morrow, L.A., Rodriguez, E.G., Huber, K.A., Saxton, J.A., 2008. Subjective memory complaints and concurrent memory performance in older patients of primary care providers. *J Int Neuropsychol Soc*. 14, 1004-13.
- Snitz, B.E., Lopez, O.L., McDade, E., Becker, J.T., Cohen, A.D., Price, J.C., Mathis, C.A., Klunk, W.E., 2015a. Amyloid- $\beta$  Imaging in Older Adults Presenting to a Memory Clinic with Subjective Cognitive Decline: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 48 Suppl 1, S151-159.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Snitz, B.E., Small, B.J., Wang, T., Chang, C.-C.H., Hughes, T.F., Ganguli, M., 2015b. Do subjective memory complaints lead or follow objective cognitive change? A five-year population study of temporal influence. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS.* 21, 732-742.
- Snitz, B.E., Weissfeld, L.A., Cohen, A.D., Lopez, O.L., Nebes, R.D., Aizenstein, H.J., McDade, E., Price, J.C., Mathis, C.A., Klunk, W.E., 2015c. Subjective Cognitive Complaints, Personality and Brain Amyloid-beta in Cognitively Normal Older Adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry.* 23, 985-993.
- Snitz, B.E., Wang, T., Cloonan, Y.K., Jacobsen, E., Chang, C.-C.H., Hughes, T.F., Kamboh, M.I., Ganguli, M., 2018. Risk of progression from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment: The role of study setting. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 14, 734-742.
- Snow, A.L., Norris, M.P., Doody, R., Molinari, V.A., Orengo, C.A., Kunik, M.E., 2004. Dementia Deficits Scale: Rating Self-Awareness of Deficits. *Alzheimer Disease and Associated Disorders.* 18, 22-31.
- Sohrabi, H.R., Bates, K.A., Rodrigues, M., Taddei, K., Martins, G., Laws, S.M., Lautenschlager, N.T., Dhaliwal, S.S., Foster, J.K., Martins, R.N., 2009. The relationship between memory complaints, perceived quality of life and mental health in apolipoprotein Epsilon4 carriers and non-carriers. *J Alzheimers Dis.* 17, 69-79.
- Song, I.U., Choi, E.K., Oh, J.K., Chung, Y.A., Chung, S.W., 2016. Alteration patterns of brain glucose metabolism: comparisons of healthy controls, subjective memory impairment and mild cognitive impairment. *Acta Radiol.* 57, 90-7.
- Spalletta, G., Girardi, P., Caltagirone, C., Orfei, M.D., 2012. Anosognosia and Neuropsychiatric Symptoms and Disorders in Mild Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease.* 29, 761-772.
- Spalletta, G., Piras, F., Sancesario, G., Iorio, M., Fratangeli, C., Cacciari, C., Caltagirone, C., Orfei, M.D., 2014. Neuroanatomical correlates of awareness of illness in patients with amnesic mild cognitive impairment who will or will not convert to Alzheimer's disease. *Cortex.* 61, 183-95.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Spampinato, M.V., Wood, J.N., De Simone, V., Grafman, J., 2009. Neural correlates of anxiety in healthy volunteers: a voxel-based morphometry study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 21, 199-205.
- Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Bennett, D.A., Craft, S., Fagan, A.M., Iwatsubo, T., Jack, C.R., Kaye, J., Montine, T.J., Park, D.C., Reiman, E.M., Rowe, C.C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M.C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M.V., Phelps, C.H., 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, 280-292.
- Sperling, R.A., Donohue, M.C., Raman, R., Sun, C.K., Yaari, R., Holdridge, K., Siemers, E., Johnson, K.A., Aisen, P.S., Team, A.S., 2020. Association of Factors With Elevated Amyloid Burden in Clinically Normal Older Individuals. *JAMA Neurol*. 77, 735-745.
- Starkstein, S.E., Chemerinski, E., Sabe, L., Kuzis, G., Petracca, G., Tesón, A., Leiguarda, R., 1997. Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*. 171, 47-52.
- Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R., Robinson, R.G., 2006. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 77, 719-725.
- Starkstein, S.E., Brockman, S., Bruce, D., Petracca, G., 2010. Anosognosia Is a Significant Predictor of Apathy in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 22, 378-383.
- Starkstein, S.E., 2014. Anosognosia in Alzheimer's disease: Diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex*. 61, 64-73.
- Steinberg, S., Stefansson, H., Jonsson, T., Johannsdottir, H., Ingason, A., Helgason, H., Sulem, P., Magnusson, O.T., Gudjonsson, S.A., Unnsteinsdottir, U., Kong, A., Helisalmi, S., Soininen, H., Lah, J.J., Aarsland, D., Fladby, T., Ulstein, I.D., Djurovic, S., Sando, S.B., White, L.R., Knudsen, G.P., Westlye, L.T., Selbæk, G., Giegling, I., Hampel, H., Hiltunen, M., Levey, A.I., Andreassen, O.A., Rujescu, D., Jonsson, P.V., Bjornsson, S., Snaedal, J., Stefansson, K., DemGene, 2015. Loss-of-function variants in ABCA7 confer risk of Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 47, 445-7.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Steinberg, S.I., Negash, S., Sammel, M.D., Bogner, H., Harel, B.T., Livney, M.G., McCoubrey, H., Wolk, D.A., Kling, M.A., Arnold, S.E., 2013. Subjective memory complaints, cognitive performance, and psychological factors in healthy older adults. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 28, 776-83.
- Stewart, R., Dufouil, C., Godin, O., Ritchie, K., Maillard, P., Delcroix, N., Crivello, F., Mazoyer, B., Tzourio, C., 2008. Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population. *Neurology.* 70, 1601-1607.
- Stewart, R., Godin, O., Crivello, F., Maillard, P., Mazoyer, B., Tzourio, C., Dufouil, C., 2011. Longitudinal neuroimaging correlates of subjective memory impairment: 4-year prospective community study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science.* 198, 199-205.
- Stewart, R., 2012. Subjective cognitive impairment. *Curr Opin Psychiatry.* 25, 445-50.
- Striepens, N., Scheef, L., Wind, A., Popp, J., Spottke, A., Cooper-Mahkorn, D., Suliman, H., Wagner, M., Schild, H.H., Jessen, F., 2010. Volume Loss of the Medial Temporal Lobe Structures in Subjective Memory Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 29, 75-81.
- Striepens, N., Scheef, L., Wind, A., Meiberth, D., Popp, J., Spottke, A., Kölsch, H., Wagner, M., Jessen, F., 2011. Interaction effects of subjective memory impairment and ApoE4 genotype on episodic memory and hippocampal volume. *Psychological Medicine.* 41, 1997-2006.
- Sultzer, D.L., Leskin, L.P., Melrose, R.J., Harwood, D.G., Narvaez, T.A., Ando, T.K., Mandelkern, M.A., 2014. Neurobiology of Delusions, Memory, and Insight in Alzheimer Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 22, 1346-1355.
- Sun, Y., Wang, X., Wang, Y., Dong, H., Lu, J., Scheininger, T., Ewers, M., Jessen, F., Zuo, X.-N., Han, Y., 2019. Anxiety correlates with cortical surface area in subjective cognitive decline: APOE  $\epsilon$ 4 carriers versus APOE  $\epsilon$ 4 non-carriers. *Alzheimer's Research & Therapy.* 11, 50.
- Sundermann, E.E., Edmonds, E.C., Delano-Wood, L., Galasko, D.R., Salmon, D.P., Rubin, L.H., Bondi, M.W., *Alzheimer's Disease Neuroimaging, I.*, 2018. Sex Influences the Accuracy of Subjective Memory Complaint Reporting in Older Adults. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 61, 1163-1178.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Swinford, C.G., Risacher, S.L., Charil, A., Schwarz, A.J., Saykin, A.J., 2018. Memory concerns in the early Alzheimer's disease prodrome: Regional association with tau deposition. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)*. 10, 322-331.
- Sánchez-Benavides, G., Grau-Rivera, O., Suárez-Calvet, M., Minguillon, C., Cacciaglia, R., Gramunt, N., Falcon, C., Study, A., Gispert, J.D., Molinuevo, J.L., 2018. Brain and cognitive correlates of subjective cognitive decline-plus features in a population-based cohort. *Alzheimer's Research & Therapy*. 10, 123.
- Tabert, M.H., Albert, S.M., Borukhova-Milov, L., Camacho, Y., Pelton, G., Liu, X., Stern, Y., Devanand, D.P., 2002. Functional deficits in patients with mild cognitive impairment: prediction of AD. *Neurology*. 58, 758-764.
- Tagai, K., Nagata, T., Shinagawa, S., Shigeta, M., 2020. Anosognosia in patients with Alzheimer's disease: current perspectives. *Psychogeriatrics*. 20, 345-352.
- Tang, M.X., Cross, P., Andrews, H., Jacobs, D.M., Small, S., Bell, K., Merchant, C., Lantigua, R., Costa, R., Stern, Y., Mayeux, R., 2001. Incidence of AD in African-Americans, Caribbean Hispanics, and Caucasians in northern Manhattan. *Neurology*. 56, 49-56.
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H., Pirttilä, T., 2009. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 66, 382-9.
- Taylor, J.L., Miller, T.P., Tinklenberg, J.R., 1992. Correlates of memory decline: a 4-year longitudinal study of older adults with memory complaints. *Psychol Aging*. 7, 185-93.
- Tepest, R., Wang, L., Csernansky, J.G., Neubert, P., Heun, R., Scheef, L., Jessen, F., 2008. Hippocampal surface analysis in subjective memory impairment, mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 26, 323-9.
- Thal, D.R., Rüb, U., Orantes, M., Braak, H., 2002. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 58, 1791-1800.
- The National Institute on Aging, a.R.I.W.G.o.D.C.f.t.N.A.o.A.s.D., 1997. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*. 18, S1-2.
- Therriault, J., Ng, K.P., Pascoal, T.A., Mathotaarachchi, S., Kang, M.S., Struyfs, H., Shin, M., Benedet, A.L., Walpola, I.C., Nair, V., Gauthier, S., Rosa-Neto, P., 2018. Anosognosia

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- predicts default mode network hypometabolism and clinical progression to dementia. *Neurology*. 90, e932-e939.
- Thinakaran, G., Koo, E.H., 2008. Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *J Biol Chem*. 283, 29615-9.
- Thompson, C.L., Henry, J.D., Rendell, P.G., Withall, A., Brodaty, H., 2015. How valid are subjective ratings of prospective memory in mild cognitive impairment and early dementia? *Gerontology*. 61, 251-7.
- Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., 1996. The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits. *Arch Neurol*. 53, 423-7.
- Timmers, T., Ossenkoppele, R., Verfaillie, S.C.J., van der Weijden, C.W.J., Slot, R.E.R., Wesselman, L.M.P., Windhorst, A.D., Wolters, E.E., Yaqub, M., Prins, N.D., Lammertsma, A.A., Scheltens, P., van der Flier, W.M., van Berckel, B.N.M., 2019. Amyloid PET and cognitive decline in cognitively normal individuals: the SCIENCE project. *Neurobiology of Aging*. 79, 50-58.
- Tobiansky, R., Blizard, R., Livingston, G., Mann, A., 1995. The Gospel Oak Study stage IV: the clinical relevance of subjective memory impairment in older people. *Psychol Med*. 25, 779-86.
- Tondelli, M., Barbarulo, A.M., Vinceti, G., Vincenzi, C., Chiari, A., Nichelli, P.F., Zamboni, G., 2018. Neural Correlates of Anosognosia in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multi-Method Assessment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 12, 100.
- Topiwala, A., Allan, C.L., Valkanova, V., Zsoldos, E., Filippini, N., Sexton, C., Mahmood, A., Fooks, P., Singh-Manoux, A., Mackay, C.E., Kivimäki, M., Ebmeier, K.P., 2017. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ*. 357, j2353.
- Troyer, A.K., Rich, J.B., 2002. Psychometric properties of a new metamemory questionnaire for older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 57, P19-27.
- Tsutsumimoto, K., Makizako, H., Doi, T., Hotta, R., Nakakubo, S., Makino, K., Shimada, H., Suzuki, T., 2017. Subjective Memory Complaints are Associated with Incident Dementia in Cognitively Intact Older People, but Not in Those with Cognitive Impairment: A 24-Month Prospective Cohort Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 25, 607-616.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Turró-Garriga, O., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., Conde-Sala, J.L., Blanco, M.d.G., López-Pousa, S., 2013. Burden associated with the presence of anosognosia in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 28, 291-297.
- Turró-Garriga, O., Conde-Sala, J.L., Reñé-Ramírez, R., López-Pousa, S., Gascón-Bayarri, J., Garre-Olmo, J., 2014. [Prevalence of anosognosia in Alzheimer's disease]. *Med Clin (Barc)*. 143, 13-9.
- Turró-Garriga, O., Garre-Olmo, J., Calvó-Perxas, L., Reñé-Ramírez, R., Gascón-Bayarri, J., Conde-Sala, J.L., 2016a. Course and Determinants of Anosognosia in Alzheimer's Disease: A 12-Month Follow-up. *Journal of Alzheimer's Disease*. 51, 357-366.
- Turró-Garriga, O., Garre-Olmo, J., Reñé-Ramírez, R., Calvó-Perxas, L., Gascón-Bayarri, J., Conde-Sala, J.L., 2016b. Consequences of Anosognosia on the Cost of Caregivers' Care in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 54, 1551-1560.
- Tyas, S.L., Tate, R.B., Wooldrage, K., Manfreda, J., Strain, L.A., 2006. Estimating the incidence of dementia: the impact of adjusting for subject attrition using health care utilization data. *Ann Epidemiol*. 16, 477-84.
- Valech, N., Mollica, M.A., Olives, J., Tort, A., Fortea, J., Lleo, A., Belén, S.-S., Molinuevo, J.L., Rami, L., 2015. Informants' Perception of Subjective Cognitive Decline Helps to Discriminate Preclinical Alzheimer's Disease from Normal Aging. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 48 Suppl 1, S87-98.
- Valech, N., Tort-Merino, A., Coll-Adrós, N., Olives, J., León, M., Rami, L., Molinuevo, J.L., 2018. Executive and Language Subjective Cognitive Decline Complaints Discriminate Preclinical Alzheimer's Disease from Normal Aging. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 61, 689-703.
- Valech, N., Sánchez-Benavides, G., Tort-Merino, A., Coll-Adrós, N., Olives, J., León, M., Falcon, C., Molinuevo, J.L., Rami, L., 2019. Associations Between the Subjective Cognitive Decline-Questionnaire's Scores, Gray Matter Volume, and Amyloid- $\beta$  Levels. *J Alzheimers Dis*. 72, 1287-1302.
- Valenzuela, M.J., 2008. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 21, 296-302.
- van der Flier, W.M., van Buchem, M.A., Weverling-Rijnsburger, A.W.E., Mutsaers, E.R., Bollen, E.L.E.M., Admiraal-Behloul, F., Westendorp, R.G.J., Middelkoop, H.A.M., 2004. Memory

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- complaints in patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *Journal of Neurology*. 251, 671-675.
- van Halteren-van Tilborg, I.A., Scherder, E.J., Hulstijn, W., 2007. Motor-skill learning in Alzheimer's disease: a review with an eye to the clinical practice. *Neuropsychol Rev*. 17, 203-12.
- van Harten, A.C., Smits, L.L., Teunissen, C.E., Visser, P.J., Koene, T., Blankenstein, M.A., Scheltens, P., van der Flier, W.M., 2013. Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology*. 81, 1409-1416.
- van Harten, A.C., Mielke, M.M., Swenson-Dravis, D.M., Hagen, C.E., Edwards, K.K., Roberts, R.O., Geda, Y.E., Knopman, D.S., Petersen, R.C., 2018. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 91, e300-e312.
- van Norden, A.G.W., Fick, W.F., de Laat, K.F., van Uden, I.W.M., van Oudheusden, L.J.B., Tendolkar, I., Zwiers, M.P., de Leeuw, F.E., 2008. Subjective cognitive failures and hippocampal volume in elderly with white matter lesions. *Neurology*. 71, 1152-1159.
- van Oijen, M., de Jong, F.J., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Breteler, M.M.B., 2007. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 3, 92-97.
- van Rooden, S., van den Berg-Huysmans, A.A., Croll, P.H., Labadie, G., Hayes, J.M., Viviano, R., van der Grond, J., Rombouts, S.A.R.B., Damoiseaux, J.S., 2018. Subjective Cognitive Decline Is Associated with Greater White Matter Hyperintensity Volume. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 66, 1283-1294.
- Vannini, P., Amariglio, R., Hanseeuw, B., Johnson, K.A., McLaren, D.G., Chhatwal, J., Pascual-Leone, A., Rentz, D., Sperling, R.A., 2017a. Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 99, 343-349.
- Vannini, P., Hanseeuw, B., Munro, C.E., Amariglio, R.E., Marshall, G.A., Rentz, D.M., Pascual-Leone, A., Johnson, K.A., Sperling, R.A., 2017b. Anosognosia for memory deficits in mild cognitive impairment: Insight into the neural mechanism using functional and molecular imaging. *NeuroImage: Clinical*. 15, 408-414.
- Vannini, P., Hanseeuw, B., Munro, C.E., Amariglio, R.E., Marshall, G.A., Rentz, D.M., Pascual-Leone, A., Johnson, K.A., Sperling, R.A., 2017c. Hippocampal hypometabolism in older adults with memory complaints and increased amyloid burden. *Neurology*. 88, 1759-1767.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Varma, A.R., Snowden, J.S., Lloyd, J.J., Talbot, P.R., Mann, D.M., Neary, D., 1999. Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 66, 184-8.
- Vaskivuo, L., Hokkanen, L., Hänninen, T., Antikainen, R., Bäckman, L., Laatikainen, T., Paajanen, T., Stigsdotter-Neely, A., Strandberg, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., Kivipelto, M., Ngandu, T., 2019. Self and Informant Memory Reports in FINGER: Associations with Two-Year Cognitive Change. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 71, 785-795.
- Verdaguer, E.S., Stafford, J., Tuijt, R., Orgeta, V., 2020. Minor and subthreshold depressive disorders in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of prevalence studies. *J Affect Disord*. 263, 728-734.
- Verfaillie, S.C.J., Timmers, T., Slot, R.E.R., van der Weijden, C.W.J., Wesselman, L.M.P., Prins, N.D., Sikkes, S.A.M., Yaqub, M., Dols, A., Lammertsma, A.A., Scheltens, P., Ossenkoppele, R., van Berckel, B.N.M., van der Flier, W.M., 2019. Amyloid- $\beta$  Load Is Related to Worries, but Not to Severity of Cognitive Complaints in Individuals With Subjective Cognitive Decline: The SCIENCE Project. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 11.
- Verlinden, V.J.A., van der Geest, J.N., de Bruijn, R.F.A.G., Hofman, A., Koudstaal, P.J., Ikram, M.A., 2016. Trajectories of decline in cognition and daily functioning in preclinical dementia. *Alzheimers Dement*. 12, 144-153.
- Vermeiren, C., Motte, P., Viot, D., Mairet-Coello, G., Courade, J.P., Citron, M., Mercier, J., Hannestad, J., Gillard, M., 2018. The tau positron-emission tomography tracer AV-1451 binds with similar affinities to tau fibrils and monoamine oxidases. *Mov Disord*. 33, 273-281.
- Villain, N., Desgranges, B., Viader, F., Sayette, V.d.l., Mézenge, F., Landeau, B., Baron, J.-C., Eustache, F., Chételat, G., 2008. Relationships between Hippocampal Atrophy, White Matter Disruption, and Gray Matter Hypometabolism in Alzheimer's Disease. *Journal of Neuroscience*. 28, 6174-6181.
- Villemagne, V.L., Pike, K.E., Darby, D., Maruff, P., Savage, G., Ng, S., Ackermann, U., Cowie, T.F., Currie, J., Chan, S.G., Jones, G., Tochon-Danguy, H., O'Keefe, G., Masters, C.L., Rowe, C.C., 2008. Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 46, 1688-97.
- Villemagne, V.L., Pike, K.E., Chételat, G., Ellis, K.A., Mulligan, R.S., Bourgeat, P., Ackermann, U., Jones, G., Szoek, C., Salvado, O., Martins, R., O'Keefe, G., Mathis, C.A., Klunk, W.E.,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ames, D., Masters, C.L., Rowe, C.C., 2011. Longitudinal assessment of A $\beta$  and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 69, 181-92.
- Villemagne, V.L., Fodero-Tavoletti, M.T., Masters, C.L., Rowe, C.C., 2015. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol.* 14, 114-24.
- Villemagne, V.L., 2016. Amyloid imaging: Past, present and future perspectives. *Ageing Res Rev.* 30, 95-106.
- Villemagne, V.L., Ch  telat, G., 2016. Neuroimaging biomarkers in Alzheimer's disease and other dementias. *Ageing Res Rev.* 30, 4-16.
- Visser, P.J., Verhey, F., Knol, D.L., Scheltens, P., Wahlund, L.-O., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., Minthon, L., Wallin, A.K., Hampel, H., B  rger, K., Pirttila, T., Soininen, H., Rikkert, M.O., Verbeek, M.M., Spuru, L., Blennow, K., 2009. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *The Lancet. Neurology.* 8, 619-627.
- Vlachos, G.S., Cosentino, S., Kosmidis, M.H., Anastasiou, C.A., Yannakoulia, M., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., Ntanasi, E., Scarmeas, N., 2019. Prevalence and determinants of subjective cognitive decline in a representative Greek elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 34, 846-854.
- Vogel, A., Stokholm, J., Gade, A., Andersen, B.B., Hejl, A.-M., Waldemar, G., 2004. Awareness of Deficits in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Do MCI Patients Have Impaired Insight? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 17, 181-187.
- Vogel, A., Hasselbalch, S.G., Gade, A., Ziebell, M., Waldemar, G., 2005. Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 20, 238-246.
- Vogel, J.W., Varga Dole  alov  , M., La Joie, R., Marks, S.M., Schwimmer, H.D., Landau, S.M., Jagust, W.J., 2017. Subjective cognitive decline and  $\beta$ -amyloid burden predict cognitive change in healthy elderly. *Neurology.* 89, 2002-2009.
- Wadsworth, L.P., Lorus, N., Donovan, N.J., Locascio, J.J., Rentz, D.M., Johnson, K.A., Sperling, R.A., Marshall, G.A., 2012. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 34, 96-111.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wagner, M.T., Spangenberg, K.B., Bachman, D.L., O'Connell, P., 1997. Unawareness of cognitive deficit in Alzheimer disease and related dementias. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 11, 125-31.
- Waldorff, F.B., Siersma, V., Vogel, A., Waldemar, G., 2012. Subjective memory complaints in general practice predicts future dementia: a 4-year follow-up study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 27, 1180-8.
- Walji, A.M., Hostetler, E.D., Selnick, H., Zeng, Z., Miller, P., Bennacef, I., Salinas, C., Connolly, B., Gantert, L., Holahan, M., O'Malley, S., Purcell, M., Riffel, K., Li, J., Balsells, J., O'Brien, J.A., Melquist, S., Soriano, A., Zhang, X., Ogawa, A., Xu, S., Joshi, E., Della Rocca, J., Hess, F.J., Schachter, J., Hesk, D., Schenk, D., Struyk, A., Babaoglu, K., Lohith, T.G., Wang, Y., Yang, K., Fu, J., Evelhoch, J.L., Coleman, P.J., 2016. Discovery of 6-(Fluoro-(18)F)-3-(1H-pyrrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)isoquinolin-5-amine ([18F]-MK-6240): A Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agent for Quantification of Neurofibrillary Tangles (NFTs). *J Med Chem.* 59, 4778-89.
- Walsh, D.M., Selkoe, D.J., 2007. A beta oligomers - a decade of discovery. *J Neurochem.* 101, 1172-84.
- Wang, L., van Belle, G., Crane, P.K., Kukull, W.A., Bowen, J.D., McCormick, W.C., Larson, E.B., 2004. Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society.* 52, 2045-2051.
- Wang, L., Miller, J.P., Gado, M.H., McKeel, D.W., Rothermich, M., Miller, M.I., Morris, J.C., Csernansky, J.G., 2006. Abnormalities of hippocampal surface structure in very mild dementia of the Alzheimer type. *Neuroimage.* 30, 52-60.
- Wang, P.N., Wang, S.J., Fuh, J.L., Teng, E.L., Liu, C.Y., Lin, C.H., Shyu, H.Y., Lu, S.R., Chen, C.C., Liu, H.C., 2000. Subjective memory complaint in relation to cognitive performance and depression: a longitudinal study of a rural Chinese population. *J Am Geriatr Soc.* 48, 295-9.
- Wang, X., Huang, W., Su, L., Xing, Y., Jessen, F., Sun, Y., Shu, N., Han, Y., 2020. Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 15, 55.
- Wang, X.T., Wang, Z.T., Hu, H.Y., Qu, Y., Wang, M., Shen, X.N., Xu, W., Dong, Q., Tan, L., Yu, J.T., 2021. Association of Subjective Cognitive Decline with Risk of Cognitive Impairment

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Longitudinal Studies. *J Prev Alzheimers Dis.* 8, 277-285.
- Wang, Y., West, J.D., Flashman, L.A., Wishart, H.A., Santulli, R.B., Rabin, L.A., Pare, N., Arfanakis, K., Saykin, A.J., 2012. Selective Changes in White Matter Integrity in MCI and Older Adults with Cognitive Complaints. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1822, 423-430.
- Weaver Cargin, J., Collie, A., Masters, C., Maruff, P., 2008. The nature of cognitive complaints in healthy older adults with and without objective memory decline. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology.* 30, 245-257.
- Weinstein, E.A., Friedland, R.P., Wagner, E.E., 1994. Denial/unawareness of impairment and symbolic behavior in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology.*
- Weller, R.O., 2001. How well does the CSF inform upon pathology in the brain in Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer's diseases? *J Pathol.* 194, 1-3.
- West, M.J., Coleman, P.D., Flood, D.G., Troncoso, J.C., 1994. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet.* 344, 769-72.
- Whitwell, J.L., Przybelski, S.A., Weigand, S.D., Knopman, D.S., Boeve, B.F., Petersen, R.C., Jack, C.R., 2007. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain.* 130, 1777-86.
- Wilson, R.S., Barnes, L.L., Mendes de Leon, C.F., Aggarwal, N.T., Schneider, J.S., Bach, J., Pilat, J., Beckett, L.A., Arnold, S.E., Evans, D.A., Bennett, D.A., 2002. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology.* 59, 364-70.
- Wilson, R.S., Begeny, C.T., Boyle, P.A., Schneider, J.A., Bennett, D.A., 2011. Vulnerability to Stress, Anxiety, and Development of Dementia in Old Age. *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 19, 327-334.
- Wilson, R.S., Boyle, P.A., Yu, L., Barnes, L.L., Sytsma, J., Buchman, A.S., Bennett, D.A., Schneider, J.A., 2015. Temporal course and pathologic basis of unawareness of memory loss in dementia. *Neurology.* 85, 984-991.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L.O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn, C., Visser, P., Petersen, R.C., 2004. Mild cognitive impairment--beyond



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 256, 240-6.
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., Cedazo-Minguez, A., Dubois, B., Edvardsson, D., Feldman, H., Fratiglioni, L., Frisoni, G.B., Gauthier, S., Georges, J., Graff, C., Iqbal, K., Jessen, F., Johansson, G., Jönsson, L., Kivipelto, M., Knapp, M., Mangialasche, F., Melis, R., Nordberg, A., Rikkert, M.O., Qiu, C., Sakmar, T.P., Scheltens, P., Schneider, L.S., Sperling, R., Tjernberg, L.O., Waldemar, G., Wimo, A., Zetterberg, H., 2016. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 15, 455-532.
- Wisniewski, T., Drummond, E., 2020. APOE-amyloid interaction: Therapeutic targets. *Neurobiol Dis.* 138, 104784.
- Wolfsgruber, S., Wagner, M., Schmidtke, K., Frölich, L., Kurz, A., Schulz, S., Hampel, H., Heuser, I., Peters, O., Reischies, F.M., Jahn, H., Luckhaus, C., Hüll, M., Gertz, H.J., Schröder, J., Pantel, J., Rienhoff, O., Rütger, E., Henn, F., Wiltfang, J., Maier, W., Kornhuber, J., Jessen, F., 2014. Memory concerns, memory performance and risk of dementia in patients with mild cognitive impairment. *PLoS One.* 9, e100812.
- Wolfsgruber, S., Jessen, F., Koppara, A., Kleineidam, L., Schmidtke, K., Frölich, L., Kurz, A., Schulz, S., Hampel, H., Heuser, I., Peters, O., Reischies, F.M., Jahn, H., Luckhaus, C., Hüll, M., Gertz, H.-J., Schröder, J., Pantel, J., Rienhoff, O., Rütger, E., Henn, F., Wiltfang, J., Maier, W., Kornhuber, J., Wagner, M., 2015. Subjective cognitive decline is related to CSF biomarkers of AD in patients with MCI. *Neurology.* 84, 1261-1268.
- Wolfsgruber, S., Kleineidam, L., Wagner, M., Mösch, E., Bickel, H., Lühmann, D., Ernst, A., Wiese, B., Steinmann, S., König, H.-H., Brettschneider, C., Luck, T., Stein, J., Weyerer, S., Werle, J., Pentzek, M., Fuchs, A., Maier, W., Scherer, M., Riedel-Heller, S.G., Jessen, F., AgeCoDe Study, G., 2016. Differential Risk of Incident Alzheimer's Disease Dementia in Stable Versus Unstable Patterns of Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 54, 1135-1146.
- Wolfsgruber, S., Kleineidam, L., Guski, J., Polcher, A., Frommann, I., Roeske, S., Spruth, E.J., Franke, C., Priller, J., Kilimann, I., Teipel, S., Buerger, K., Janowitz, D., Laske, C., Buchmann, M., Peters, O., Menne, F., Fuentes Casan, M., Wiltfang, J., Bartels, C., Düzel, E., Metzger, C., Glanz, W., Thelen, M., Spottke, A., Ramirez, A., Kofler, B., Fließbach, K., Schneider, A., Heneka, M.T., Brosseron, F., Meiberth, D., Jessen, F., Wagner, M., Group,

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- D.S., 2020. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. *Neurology*. 95, e1134-e1143.
- Wolk, D.A., Price, J.C., Saxton, J.A., Snitz, B.E., James, J.A., Lopez, O.L., Aizenstein, H.J., Cohen, A.D., Weissfeld, L.A., Mathis, C.A., Klunk, W.E., De-Kosky, S.T., DeKoskym, S.T., 2009. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol*. 65, 557-68.
- Yang, A.N., Wang, X.L., Rui, H.R., Luo, H., Pang, M., Dou, X.M., 2020. Neuropsychiatric Symptoms and Risk Factors in Mild Cognitive Impairment: A Cohort Investigation of Elderly Patients. *J Nutr Health Aging*. 24, 237-241.
- Yang, Y.H., Roe, C.M., Morris, J.C., 2011. Relationship between late-life hypertension, blood pressure, and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 26, 457-62.
- Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., Leirer, V.O., 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 17, 37-49.
- Yochim, B.P., Mueller, A.E., Segal, D.L., 2013. Late life anxiety is associated with decreased memory and executive functioning in community dwelling older adults. *Journal of Anxiety Disorders*. 27, 567-575.
- Yue, L., Wang, T., Wang, J.Y., Li, G.J., Wang, J.H., Li, X., Li, W., Hu, M.X., Xiao, S.F., 2018. Asymmetry of Hippocampus and Amygdala Defect in Subjective Cognitive Decline Among the Community Dwelling Chinese. *Frontiers in Psychiatry*. 9.
- Zamboni, G., Drazich, E., McCulloch, E., Filippini, N., Mackay, C.E., Jenkinson, M., Tracey, I., Wilcock, G.K., 2013. Neuroanatomy of impaired self-awareness in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cortex*. 49, 668-678.
- Zanetti, O., Vallotti, B., Frisoni, G.B., Geroldi, C., Bianchetti, A., Pasqualetti, P., Trabucchi, M., 1999. Insight in dementia: when does it occur? Evidence for a nonlinear relationship between insight and cognitive status. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*. 54, P100-106.
- Zeisel, J., Bennett, K., Fleming, R., 2020. World Alzheimer Report 2020: Design, dignity, dementia: Dementia-related design and the built environment.
- Zhang, M., Wang, H., Li, T., Yu, X., 2012. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms across the Declining Memory Continuum: An Observational Study in a Memory Clinic Setting. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2, 200-8.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Zhang, Z., Wei, F., Shen, X.N., Ma, Y.H., Chen, K.L., Dong, Q., Tan, L., Yu, J.T., Initiative, A.s.D.N., 2020. Associations of Subsyndromal Symptomatic Depression with Cognitive Decline and Brain Atrophy in Elderly Individuals without Dementia: A Longitudinal Study. *J Affect Disord.* 274, 262-268.
- Zhao, Q.F., Tan, L., Wang, H.F., Jiang, T., Tan, M.S., Xu, W., Li, J.Q., Wang, J., Lai, T.J., Yu, J.T., 2016. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 190, 264-271.
- Zhao, W., Luo, Y., Zhao, L., Mok, V., Su, L., Yin, C., Sun, Y., Lu, J., Shi, L., Han, Y., 2019a. Automated Brain MRI Volumetry Differentiates Early Stages of Alzheimer's Disease From Normal Aging. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology.* 32, 354-364.
- Zhao, W.N., Wang, X.T., Yin, C.H., He, M.F., Li, S.Y., Han, Y., 2019b. Trajectories of the Hippocampal Subfields Atrophy in the Alzheimer's Disease: A Structural Imaging Study. *Frontiers in Neuroinformatics.* 13.
- Zlatar, Z.Z., Moore, R.C., Palmer, B.W., Thompson, W.K., Jeste, D.V., 2014. Cognitive complaints correlate with depression rather than concurrent objective cognitive impairment in the successful aging evaluation baseline sample. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 27, 181-7.
- Zwan, M.D., Villemagne, V.L., Doré, V., Buckley, R., Bourgeat, P., Veljanoski, R., Salvado, O., Williams, R., Margison, L., Rembach, A., Macaulay, S.L., Martins, R., Ames, D., van der Flier, W.M., Ellis, K.A., Scheltens, P., Masters, C.L., Rowe, C.C., 2016. Subjective Memory Complaints in APOE $\epsilon$ 4 Carriers are Associated with High Amyloid- $\beta$  Burden. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 49, 1115-1122.
- Ávila-Villanueva, M., Maestú, F., Fernández-Blázquez, M.A., 2018. Internal Consistency Over Time of Subjective Cognitive Decline: Drawing Preclinical Alzheimer's Disease Trajectories. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 66, 173-183.

---

# Annexes

---



## 1. Contribution à des études publiées dans des revues internationales

### 1.1. Garnier-Crussard et al., *Alzheimer's Research & Therapy* 2020

Garnier-Crussard et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2020) 12:127  
<https://doi.org/10.1186/s13195-020-00669-4>

Alzheimer's  
Research & Therapy

RESEARCH

Open Access

# White matter hyperintensities across the adult lifespan: relation to age, A $\beta$ load, and cognition



Antoine Garnier-Crussard<sup>1,2,3</sup>, Salma Bougacha<sup>1</sup>, Miranka Wirth<sup>4</sup>, Claire André<sup>1,5</sup>, Marion Delarue<sup>1</sup>, Brigitte Landeau<sup>1</sup>, Florence Mézenge<sup>1</sup>, Elizabeth Kuhn<sup>1</sup>, Julie Gonnaud<sup>1</sup>, Anne Chocat<sup>1</sup>, Anne Quillard<sup>1</sup>, Eglantine Ferrand-Devouge<sup>1,6,7</sup>, Vincent de La Sayette<sup>5,8</sup>, Denis Vivien<sup>1,9</sup>, Pierre Krolak-Salmon<sup>2,3,10</sup> and Gaël Chételat<sup>1\*</sup>

#### Abstract

**Background:** White matter hyperintensities (WMH) are very frequent in older adults and associated with worse cognitive performance. Little is known about the links between WMH and vascular risk factors, cortical  $\beta$ -amyloid (A $\beta$ ) load, and cognition in cognitively unimpaired adults across the entire lifespan, especially in young and middle-aged adults.

**Methods:** One hundred and thirty-seven cognitively unimpaired adults from the community were enrolled (IMAP cohort). Participants underwent (i) a comprehensive neuropsychological assessment of episodic memory, processing speed, working memory, and executive functions; (ii) brain structural T1 and FLAIR MRI scans used for the automatic segmentation of total and regional (frontal, parietal, temporal, occipital, and corpus callosum) WMH; and (iii) a Florbetapir-PET scan to measure cortical A $\beta$ . The relationships of total and regional WMH to age, vascular risk factors, cortical A $\beta$ , and cognition were assessed within the whole sample, but also splitting the sample in two age groups ( $\leq$  or  $>$  60 years old).

**Results:** WMH increased with age across the adult lifespan, i.e., even in young and middle-aged adults. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and glycated hemoglobin were all associated with higher WMH before, but not after, adjusting for age and the other vascular risk factors. Higher frontal, temporal, and occipital WMH were associated with greater A $\beta$ , but this association was no longer significant when adjusting for age and vascular risk factors. Higher total and frontal WMH were associated with worse performance in executive functions, with no interactive effect of the age group. In contrast, there was a significant interaction of the age group on the link between WMH and working memory, which was significant within the subgroup of young/middle-aged adults only. Adding cortical A $\beta$  load in the models did not alter the results, and there was no interaction between WMH and A $\beta$  on cognition.

**Conclusion:** WMH increased with age and were associated with worse executive functions across the adult lifespan and with worse working memory in young/middle-aged adults. A $\beta$  load was weakly associated with WMH and did not change the relationship found between WMH and executive functions. This study argues for the clinical relevance of WMH across the adult lifespan, even in young and middle-aged adults with low WMH.

**Keywords:** White matter hyperintensities, Cortical A $\beta$ , Cognition

\* Correspondence: [chetelat@cyceron.fr](mailto:chetelat@cyceron.fr)

<sup>1</sup>Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

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



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. 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 in a credit line to the data.

## Background

White matter hyperintensities (WMH), visible on T2-weighted MRI scans, are frequent in the elderly population, being in patients with cognitive impairment but also in cognitively unimpaired adults older than 60 years old. There is converging evidence for a relationship between increased WMH and decreased cognitive performance, mostly for executive functions, attention, and processing speed, even in older adults with normal cognition [1, 2]. In contrast, only a few studies have investigated the prevalence and regional specificity of WMH in young and middle-aged adults [3–7] or their link with cognition [7–13], and findings are contrasted. Overall, they showed a non-linear increase in WMH with age, with a steeper increase from the fifth or sixth decade [4, 7]. The midlife period has been previously described as a critical period for cerebrovascular health and regulation of vascular risk factors [14, 15] and might thus represent a relevant window for cerebrovascular prevention. Further assessments of WMH in young and middle-aged adults, and of their clinical relevance, thus seem of particular interest to improve our understanding of their impact, and eventually design and monitor prevention interventions.

The presence of cortical  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) deposition is another relevant factor to consider in this context as it is one of the main pathological landmark of Alzheimer's disease and it significantly increases with age, including in cognitively unimpaired individuals [16]. Recent findings even showed linear increase in amyloid PET tracer binding from 20 to 60 years old [17]. The association between WMH and cortical  $A\beta$  is still debated [18–21] with some studies suggesting that WMH and cortical  $A\beta$  are independent and additive pathological processes leading to cognitive deficits while others propose that the lesions interact and have synergistic effects on cognition [19, 22–26].

This study aims at providing further insight on total and regional WMH in cognitively unimpaired individuals covering the entire adult lifespan. We will assess the WMH relation to age, vascular risk factors, cortical  $A\beta$ , and cognition. Then, we will assess the possible interaction between WMH and cortical  $A\beta$  on cognition across the adult lifespan.

## Methods

### Participants

One hundred and thirty-seven cognitively unimpaired individuals from the IMAP study (multimodal neuroimaging of early Alzheimer's disease) [27], aged between 19 and 85 (50 participants < 40 years old, 36 between 40 and 60 years old, and 51 > 60 years old), were included in this study. Participants were recruited from the general population through advertisement or word of mouth. They had no history or clinical evidence of major neurological or psychiatric disorder and performed in the normal range in all neuropsychological tests (including tests of episodic memory, working memory, language skills, executive functions,

and visuospatial abilities). A regional review board has approved the use of human participants for this study, and consent forms from all participants were obtained. All neuropsychological, MRI, and PET assessments were performed in close temporal proximity (within 3 months). Demographic, clinical, and neuroimaging data are summarized in Table 1 (and Additional file: Table S1 for the two age groups, see below).

### Cognitive assessment

The participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment as described in details previously [28]. To obtain robust proxies of cognitive performance and minimize the issue of multiple statistical testing, individual scores were z-scored (using the whole sample as the reference) and averaged to compute four individual composite scores reflecting episodic memory, processing speed, working memory, and executive functions. The cognitive scores were available for 136 participants. The episodic memory score included the immediate free recalls and delayed free recall of the Free and Cued Selective Reminding Test [29] (FCSRT; available in all participants  $\geq 40$  years old), the memory subscore of the Mattis Dementia Rating Scale [30], and the free recalls of the "encoding, storage, retrieval" paradigm [31]. The processing speed composite score was obtained from the scores (times) at the Trail Making Test (TMT) part A, and color reading and color naming of the Stroop test [32]. The working memory composite score included performance in the forward and backward digit span [33]. The executive functions' composite score was computed from the score at the letter verbal fluency test [32], a score of flexibility calculated on the TMT [32] (time difference between parts B and A divided by time of part A), and a score of inhibition computed from the Stroop test [32] (time difference between interference and naming tasks). Composite scores were computed in participants in which at least two corresponding individual scores were available. Note that before being averaged, z-scores derived from reaction times (i.e., TMT and Stroop) were reversed (multiplied by  $-1$ ) so that higher values always indicated better performance. The correlation matrix between composite scores is presented in Additional file 1 (Figure S1).

### Neuroimaging data acquisition and processing

#### Magnetic resonance imaging

MRI scans were acquired at the Cyceron Center (Caen, France) on a Philips (Eindhoven, The Netherlands) Achieva 3T scanner using a 3D fast-field echo sequence. A high-resolution T1-weighted anatomical volume was first acquired using a 3D fast-field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal; 180 slices, no gap; slice thickness = 1 mm; field of view =  $256 \times 256 \text{ mm}^2$ ; in-plane resolution =  $1 \times 1 \text{ mm}^2$ ,

**Table 1** Demographic, clinical, and neuroimaging data in the whole population

N	137
Age	49.99 ± 19.66 [19–85]
Sex (% male)	50% (N = 69)
Level of education (years)	13.11 ± 3.30 [7–20]
SBP <sup>1</sup> (mmHg)	133.92 ± 19.27 [95–198]
DBP <sup>1</sup> (mmHg)	78.32 ± 11.03 [54–118]
HbA1C <sup>2</sup> (%)	5.46 ± 0.40 [4.50–6.80]
Episodic memory <sup>3</sup>	0.03 ± 0.68 [–2.11–1.89]
Processing speed <sup>3</sup>	0.00 ± 0.84 [–2.77–1.77]
Working memory <sup>3</sup>	0.00 ± 0.86 [–1.60–2.58]
Executive functions <sup>3</sup>	0.00 ± 0.66 [–2.66–1.41]
Total WMH (cm <sup>3</sup> )	2.74 ± 5.07 [0–34.90]
Frontal WMH (cm <sup>3</sup> )	0.91 ± 2.02 [0–14.92]
Parietal WMH (cm <sup>3</sup> )	0.68 ± 1.57 [0–9.57]
Temporal WMH (cm <sup>3</sup> )	0.33 ± 0.60 [0–3.11]
Occipital WMH (cm <sup>3</sup> )	0.34 ± 0.63 [0–4.65]
Callosal WMH (cm <sup>3</sup> )	0.33 ± 0.65 [0–4.09]
Aβ load <sup>4</sup> (SUVR)	1.17 ± 0.10 [0.97–1.64]
Aβ positive participants <sup>4</sup> (% ; Number)	6% (N=6)
TV (dm <sup>3</sup> )	1.37 ± 0.13 [1.09–1.62]

Numbers are expressed as mean ± standard deviation; the ranges are shown in brackets, or percentage (for the sex)

SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HbA1C glycated hemoglobin, WMH white matter hyperintensities, TV total intracranial volume

<sup>1</sup>Data available for 133 participants

<sup>2</sup>Data available for 128 participants

<sup>3</sup>Data available for 136 participants

<sup>4</sup>Data available for 109 participants

repetition time TR = 20 ms; echo time TE = 4.6 ms; flip angle = 10). Then, a high-resolution T2-weighted FLAIR anatomical volume was collected (3D-IR sagittal; TR/TE/TI = 8000/348/2400 ms; flip angle = 90°; 90 slices, no gap; slice thickness = 2 mm; field of view = 250 × 250 mm<sup>2</sup>; in-plane resolution = 0.78 × 0.78 mm<sup>2</sup>). The T1-weighted images were segmented, spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) space using the segmentation routine implemented in Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12). Total intracranial volume (TIV) was estimated using SPM12.

#### Assessment of WMH

Raw FLAIR images were coregistered to their corresponding native space T1-weighted scan, and white matter lesions were segmented using the lesion prediction algorithm (LPA (Schmidt [34], Chapter 6.1)) as implemented in the Lesion Segmentation Toolbox version 2.0.15 ([www.statistical-modelling.de/lst.html](http://www.statistical-modelling.de/lst.html)) for SPM (SPM12, Matlab v.2018b; MathWorks, Natick, MA), based on the calculation of a lesion probability score for each voxel. A minimum extend threshold was set to

0.01 cm<sup>3</sup>. Lesion probability maps were binarized by applying a threshold of 0.5 [35], and lesion masks were thereby generated. Lesion masks were visually inspected and corrected for false positives in corticospinal tracts if necessary using a specific corticospinal tract mask for each participant (corticospinal hyperintensities are common artifacts in WMH segmentations [36]). Next, Hammers and JHU white matter adult atlases [37–39] were normalized back to the native space of each individual binary lesion map to extract the mean regional WMH volumes in the frontal, temporal, parietal, and occipital lobes and in the corpus callosum. WMH volume in cubic centimeter was defined as the voxel size multiplied by the total number of voxels labeled as lesions in the cerebrum.

#### Florbetapir (F<sup>18</sup>-AV45) PET

Florbetapir-PET data were available for 109 participants. Florbetapir-PET scans were acquired on a Discovery RX VCT 64 PET-CT device (General Electric Healthcare) at the Cycéron Center (Caen, France) to measure cortical Aβ load. Participants underwent an intravenous injection of ~4 MBq/kg of Florbetapir, and scans were acquired with a resolution of 3.76 × 3.76 × 4.9 mm<sup>3</sup> (field of view = 157 mm). Forty-seven planes were obtained with a voxel size of 1.95 × 1.95 × 3.27 mm<sup>3</sup>. A transmission scan was performed for attenuation correction before acquisition. PET images were coregistered onto the corresponding MRI and spatially normalized using the deformation parameters derived from the MRI procedure. The resulting images underwent quantitative scaling, using cerebellar gray matter as a reference to obtain standardized uptake value ratio (SUVR) images. Finally, Florbetapir SUVR images were masked to exclude non-gray matter voxels. Normalized and scaled Florbetapir-PET images were used to extract an averaged index of cortical Aβ, using a predetermined neocortical mask (including the entire gray matter, except the cerebellum, occipital and sensory motor cortices, hippocampi, amygdala, and basal nuclei) [40]. Florbetapir-PET SUVR data were mainly used as a continuous variable in the analyses; for some analyses, however, they were also dichotomized as amyloid positive versus negative using a cutoff corresponding to the 99.9th percentile of SUVR distribution among cognitively unimpaired young adults aged < 40 years (n = 45) [41].

#### Assessment of covariates

Sociodemographic variables consisted of age, sex, and level of education. Vascular risk factors were systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and glycated hemoglobin (HbA1C, 9 missing data). SBP and DBP (4 missing data) were averaged over 6 assessments (three consecutive measures at two different times). The



correlation matrix between age and the different vascular risk factors is presented in Additional file 1 (Figure S1).

#### Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the R software version 3.5.2, 2018 (R Core Team, [www.R-project.org](http://www.R-project.org)). In models where WMH were included as dependent variables, due to the non-normal distribution of WMH, raw WMH values (+0.01 to avoid zeros) were log-transformed as usually performed [5, 13, 42].

To assess the relationship between log-transformed WMH (total and regional volumes), age, vascular risk factors, and cortical A $\beta$ , regression analyses were performed using log-transformed WMH volume as the dependent variable, and age, sex, SBP, DBP, HbA1C, A $\beta$ , and TIV as predictors. Model 1 was only adjusted for TIV, and model 2 was additionally adjusted for all significant covariates in model 1 (among age, sex, SBP, DBP, HbA1C, and A $\beta$ ). Age was treated as a continuous variable in all these analyses.

Then, we wanted to assess whether the age effect on total WMH (log-transformed and raw volumes) was present even in young and middle-aged adults. For this purpose, participants were split in two age groups: young and middle-aged adults  $\leq 60$  years old ( $N = 86$ , mean age  $37.41 \pm 12.85$ ) and older adults  $> 60$  years old ( $N = 51$ , mean age  $71.20 \pm 6.26$ ) (details in Additional file: Table S1). First, we added the age group (as a binary variable) as an interactive term in models 1 and 2 and tested for the possible interaction of this factor. Second, we rerun all analyses (models 1 and 2) within each age group separately. Finally, for the sake of completeness, we rerun all analyses in a subgroup of young adults  $\leq 40$  years old ( $N = 50$ , mean age  $27.86 \pm 6.13$ ).

Then, to assess the relationship between WMH (total and regional volumes) and cognition, multiple regression analyses were performed using each composite cognitive score as the dependent variable and raw WMH as a predictor, controlling for age, sex, level of education, and TIV (model A). We also tested for the interactive effect of the age group (as a binary variable) and, when significant, repeated the same analyses within each age group separately. The model was next rerun for each cognitive score including A $\beta$  as a second predictor (model B) to evaluate if the WMH effects on cognition persisted when controlling for the possible effect of A $\beta$ . Finally, a WMH by A $\beta$  interaction term was added (model C) to assess whether these two variables had an interactive effect on cognition. In case of missing data, the participant was excluded from the corresponding analysis.

The significance level was set to  $p < 0.05$ . For analyses across the whole sample, Bonferroni-corrected  $p$  values accounting for multiple testing across the 4 cognitive

domains (episodic memory, processing speed, working memory, and executive functions) were calculated.

## Results

### Relationships of WMH to age, vascular risk factors, and A $\beta$

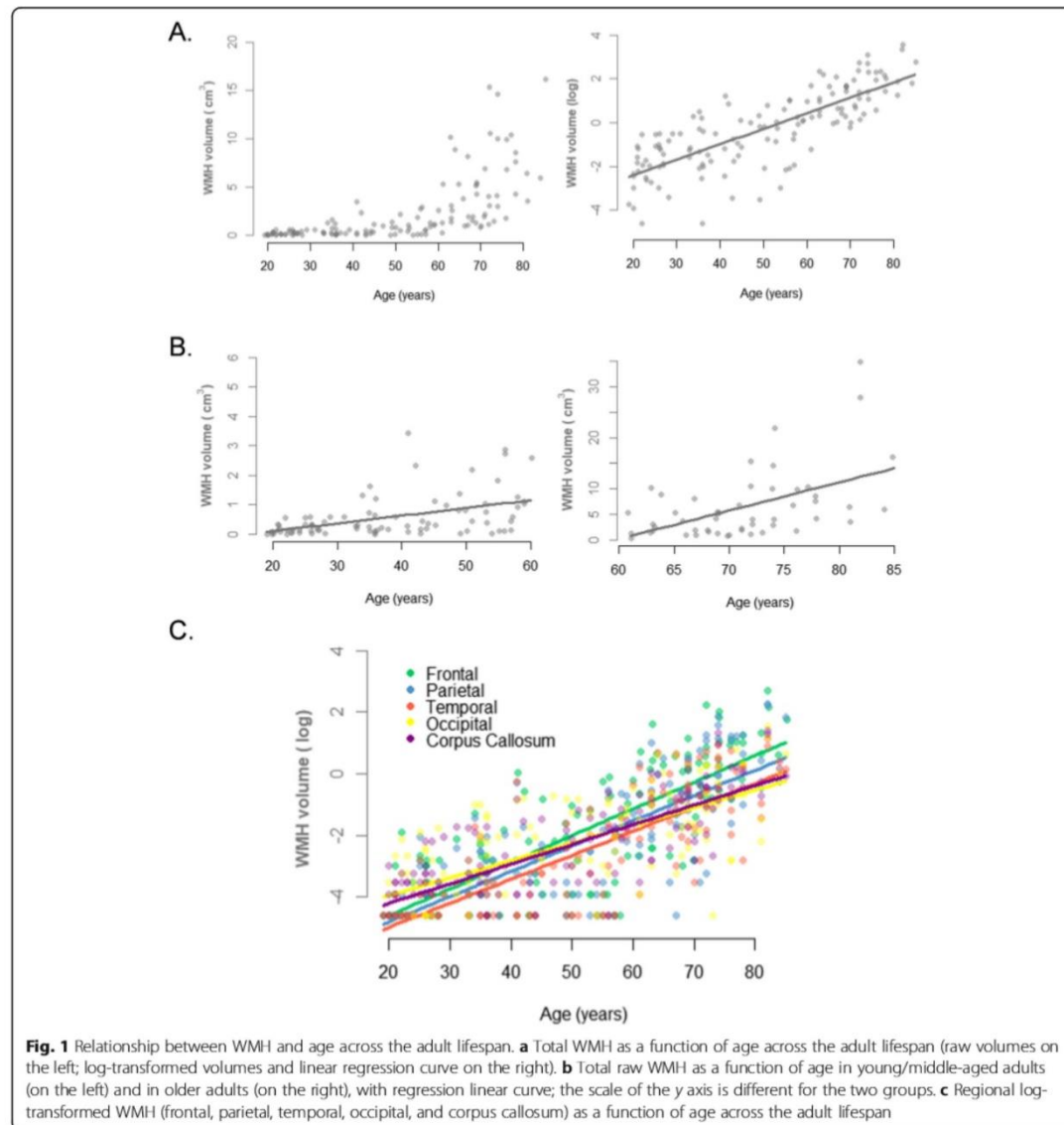
Increased total and regional log-transformed WMH were associated with increased age in the whole population, both in models 1 and 2 (Fig. 1a, c; Table 2). In addition, SBP, DBP, and HbA1C were positively associated with global and regional WMH in model 1 (only adjusted for TIV), i.e., higher WMH were associated with higher SBP, DBP, or HbA1C. These associations were no longer significant in model 2 except for SBP and parietal WMH (Table 2).

Frontal, temporal, and occipital WMH were positively associated with A $\beta$  in model 1, i.e., higher WMH in these regions were associated with higher A $\beta$  load, but this association was not found in model 2 (Table 2). This result was identical when using A $\beta$  as a binary, instead of a continuous variable.

There was no significant interaction of the age group on the relationship between age and total WMH ( $p = 0.10$ ), indicating that the effect of age on log-transformed WMH is present and similar within the older adults and the young/middle-aged participants (Additional File: Figure S2). Increased total log-transformed WMH with age was even found in the subgroup of adults younger than 40 years old (see Additional file 1: Table S2 and Figure S3). As expected, when considering raw WMH (instead of log-transformed WMH), a significant interaction of the age group was found ( $p < 0.001$ ), with a steeper decline in older adults than in young/middle-aged participants (Fig. 1b). Moreover, there was no interaction of the age group on the relationship between SBP, DBP, HbA1C, and total WMH, neither in model 1 nor in model 2. In contrast, we found in model 1 an interactive effect of the age group on the link between A $\beta$  and WMH ( $p = 0.01$ ), but this effect was no longer significant in model 2. Results within each age group are detailed in Table 3.

### Associations between WMH and cognition

We first assessed the relationships between WMH and cognitive scores, adjusted for age, sex, level of education, and TIV (model A). Worse performance in executive functions was associated with total WMH and frontal WMH (Table 4, Fig. 2). Associations were also found between executive functions and parietal WMH ( $\beta = -0.20$ , uncorrected  $p = 0.02$ ), occipital WMH ( $\beta = -0.22$ , uncorrected  $p = 0.01$ ), and callosal WMH ( $\beta = -0.20$ , uncorrected  $p = 0.02$ ), but the associations did not survive Bonferroni correction for multiple comparisons (Bonferroni-corrected  $p = 0.09$ ,  $0.05$ , and  $0.08$ , respectively). There was no interactive effect of the age group on the relationships between WMH and



executive functions ( $p > 0.30$  in all regions), suggesting that the association between WMH and executive functions was present across the entire adult lifespan, and not only in a specific age group. Composite scores of episodic memory, processing speed, and working memory were not significantly associated with WMH (Fig. 2, Additional file 1: Table S3), but there was a significant interaction between WMH and age group on working memory, suggesting a different effect of WMH on working memory in each group ( $p = 0.02$ ). In the subgroup of young/middle-aged adults, total

WMH were significantly associated with working memory ( $\beta = -0.28$ ,  $p = 0.02$ ). No association was found in the subgroup of older adults ( $\beta = -0.14$ ,  $p = 0.36$ ) (Fig. 3).

The association between total or regional WMH and executive functions found in the entire sample was still significant when adding  $A\beta$  load in the model, suggesting that WMH effect is independent from  $A\beta$  load.  $A\beta$  load was not associated with executive functions in that model (Table 4, model B). This result remained unchanged when  $A\beta$  was considered as a binary variable. Finally, there was no

**Table 2** Relationships between WMH, age, vascular risk factors, and A $\beta$ 

	Total WMH					Frontal WMH					Parietal WMH				
	Model 1		Model 2		$R^2$	Model 1		Model 2		$R^2$	Model 1		Model 2		$R^2$
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$		$\beta$	$p$	$\beta$	$p$		$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	
Age	0.80	<b>&lt; 0.001</b>	0.73	<b>&lt; 0.001</b>	0.66	0.81	<b>&lt; 0.001</b>	0.79	<b>&lt; 0.001</b>	0.69	0.80	<b>&lt; 0.001</b>	0.77	<b>&lt; 0.001</b>	0.69
Sex	0.00	0.99	–	–		–0.01	0.90	–	–		0.10	0.41	–	–	
SBP	0.51	<b>&lt; 0.001</b>	0.13	0.10		0.51	<b>&lt; 0.001</b>	0.12	0.17		0.55	<b>&lt; 0.001</b>	0.22	<b>&lt; 0.01</b>	
DBP	0.41	<b>&lt; 0.001</b>	–0.02	0.78		0.41	<b>&lt; 0.001</b>	–0.05	0.56		0.40	<b>&lt; 0.001</b>	–0.11	0.13	
HbA1C	0.52	<b>&lt; 0.001</b>	0.00	0.95		0.53	<b>&lt; 0.001</b>	0.02	0.81		0.51	<b>&lt; 0.001</b>	–0.03	0.61	
A $\beta$	0.19	0.05	–	–		0.19	<b>0.04</b>	–0.02	0.68		0.09	0.34	–	–	
	Temporal WMH					Occipital WMH					Callosal WMH				
	Model 1		Model 2		$R^2$	Model 1		Model 2		$R^2$	Model 1		Model 2		$R^2$
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$		$\beta$	$p$	$\beta$	$p$		$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	
Age	0.83	<b>&lt; 0.001</b>	0.79	<b>&lt; 0.001</b>	0.71	0.69	<b>&lt; 0.001</b>	0.58	<b>&lt; 0.001</b>	0.51	0.77	<b>&lt; 0.001</b>	0.74	<b>&lt; 0.001</b>	0.61
Sex	0.04	0.73	–	–		0.12	0.32	–	–		–0.07	0.58	–	–	
SBP	0.48	<b>&lt; 0.001</b>	0.07	0.38		0.47	<b>&lt; 0.001</b>	0.20	0.07		0.51	<b>&lt; 0.001</b>	0.14	0.11	
DBP	0.37	<b>&lt; 0.001</b>	–0.06	0.43		0.30	<b>&lt; 0.001</b>	–0.10	0.31		0.40	<b>&lt; 0.001</b>	–0.03	0.75	
HbA1C	0.55	<b>&lt; 0.001</b>	0.07	0.33		0.48	<b>&lt; 0.001</b>	0.07	0.43		0.48	<b>&lt; 0.001</b>	–0.04	0.58	
A $\beta$	0.23	<b>0.02</b>	0.00	0.97		0.20	<b>0.04</b>	0.05	0.48		0.15	0.11	–	–	

Standardized betas ( $\beta$ ) and  $p$  values are reported from regression models where total and regional WMH (log-transformed) are regressed onto age, sex, SBP, DBP, HbA1C, and A $\beta$  controlling for TIV (model 1) or TIV and significant covariates (model 2). Adjusted  $R^2$  values were indicated for model 2. Significant  $p$  values ( $< 0.05$ ) are in bold

Analyses were performed with 137 participants for age and sex, 133 participants for SBP and DBP, 128 participants for HbA1C, and 109 participants for A $\beta$  in model 1. Analyses were performed with 125 participants (for total, parietal, and callosal WMH) and 99 participants when A $\beta$  was included (for frontal, temporal, and occipital WMH) in model 2. SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HbA1C glycated hemoglobin, A $\beta$  cortical  $\beta$ -amyloid, TIV total intracranial volume

significant interaction between A $\beta$  load and total or regional WMH on executive functions (Table 4, model C).

## Discussion

Our aim was to highlight the links between total and regional WMH, age, vascular risk factors, A $\beta$ , and cognitive

performance across the adult lifespan. We found that (i) WMH increased with age, in a steeper way in older age but already significantly in young and middle-aged adults; WMH also showed an age-dependent relationship with vascular risk factors; (ii) frontal, temporal, and occipital WMH were associated with higher A $\beta$ , but this

**Table 3** Relationships between total WMH, age, vascular risk factors, and A $\beta$  in the subgroup of young/middle-aged adults (A) and in the subgroup of older adults (B)

(A)	Total WMH					(B)	Total WMH				
	Model 1		Model 2		$R^2$		Model 1		Model 2		$R^2$
	$\beta$	$p$	$\beta$	$p$			$\beta$	$p$	$\beta$	$p$	
Age	0.47	<b>&lt; 0.001</b>	0.35	<b>0.01</b>	0.32	Age	0.53	<b>&lt; 0.001</b>	0.42	<b>0.01</b>	0.26
Sex	–0.05	0.72	–	–		Sex	–0.03	0.89	–	–	
SBP	0.24	<b>0.02</b>	0.01	0.96		SBP	0.35	<b>0.02</b>	0.10	0.51	
DBP	0.37	<b>&lt; 0.001</b>	0.23	0.10		DBP	0.19	0.19	–	–	
HbA1C	0.20	0.06	–	–		HbA1C	0.39	<b>0.01</b>	0.20	0.17	
A $\beta$	0.24	<b>0.05</b>	0.09	0.39		A $\beta$	–0.23	0.14	–	–	

Standardized betas ( $\beta$ ) and  $p$  values are reported from regression models where total WMH (log-transformed) are regressed onto age, sex, SBP, DBP, HbA1C, and A $\beta$  controlling for TIV (model 1), or for TIV and significant covariates (model 2) in young/middle-aged adults (A;  $N = 86$ , mean age  $37.41 \pm 12.85$ ) and in older adults (B;  $N = 51$ , mean age  $71.20 \pm 6.26$ ). Adjusted  $R^2$  were indicated for model 2. Significant  $p$  values ( $< 0.05$ ) are in bold

For young/middle-aged adults, analyses were performed with 86 participants for age and sex, 85 participants for SBP and DBP, 80 participants for HbA1C, and 65 participants for A $\beta$  in model 1 and with 65 participants in model 2. For older adults, analyses were performed with 51 participants for age and sex; 48 participants for SBP, DBP, and HbA1C; and 44 participants for A $\beta$  in model 1 and with 45 participants in model 2

SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HbA1C glycated hemoglobin, A $\beta$  cortical  $\beta$ -amyloid, TIV total intracranial volume

**Table 4** Association between WMH, A $\beta$ , and executive functions

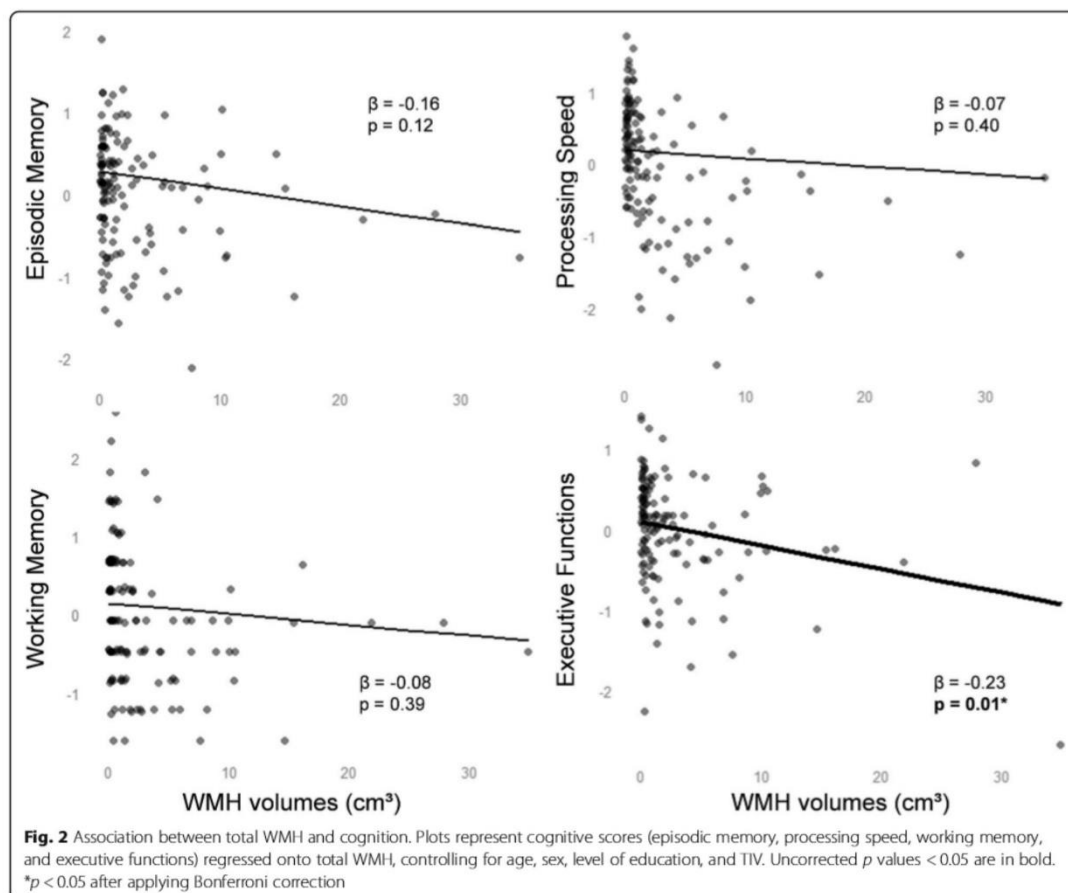
		Total			Frontal			Parietal			Temporal			Occipital			Corpus callosum		
		$\beta$	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	$\beta$	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	$\beta$	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	$\beta$	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	$\beta$	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>	$\beta$	<i>p</i>	<i>R</i> <sup>2</sup>
Model A	<b>WMH</b>	-0.23	<b>0.048</b>	0.30	-0.25	<b>0.02</b>	0.31	-0.20	0.09	0.29	-0.06	1.00	0.27	-0.22	0.05	0.30	-0.20	0.08	0.29
Model B	<b>WMH</b>	-0.32	<b>0.01</b>	0.30	-0.33	<b>0.00</b>	0.31	-0.28	<b>0.02</b>	0.29	-0.15	0.62	0.25	-0.32	<b>0.01</b>	0.31	-0.26	<b>0.04</b>	0.28
	<b>A<math>\beta</math></b>	0.06	1.00		0.05	1.00		0.07	1.00		0.10	1.00		0.09	1.00		0.06	1.00	
Model C	<b>WMH <math>\times</math> A<math>\beta</math></b>	-0.07	1.00	0.30	0.61	1.00	0.31	-0.15	1.00	0.29	-0.14	1.00	0.24	-0.70	1.00	0.31	0.45	1.00	0.28

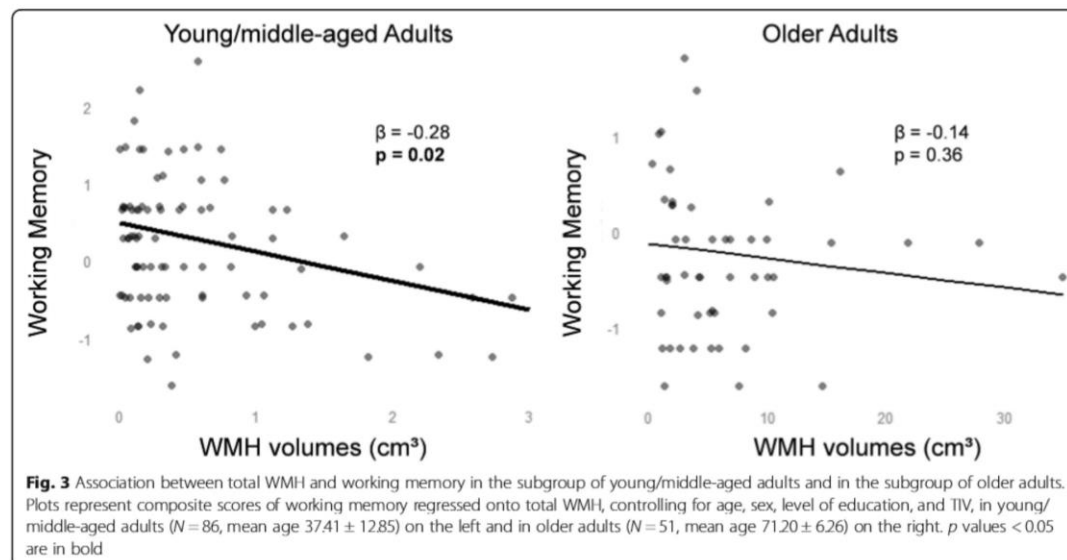
Standardized betas ( $\beta$ ), corrected *p* values, and adjusted *R*<sup>2</sup> values are reported from regression models where composite scores of executive functions are regressed onto WMH (model A), WMH and A $\beta$  (model B), and the interaction between WMH and A $\beta$  (model C). All models are controlled for age, sex, level of education, and TIV. Significant *p* values (< 0.05) after applying Bonferroni correction (accounting for multiple testing across the 4 cognitive domains) are in bold. Analyses were performed with 136 participants in model A and with 109 participants in models B and C. WMH white matter hyperintensities, A $\beta$  cortical  $\beta$ -amyloid

association was no longer significant when controlling for age and vascular risk factors; and (iii) higher total and frontal WMH were associated with lower performance in executive functions across the population including young and middle-aged adults, but not with lower performance in episodic memory and processing speed. Working

memory was associated with WMH only in the subgroup of young/middle-aged adults. This effect of WMH was not driven by A $\beta$  load, and there was no interaction between WMH and A $\beta$  load on cognition.

The increase in WMH with age is classically described in older adults [43]. Given the presumed vascular origin





of WMH, it is thought to reflect, at least partly, small vessel disease, which is an age-related disease [44]. While studies in older adults are numerous and constantly report increased WMH with age, fewer studies have assessed this question in younger participants, i.e., before 60 years old [3–7]. These studies found an age-related increase in WMH already in middle-aged adults, probably from the fifth or sixth decade [3, 4, 7]. An inflection point of 43 years old, where total WMH would start increasing with age, was recently reported [7]. However, this increase likely starts even earlier as WMH were found to be common already in the brains of healthy individuals aged 44–48 years, with an estimated prevalence of 50.9% [5]. Our findings support this hypothesis as they show an age-related increase in WMH even in young and middle-aged adults (and even in a subgroup of participants under 40 years old). Altogether, these findings show that WMH are not only accumulating in old ages but are also slightly increasing with age already in middle-aged and even in young adults.

These younger life periods are considered as critical for cerebrovascular health and might thus represent a strategic time window for preventive trials [12, 14, 15]. Previous studies classically report a link between WMH and vascular risk factors, and a recent report, including more than 8000 participants, confirmed the link between WMH and hypertension, tobacco smoking, and diabetes [4, 42, 45]. In the present study, increased WMH were associated with higher SBP, DBP, or HbA1C. This association was no longer significant when age and other covariates (model 2)

were taken into account (except for SBP and parietal WMH), suggesting that age was the main driver of the link between WMH and vascular risk factors. This finding likely reflects the facts that participants were particularly healthy, our population was not enriched for vascular risk factors, and individuals with instable chronic disease or symptomatic cerebrovascular diseases were not included.

Higher frontal, temporal, and occipital WMH correlated to higher  $A\beta$  load. This association was not found with total WMH and with other regional WMH and was no longer significant in model 2, i.e., the multi-adjusted model including age and vascular risk factors as covariates. In the literature, results are also contrasted; while the majority of studies found no association between WMH and  $A\beta$  load [19], a recent study showed such an association in 424 participants aged 50 to 89 years old without dementia [20]. It is possible that this association is very subtle and only measurable in very large sample and/or in this specific age range.

We also found specific relationships between WMH and cognition and more specifically between increased total and frontal WMH and worse performance in executive functions. This relationship between WMH and cognition is consistent with many studies, altogether showing a small but robust effect of WMH on cognitive performance and especially on executive functions [2, 7, 46]. The specific relationship with executive functions, thought to be mainly supported by frontal areas, might reflect the fact that global and regional WMH disrupt long-distance white matter tracts notably involving connections with the frontal cortex [47, 48]. In line with this hypothesis, regional WMH, even

non-frontal WMH, have been associated with lower glucose metabolism in frontal areas and executive functions in cognitively unimpaired older adults [49].

Most studies assessing the links between WMH and cognition focused on elderly populations. This question is rarely assessed in young and/or middle-aged adults, and results are contrasted [7–13]. While one previous study did not find any significant relationship between WMH and cognition in a group of cognitively unimpaired individuals including both young and middle-aged adults (i.e., from 20 to 60 years old) [8], more recent studies showed a negative association between total WMH and cognition in samples including both middle-aged and older participants (i.e., aged from 40 to 75 years old) [9–13]. We did not find the age group to affect the relationships between WMH and executive functions, suggesting that this effect is not limited to a specific age group but existed across the entire adult lifespan. There was an interaction between WMH and age group on working memory, suggesting a different effect of WMH on working memory between groups. Indeed, an association was found only in the subgroup of young/middle-aged adults, highlighting an early effect of WMH on working memory. The absence of significant association in the subgroup of older adults could be due to a lack of power related to the more limited size of the subgroup.

Pending replications, our findings thus suggest that WMH in adults, including young and middle-aged adults with very low total WMH (mean volume in the whole sample = 2.7 cm<sup>3</sup>), are associated with worse cognitive performance and should not be considered as fully silent (asymptomatic) lesions. These results highlight the importance to detect WMH in adults to propose interventions for secondary prevention at this early adulthood stage. We did not find significant associations between WMH and composite scores of episodic memory and processing speed, even if those associations have already been described [2, 7]. This might reflect the facts that these associations are more subtle and could only be detected in larger sample especially as our sample was very healthy and show limited variability, i.e., both low WMH severity and high cognitive performance.

Finally, we found that WMH effects on executive functions persisted when adding A $\beta$  load in the models. This suggests that cortical A $\beta$ , which is one of the main pathological landmark of Alzheimer's disease, did not participate to the negative effect of WMH on executive functions in our sample. No interaction was found between WMH and A $\beta$  suggesting that WMH and A $\beta$  act rather independently as additive but not interactive processes. The additive or interactive relationship between cerebrovascular lesions, such as WMH, and Alzheimer's pathology, including A $\beta$ , is still debated. There are arguments supporting additive and independent effects of those lesions [50–52] while other studies argue that WMH and A $\beta$  have synergistic associations with

cognition [25, 26, 53]. The present study is not designed to address this specific question.

### Limitations

The main limitation is the observational and cross-sectional design of the study, preventing us from disentangling state effects from dynamic effects and from making causal interpretations. Another limitation is the use of automatic segmentation of WMH, which might be associated with increased risk of false positives or negatives compared to manual delineation. Also, we were specifically interested on WMH in the present study; for an overall comprehensive assessment of the effects of vascular lesions on cognition, other vascular lesions—such as cerebral lacunes or cortical microbleeds—should be considered. Finally, the measurement of Tau pathology, in vivo using PET with Tau radiotracers or with cerebrospinal fluid biomarkers, would allow assessing the interactions between both Alzheimer's pathological landmarks and cerebrovascular pathology, even if recent studies failed to find an association between Tau pathology and WMH [20, 54].

The strengths and originality of this study rely on the presence of quantitative and homogeneous measurements of total and regional WMH on the one hand, and of A $\beta$  on the other hand, combined with a detailed cognitive evaluation, in a sample of cognitively unimpaired individuals covering the entire adult lifespan, including young and middle-aged adults.

### Conclusion

This cross-sectional study found a significant effect of age on WMH across the adult lifespan, including in young and middle-aged adults. We highlighted associations between higher WMH and lower performance in executive functions, independently from A $\beta$ , across the entire adult lifespan. These results suggest that WMH, even in young and middle-aged adults with low volumes, are clinically meaningful and should not be considered as fully silent lesions.

### Supplementary information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00669-4>.

**Additional file 1: Table S1** Demographic, clinical and neuroimaging data in the subgroup of young/middle-aged adults and in the subgroup of older adults. **Figure S1.** Correlation matrices. **Figure S2** Relationships between regional WMH and age in the subgroup of young/middle-aged adults and in the subgroup of older adults, and interactive effects between age groups. **Table S2** Relationships between WMH, vascular risk factors and A $\beta$  in the subgroup of young adults  $\leq 40$  years. **Figure S3** Total WMH as a function of age in adults younger than 40 years old. **Table S3** Associations between WMH and cognition in the whole sample.

**Abbreviations**

A $\beta$ : Cortical  $\beta$ -amyloid; DBP: Diastolic blood pressure; FDR: False discovery rate; HbA1C: Glycated hemoglobin; FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery; SUVR: Standardized uptake value ratio; SBP: Systolic blood pressure; TIV: Total intracranial volume; WMH: White matter hyperintensities

**Acknowledgements**

The authors are grateful to G. Rauchs, E. Arenaza-Urquijo, A. Bejanin, C. Tomadesso, S. Egret, M. Fouquet, R. La Joie, R. De Flores, M. Leblond, C. Malle, K. Mevel, J. Mutlu, V. Ourry, A. Pelerin, A. Perrotin, G. Poinsel, S. Segobin, N. Vilain, A. Manrique, L. Paly, E. Tournon, I. Moulinet, S. Rehel, S. Dautricourt, V. Lefranc, A. Cognet, F. Viader, M. Gaubert, A. Abbas, L. Barré, D. Guilloteau, F. Pasquier, S. Belliard, A. Lutz, F. Eustache, B. Desgranges and the Cycleron MRI-PET staff members, and to the participants of the study.

**Authors' contributions**

AGC, SB, PKS, and GC contributed to the study concept and design. CA, MD, BL, FM, EK, JG, DV, and GC took part in the acquisition and processing of the data, and quality check control. Analysis and interpretation of MRI data were done by AGC, SB, BL, PKS, and GC. AC, AQ, EFG, and VDLS took part in participants' recruitment and selection process, clinical evaluation, and monitoring of participants. AGC and SB contributed to the statistical analysis. AGC and GC drafted the manuscript. PKS and GC took part in the study supervision. All authors took part in revising the manuscript for content. The authors read and approved the final manuscript.

**Funding**

This work was supported by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRCN 2011-A01493-38 and PHRCN 2012 12-006-0347), the Agence Nationale de la Recherche (ANR LONGVIE 2007), Fondation Plan Alzheimer (Alzheimer Plan 2008–2012), Fondation LECMA-Vaincre Alzheimer (grant no. 13732), Association France Alzheimer et maladies apparentées, the Région Basse-Normandie, the Agence régionale de santé Auvergne-Rhône-Alpes, and the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant 667696). Funding sources were not involved in the study design, data acquisition, analysis, and manuscript writing.

**Availability of data and materials**

Data related to the current study are derived from the IMAP study. The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Ethics approval and consent to participate**

The IMAP study was approved by a regional ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III) and registered at <http://clinicaltrials.gov> (no. NCT01638949). All participants gave their written informed consent to the study prior to enrollment.

**Consent for publication**

Not applicable

**Competing interests**

Antoine Garnier-Crussard reports no competing interests.  
Salma Bougacha reports no competing interests.  
Miranka Wirth reports no competing interests.  
Claire André reports no competing interests.  
Marion Delarue reports no competing interests.  
Brigitte Landeau reports no competing interests.  
Florence Mézenge reports no competing interests.  
Elizabeth Kuhn reports no competing interests.  
Julie Gonneaud reports no competing interests.  
Anne Chocat reports no competing interests.  
Anne Quillard reports no competing interests.  
Eglantine Ferrand Devouge reports no competing interests.  
Vincent de la Sayette reports no competing interests.  
Denis Vivien reports no competing interests.  
Pierre Krolak-Salmon reports no competing interests.  
Gaël Chételat reports no competing interests.

**Author details**

<sup>1</sup>Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PHIND "Physiopathologie and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cycleron, 14000 Caen, France. <sup>2</sup>Clinical and Research Memory Center of Lyon, Lyon Institute For Elderly, Charpennes Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France. <sup>3</sup>Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France. <sup>4</sup>German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Dresden, Germany. <sup>5</sup>Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cycleron, NIMH, Caen, France. <sup>6</sup>Department of General Practice, Normandie Univ, UNIROUEN, Rouen, France. <sup>7</sup>Rouen University Hospital, Inserm CIC-CRB 1404, F-76 000 Rouen, France. <sup>8</sup>Department of Neurology, CHU de Caen, Caen, France. <sup>9</sup>Department of Clinical Research, CHU de Caen, Caen, France. <sup>10</sup>Lyon Neuroscience Research Centre, INSERM 1028, CNRS 5292, Lyon, France.

Received: 11 May 2020 Accepted: 17 August 2020

Published online: 08 October 2020

**References**

- Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:157–65.
- Kloppenberg RP, Nederkooij PJ, Geerlings MJ, van den Berg E. Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a meta-analysis. *Neurology*. 2014;82:2127–38.
- Hopkins RO, Beck CJ, Burnett DL, Weaver LK, Victoroff J, Bigler ED. Prevalence of white matter hyperintensities in a young healthy population. *J Neuroimaging*. 2006;16:243–51.
- Habes M, Sotiras A, Erus G, Toledo JB, Janowitz D, Wolk DA, et al. White matter lesions: spatial heterogeneity, links to risk factors, cognition, genetics, and atrophy. *Neurology*. 2018;91:e964–75.
- Wen W, Sachdev PS, Li JJ, Chen X, Anstey KJ. White matter hyperintensities in the forties: their prevalence and topography in an epidemiological sample aged 44–48. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:1155–67.
- King KS, Peshock RM, Rossetti HC, McColl RW, Ayers CR, Hulsey KM, et al. Effect of normal aging versus hypertension, abnormal body mass index, and diabetes mellitus on white matter hyperintensity volume. *Stroke*. 2014;45:255–7.
- Moura AR, Lee S, Habeck C, Razlighi Q, Stern Y. The relationship between white matter hyperintensities and cognitive reference abilities across the life span. *Neurobiol Aging*. 2019;83:31–41.
- Vannorsdall TD, Waldstein SR, Kraut M, Pearson GD, Schretlen DJ. White matter abnormalities and cognition in a community sample. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:209–17.
- Bunce D, Anstey KJ, Cherbuin N, Burns R, Christensen H, Wen W, et al. Cognitive deficits are associated with frontal and temporal lobe white matter lesions in middle-aged adults living in the community. *PLoS One*. 2010;5:e13567.
- Soriano-Raya JJ, Miralbell J, López-Cancio E, Bargalló N, Arenillas JF, Barrios M, et al. Deep versus periventricular white matter lesions and cognitive function in a community sample of middle-aged participants. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18:84–85.
- Brugulat-Serrat A, Salvadó G, Sudre CH, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M, Falcon C, et al. Patterns of white matter hyperintensities associated with cognition in middle-aged cognitively healthy individuals. *Brain Imaging Behav*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00151-2>
- Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, Lear SA, Wielgosz A, Sharma M, et al. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann Neurol*. 2015;77:251–61.
- d'Arbeloff T, Elliott ML, Knodt AR, Melzer TR, Keenan R, Ireland D, et al. White matter hyperintensities are common in midlife and already associated with cognitive decline. *Brain Commun*. 2019;1:7.
- Debetto S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011;77:461–8.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390:2673–734.
- Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Vemuri P, Mielke MM, et al. Age, sex, and APOE  $\epsilon$ 4 effects on memory, brain structure, and  $\beta$ -amyloid across the adult life span. *JAMA Neurol*. 2015;72:511–9.

17. Gonneaud J, Arenaza-Urquijo EM, Mézence F, Landeau B, Gaubert M, Bejanin A, et al. Increased florbetapir binding in the temporal neocortex from age 20 to 60 years. *Neurology*. 2017;89:2438–46.
18. Marnane M, Al-Jawadi OO, Mortazavi S, Pogorzelec KJ, Wang BW, Feldman HH, et al. Periventricular hyperintensities are associated with elevated cerebral amyloid. *Neurology*. 2016;86:535–43.
19. Roseborough A, Ramirez J, Black SE, Edwards JD. Associations between amyloid  $\beta$  and white matter hyperintensities: a systematic review. *Alzheimers Dement*. 2017;13:1154–67.
20. Graff-Radford J, Arenaza-Urquijo EM, Knopman DS, Schwarz CG, Brown RD, Rabinstein AA, et al. White matter hyperintensities: relationship to amyloid and tau burden. *Brain*. 2019;142:2483–91.
21. Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, Nacion DA, Schneider LS, Chui HC, et al. Vascular dysfunction—the disregarded partner of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;15:158–67.
22. Haight TJ, Landau SM, Carmichael O, Schwarz C, DeCarli C, Jagust WJ, et al. Dissociable effects of Alzheimer disease and white matter hyperintensities on brain metabolism. *JAMA Neurol*. 2013;70:1039–45.
23. Kalara RN, Ihara M. Dementia: vascular and neurodegenerative pathways—will they meet? *Nat Rev Neurol*. 2013;9:487–8.
24. Gordon BA, Najmi S, Hsu P, Roe CM, Morris JC, Benzinger TLS. The effects of white matter hyperintensities and amyloid deposition on Alzheimer dementia. *Neuroimage Clin*. 2015;8:246–52.
25. Dupont PS, Bockt C, Joannette M, Lavallée MM, Nikelski J, Vallet GT, et al. Amyloid burden and white matter hyperintensities mediate age-related cognitive differences. *Neurobiol Aging*. 2020;86:16–26.
26. Rabin JS, Schultz AP, Hedden T, Viswanathan A, Marshall GA, Kilpatrick E, et al. Interactive associations of vascular risk and  $\beta$ -amyloid burden with cognitive decline in clinically normal elderly individuals: findings from the Harvard aging brain study. *JAMA Neurol*. 2018;75:1124.
27. La Joie R, Perrotin A, Barré L, Hommet C, Mézence F, Ibazéne M, et al. Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) load in Alzheimer's disease dementia. *J Neurosci*. 2012;32:16265–73.
28. Besson FL, La Joie R, Dœuvre L, Gaubert M, Mézence F, Egret S, et al. Cognitive and brain profiles associated with current neuroimaging biomarkers of preclinical Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2015;35:10402–11.
29. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology*. 1988;38:900.
30. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. Bellack L, and Karus, TB, Eds. *Geriatric Psychiatry, Grune&Stratton*. New York; 1976.
31. Eustache F, Laisney M, Lalevée C, Pèlerin A, Egret S, Chetelat G, et al. Une nouvelle épreuve de mémoire épisodique : l'épreuve ESR-forme réduite (ESR-r), adaptée du paradigme ESR (encodage, stockage, récupération). *Rev Neuropsychol*. 2015;72:17–25.
32. Godefroy O, GREFEX. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Évaluation en pratique clinique Solal Marseille. 2008. [https://www.unitheque.com/fonctions-executives-pathologies-neurologiques-psychiatriques/neuropsychologie/solal/Livre/19132?gclid=EAlalQobChMivZOnMG96wVVLVCh0eAAgHEAQYASABEgK1PD\\_BwE](https://www.unitheque.com/fonctions-executives-pathologies-neurologiques-psychiatriques/neuropsychologie/solal/Livre/19132?gclid=EAlalQobChMivZOnMG96wVVLVCh0eAAgHEAQYASABEgK1PD_BwE).
33. Petermann F, Wechsler DJ. Wechsler Adult Intelligence Scale - fourth edition; 2012.
34. Schmidt P. Bayesian inference for structured additive regression models for large-scale problems with applications to medical imaging [Text.PhDThesis]. Ludwig-Maximilians-Universität München; 2017. Available from: <https://edoc.ub.uni-muenchen.de/20373/>. [cited 2018 Dec 27].
35. Wirth AM, Johannesen S, Khomenko A, Baldaranov D, Bruun T-H, Wendl C, et al. Value of fluid-attenuated inversion recovery MRI data analyzed by the lesion segmentation toolbox in amyotrophic lateral sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50:552–9.
36. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001140.
37. Hammers A, Allom R, Koeppe MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp*. 2003;19:224–47.
38. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007;36:630–44.
39. Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage*. 2008;39:336–47.
40. André C, Tomadesso C, de Flores R, Branger P, Rehel S, Mézence F, et al. Brain and cognitive correlates of sleep fragmentation in elderly subjects with and without cognitive deficits. *Alzheimers Dement*. 2019;11:142–50.
41. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Themeau TM, Lowe VJ, Knopman DS, et al. Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2017;13:205–16.
42. Cox SR, Lyall DM, Ritchie SJ, Bastin ME, Harris MA, Buchanan CR, et al. Associations between vascular risk factors and brain MRI indices in UK Biobank. *Eur Heart J*. 2019;40:2290–300.
43. de Leeuw F-E, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos L, Heijboer R, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:9–14.
44. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689–701.
45. Launer LJ. Epidemiology of white matter lesions. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15:365–7.
46. Bolandzadeh N, Davis JC, Tam R, Handy TC, Liu-Ambrose T. The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review. *BMC Neurol*. 2012;12:126.
47. Jiang J, Paradise M, Liu T, Armstrong NJ, Zhu W, Kochan NA, et al. The association of regional white matter lesions with cognition in a community-based cohort of older individuals. *Neuroimage Clin*. 2018;19:14–21.
48. Giorgio A, Di Donato I, De Leucio A, Zhang J, Salvadori E, Poggesi A, et al. Relevance of brain lesion location for cognition in vascular mild cognitive impairment. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101789.
49. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004;63:246–53.
50. Hedden T, Mormino EC, Amariglio RE, Younger AP, Schultz AP, Becker JA, et al. Cognitive profile of amyloid burden and white matter hyperintensities in cognitively normal older adults. *J Neurosci*. 2012;32:16233–42.
51. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Preboske GM, Kantarci K, et al. Vascular and amyloid pathologies are independent predictors of cognitive decline in normal elderly. *Brain*. 2015;138:761–71.
52. Marchant NL, Reed BR, DeCarli CS, Madison CM, Weiner MW, Chui HC, et al. Cerebrovascular disease,  $\beta$ -amyloid, and cognition in aging. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1006e25–36.
53. Lee MJ, Seo SW, Na DL, Kim C, Park JH, Kim GH, et al. Synergistic effects of ischemia and  $\beta$ -amyloid burden on cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment. *JAMA Psychiatry*. 2014;71:412–22.
54. Walsh P, Sudre CH, Fiford CM, Ryan NS, Lashley T, Frost C, et al. CSF amyloid is a consistent predictor of white matter hyperintensities across the disease course: from aging to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020;91:5–14.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)







## 1.2. André et al., JAMA Neurology 2020

Research

JAMA Neurology | Original Investigation

## Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults

### A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Claire André, PhD; Stéphane Rehel, MSc; Elizabeth Kuhn, MSc; Brigitte Landeau, MSc; Inès Moulinet, MSc; Edelweiss Touron, MSc; Valentin Ourry, MSc; Gwendoline Le Du, MSc; Florence Mézenge, BA; Clémence Tomadesso, PhD; Robin de Flores, PhD; Alexandre Bejanin, PhD; Siya Sherif, PhD; Nicolas Delcroix, PhD; Alain Manrique, MD, PhD; Ahmed Abbas, PharmD; Natalie L. Marchant, PhD; Antoine Lutz, PhD; Olga M. Klimecki, PhD; Fabienne Collette, PhD; Eider M. Arenaza-Urquijo, PhD; Géraldine Poisnel, PhD; Denis Vivien, PhD; Françoise Bertran, MD; Vincent de la Sayette, MD; Gaël Chételat, PhD; Géraldine Rauchs, PhD; for the Medit-Ageing Research Group

 Supplemental content

**IMPORTANCE** Increasing evidence suggests that sleep-disordered breathing (SDB) increases the risk of developing Alzheimer clinical syndrome. However, the brain mechanisms underlying the link between SDB and Alzheimer disease are still unclear.

**OBJECTIVE** To determine which brain changes are associated with the presence of SDB in older individuals who are cognitively unimpaired, including changes in amyloid deposition, gray matter volume, perfusion, and glucose metabolism.

**DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS** This cross-sectional study was conducted using data from the Age-Well randomized clinical trial of the Medit-Ageing European project, acquired between 2016 and 2018 at Cyceron Center in Caen, France. Community-dwelling older adults were assessed for eligibility and were enrolled in the Age-Well clinical trial if they did not meet medical or cognitive exclusion criteria and were willing to participate. Participants who completed a detailed neuropsychological assessment, polysomnography, a magnetic resonance imaging, and florbetapir and fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans were included in the analyses.

**MAIN OUTCOMES AND MEASURES** Based on an apnea-hypopnea index cutoff of 15 events per hour, participants were classified as having SDB or not. Voxelwise between-group comparisons were performed for each neuroimaging modality, and secondary analyses aimed at identifying which SDB parameter (sleep fragmentation, hypoxia severity, or frequency of respiratory disturbances) best explained the observed brain changes and assessing whether SDB severity and/or SDB-associated brain changes are associated with cognitive and behavioral changes.

**RESULTS** Of 157 participants initially assessed, 137 were enrolled in the Age-Well clinical trial, and 127 were analyzed in this study. The mean (SD) age of the 127 participants was 69.1 (3.9) years, and 80 (63.0%) were women. Participants with SDB showed greater amyloid burden ( $t_{114} = 4.51$ ; familywise error-corrected  $P = .04$ ; Cohen  $d$ , 0.83), gray matter volume ( $t_{119} = 4.12$ ; familywise error-corrected  $P = .04$ ; Cohen  $d$ , 0.75), perfusion ( $t_{116} = 4.62$ ; familywise error-corrected  $P = .001$ ; Cohen  $d$ , 0.86), and metabolism ( $t_{79} = 4.63$ ; familywise error-corrected  $P = .001$ ; Cohen  $d$ , 1.04), overlapping mainly over the posterior cingulate cortex and precuneus. No association was found with cognition, self-reported cognitive and sleep difficulties, or excessive daytime sleepiness symptoms.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** The SDB-associated brain changes in older adults who are cognitively unimpaired include greater amyloid deposition and neuronal activity in Alzheimer disease-sensitive brain regions, notably the posterior cingulate cortex and precuneus. These results support the need to screen and treat for SDB, especially in asymptomatic older populations, to reduce Alzheimer disease risk.

**TRIAL REGISTRATION** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819

JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2020.0311  
Published online March 23, 2020.

**Author Affiliations:** Author affiliations are listed at the end of this article.

**Group Information:** The Medit-Ageing Research Group members appear at the end of the article.

**Corresponding Author:** Gaël Chételat, PhD, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité Mixte de Recherche-S U1237, GIP Cyceron, Blvd Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen, Cedex 5, France (chetelat@cyceron.fr).

© 2020 American Medical Association. All rights reserved.

E1

**S**leep-disordered breathing (SDB) is a respiratory disorder characterized by recurrent upper airway collapse during sleep, associated with intermittent hypoxia and sleep fragmentation.<sup>1,2</sup> It affects 30% to 80% of older adults who are cognitively unimpaired, depending on the SDB definition criteria.<sup>3,4</sup> Patients with a clinical diagnosis of Alzheimer disease (AD) are even more likely to suffer from SDB,<sup>5</sup> and untreated SDB is associated with cognitive decline and conversion to the Alzheimer clinical syndrome at a younger age.<sup>6-8</sup>

To clarify the mechanisms underlying the association between SDB and dementia risk, growing efforts have been deployed to better characterize the brain changes associated with SDB. Yet, previous studies have provided heterogeneous results, showing both SDB-associated decreases<sup>9-11</sup> and increases<sup>12,13</sup> in gray matter (GM) volume or cortical thickness in various brain areas including frontal, temporal, and parietal regions. Similarly, both decreased perfusion<sup>14-16</sup> and increased perfusion<sup>15,17</sup> have been reported in patients with SDB compared with control participants. Finally, SDB has been associated with increased amyloid and tau levels in the blood and cerebrospinal fluid, both cross sectionally and longitudinally.<sup>18-21</sup> However, cross-sectional positron emission tomography (PET) studies have reported inconsistent results, some showing greater amyloid burden in association with SDB,<sup>22,23</sup> while others do not report significant associations.<sup>21,24</sup> These discrepancies may be explained by the characteristics of patients with SDB (eg, recruited from sleep clinics vs from the community, differences in age and disease duration), the scoring criteria of respiratory events, sample sizes, and/or the lack of controls for possibly biasing covariates.

To our knowledge, no previous study has used a multimodal neuroimaging approach to highlight early brain changes associated with the presence of untreated SDB within a large sample of older participants who are cognitively unimpaired and are recruited from the community, with no or few sleep symptoms. Therefore, our main objective was to provide a comprehensive picture of structural, functional, and molecular brain changes associated with untreated SDB in aging, to provide substantial advances in the understanding of early brain mechanisms underlying the associations between SDB and AD. Secondary objectives aimed at identifying which aspect of SDB severity (ie, sleep fragmentation, hypoxia severity, or frequency of respiratory events) is most associated to brain changes. Lastly, we investigated the associations between SDB severity and/or SDB-associated brain changes and cognitive performance, self-reported cognitive and sleep difficulties, or symptoms of sleepiness.

## Methods

### Participants

We included 127 older adults who were cognitively unimpaired from the baseline visit of the Age-Well randomized clinical trial of the Medit-Ageing European Project<sup>25</sup> (flow diagram in Figure 1), sponsored by the French National Institute of Health and Medical Research (INSERM). Participants were recruited from the general population, older than 65 years, na-

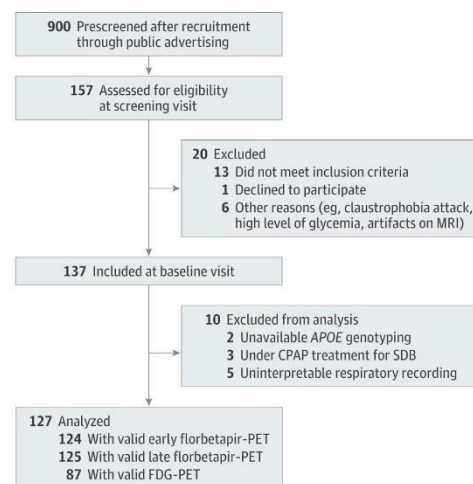
### Key Points

**Question** Which brain changes are associated with sleep-disordered breathing in aging?

**Findings** In this cross-sectional study of 127 community-dwelling older individuals who were cognitively unimpaired, the presence of sleep-disordered breathing was associated with greater amyloid burden, gray matter volume, metabolism, and perfusion in the posterior cingulate cortex and precuneus. There was no association with cognitive performance, self-reported cognitive or sleep difficulties, or excessive daytime sleepiness.

**Meaning** Sleep-disordered breathing-associated changes include amyloid deposition in brain regions typically involved in Alzheimer disease, which might explain why sleep-disordered breathing is associated with an increased risk for developing Alzheimer clinical syndrome at a younger age.

Figure 1. Flow Diagram of the Inclusion Process



APOE indicates apolipoprotein E; CPAP, continuous positive airway pressure; FDG, <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; SDB, sleep-disordered breathing.

tive French speakers, retired for at least 1 year, educated for at least 7 years, and able to perform within the normal range on standardized cognitive tests. The main exclusion criteria were safety concerns associated with magnetic resonance image (MRI) or PET scanning, evidence of a major neurological or psychiatric disorder (including alcohol or drug abuse), history of cerebrovascular disease, presence of a chronic disease or acute unstable illness, and current or recent medication usage that may interfere with cognitive functioning.

Participants meeting inclusion criteria performed a detailed cognitive assessment, a polysomnography, structural MRI, fluorine 18-labeled (<sup>18</sup>F) florbetapir PET and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET scans, and apolipoprotein E ε4 (APOE4) genotyping within a maximum period of 3 months. All participants gave their written informed consent prior to the examinations, and the Age-Well randomized clinical trial was

approved by the ethics committee (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III, Caen, France; trial registration number: EudraCT: 2016-002441-36; IDRCB: 2016-AO1767-44; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02977819).

### Cognitive and Behavioral Assessment

The detailed neuropsychological evaluation encompassed global cognitive functioning, processing speed, attention, working memory, executive functions, and episodic memory.<sup>25</sup> For each cognitive domain, a composite score was computed (eAppendix in the Supplement). In addition, self-reported cognitive difficulties were assessed using the Cognitive Difficulties Scale.<sup>26</sup> Moreover, self-reported sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index,<sup>27</sup> and excessive daytime sleepiness symptoms were measured using the Epworth Sleepiness Scale.<sup>28</sup>

### Neuroimaging Examinations

All participants underwent high-resolution T1-weighted anatomical imaging to measure GM volume and a florbetapir-PET scan with a 10-minute early acquisition that began immediately after the intravenous injection and reflected brain perfusion and a 10-minute late acquisition (beginning 50 minutes after injection) that reflected amyloid burden. A subset of participants ( $n = 87$ ) also underwent an FDG-PET scan to measure brain glucose metabolism. All participants were scanned at Cycleron Center (Caen, France) on the same MRI scanner (Philips Achieva 3.0T) and PET scanner (Discovery RX VCT 64 PET-CT; General Electric Healthcare). The detailed acquisition and preprocessing procedures<sup>25</sup> are available in the eAppendix in the Supplement. The PET analyses were performed on images corrected for partial volume effects (PVE) using the 3-compartmental voxelwise Müller-Gartner method.<sup>29</sup>

### SDB Characterization

Participants underwent polysomnography using a portable home device (Siesta; Compumedics). Acquisition parameters are described in the eAppendix in the Supplement. Sixty-eight percent of the participants (86 of 127 individuals) underwent 2 polysomnography recordings, including a habituation night, which was not included in the analyses. The remaining 39 participants only had 1 polysomnography recording. Recordings were visually scored in 30-second epochs following the recommended standard criteria of the American Academy of Sleep Medicine.<sup>1</sup> Sleep apnea was defined by a 90% or greater drop of nasal pressure for at least 10 seconds, whereas sleep hypopnea was characterized by a 30% or greater drop of nasal pressure for a minimum of 10 seconds, associated with an arousal or a 3% or greater oxygen desaturation.

Based on the apnea-hypopnea index (AHI) value (ie, the sum of apnea and hypopnea events per hour of sleep), participants were classified into 2 groups with a cutoff value of 15, independent of clinical symptoms, in accordance with the recommendations of the third edition of the International Classification of Sleep Disorders.<sup>30</sup> Thus, we obtained a group without SDB (AHI <15 events per hour;  $n = 31$ ) and a group with SDB (AHI  $\geq 15$  events per hour;  $n = 96$ ).<sup>6,20,31,32</sup> The subsample of

87 participants who also had an FDG-PET scan was composed of 69 participants with SDB and 18 participants without SDB, who did not differ from the main sample regarding the proportion of participants with vs without SDB ( $\chi^2_1 = 0.26$ ;  $P = .61$ ) or demographic, sleep, and cognitive variables (data not shown).

Lastly, to address secondary objectives, we computed 2 composite scores reflecting sleep fragmentation and hypoxia severity. This composite score approach, also used in a previous study,<sup>12</sup> was preferred to a single-item approach, to minimize the issue of multiple statistical testing. The sleep fragmentation composite score corresponded to the mean of the  $z$  scores of the respiratory arousal index, the number of shifts to non-rapid eye movement sleep stage 1 per hour, and the number of nocturnal awakenings per hour. The hypoxia composite score corresponded to the mean of the  $z$  scores of the oxygen desaturation index, the proportion of total sleep time with oxygen desaturation of 90% or less, and the minimal oxygen saturation.

### Statistical Analyses

#### Between-Group Differences

Between-group differences for demographical, behavioral, sleep, and cognitive variables were assessed using  $t$  tests for continuous variables and  $\chi^2$  statistics for categorical variables, with statistical significance set to  $P < .05$ . Voxelwise group differences in amyloid burden, GM volume, perfusion, and glucose metabolism were explored using analyses of covariance in SPM12 (Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology), controlling for age, sex, education, body mass index (BMI; calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared), sleep medication use, and APOE4 status. Voxelwise analyses were performed using MRI and PVE-corrected PET data and considered significant at a voxel-level threshold of  $P < .005$  and a cluster-level threshold of  $P < .05$ , corrected for familywise errors (FWE).

#### Stepwise Regression Analyses

As a second step, we aimed at further assessing which aspect of SDB severity (ie, the frequency of respiratory disturbances, associated sleep fragmentation, and/or hypoxia severity) was more specifically involved in the SDB-associated brain changes highlighted in the previous analysis. For this purpose, amyloid burden, GM volume, perfusion, and glucose metabolism signal values were extracted from the significant clusters obtained in the voxelwise group comparisons. Then, stepwise regression analyses were performed on the whole sample of participants, with 9 measures entered in the model as independent variables (ie, the AHI value, sleep fragmentation composite score, hypoxia composite score, age, sex, education, BMI, sleep medication use, and APOE4 status), while dependent variables were neuroimaging signal values, each modality being tested separately.

#### Partial Correlation Analyses

Finally, partial correlations were performed on the whole sample of participants to assess potential associations between (1) the

Table 1. Participant Characteristics and Between-Group Differences

Characteristic	Mean (SD)		P value for between-group differences <sup>a</sup>
	Without SDB (n = 31)	With SDB (n = 96)	
<b>Demographic</b>			
Age, y	69.19 (3.53)	69.00 (3.98)	.81
Female, No. (%)	24 (77.4)	56 (58.3)	.06
Education, y	13.45 (2.94)	12.90 (3.12)	.38
Geriatric Depression Scale score	1.55 (1.89)	1.21 (1.70)	.35
State-Trait Inventory form B total score	36.13 (7.35)	34.05 (6.88)	.15
BMI	24.77 (5.07)	26.73 (3.92)	.03
Current sleep medication use, No. (%) <sup>b</sup>	2 (6.45)	10 (10.42)	.51
Florbetapir standard uptake value ratio <sup>c</sup>	0.91 (0.13)	0.99 (0.23)	.07
Amyloid positive, %	10	25	.08
Carrying APOE4, No. (%)	9 (29.03)	26 (27.08)	.83
<b>Sleep</b>			
Pittsburgh Sleep Quality Index score	4.39 (2.67)	5.17 (3.16)	.22
Epworth Sleepiness Scale score	4.77 (3.04)	5.22 (3.45)	.52
Total sleep time, min	358.63 (59.13)	362.81 (67.62)	.76
Sleep efficiency, %	76.39 (10.24)	77.36 (9.89)	.64
Sleep onset latency, min	18.73 (12.41)	21.12 (12.49)	.35
Apnea-hypopnea index events, No. per h	9.63 (3.91)	30.54 (13.26)	<.001
Fragmentation composite score	-0.68 (0.41)	0.22 (0.81)	<.001
Respiratory arousals index, No. per h	7.15 (3.34)	25.28 (11.30)	<.001
Shifts to non-rapid eye movement sleep stage 1, No. per h	5.81 (2.08)	8.39 (3.53)	.001
Awakenings, No. per h	3.29 (1.12)	4.11 (1.72)	.02
Hypoxia composite score <sup>d</sup>	-0.44 (0.39)	0.15 (0.85)	<.001
Oxygen desaturation $\geq 3\%$ index, No. per h	5.50 (3.96)	16.50 (11.21)	<.001
Total sleep time with oxygen saturation $\leq 90\%$ , %	0.50 (1.08)	2.88 (9.69)	.18
Minimal oxygen saturation, %	88.27 (3.82)	85.89 (5.05)	.02
<b>Cognition scores</b>			
Mini-Mental State Examination	28.81 (1.08)	29.06 (1.04)	.24
Mattis Dementia Rating Scale	140.61 (2.89)	141.17 (2.64)	.32
Processing speed composite	0.05 (0.85)	-0.02 (0.70)	.66
Attention composite	-0.04 (0.66)	0.04 (0.63)	.58
Executive functioning composite	0.12 (0.70)	-0.04 (0.67)	.26
Working memory composite	0.04 (1.03)	-0.03 (0.85)	.72
Episodic memory composite	0.16 (0.81)	-0.05 (0.69)	.17
Cognitive Difficulties Scale	33.84 (14.27)	34.18 (15.59)	.91

Abbreviations: APOE, apolipoprotein E; BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); SDB, sleep-disordered breathing.

<sup>a</sup> Between-group differences were assessed using t tests for continuous variables and  $\chi^2$  statistics for categorical variables. Statistical significance was set to  $P < .05$ .

<sup>b</sup> Use of sleep medication on a regular basis ( $>1$ /week), excluding phytotherapy and homeopathy.

<sup>c</sup> Thirty control participants with valid florbetapir-positron emission tomography scan. The threshold for amyloid positivity was defined as more than 0.99 and corresponded to the 99.9th percentile of the neocortical standard uptake value ratio distribution among 45 healthy young individuals younger than 40 years.

<sup>d</sup> Thirty participants without SDB and 88 participants with SDB with valid oxygen saturation data.

3 measures of SDB severity and (2) SDB-associated brain changes with cognitive and behavioral variables. These analyses were controlled for age, sex, education, BMI, sleep medication use, and APOE4 status, and considered significant at a  $P < .05$  threshold, after applying a Bonferroni correction for multiple comparisons. Thus, the threshold for significance was set to  $P \leq (0.05/\text{number of comparisons})$ .

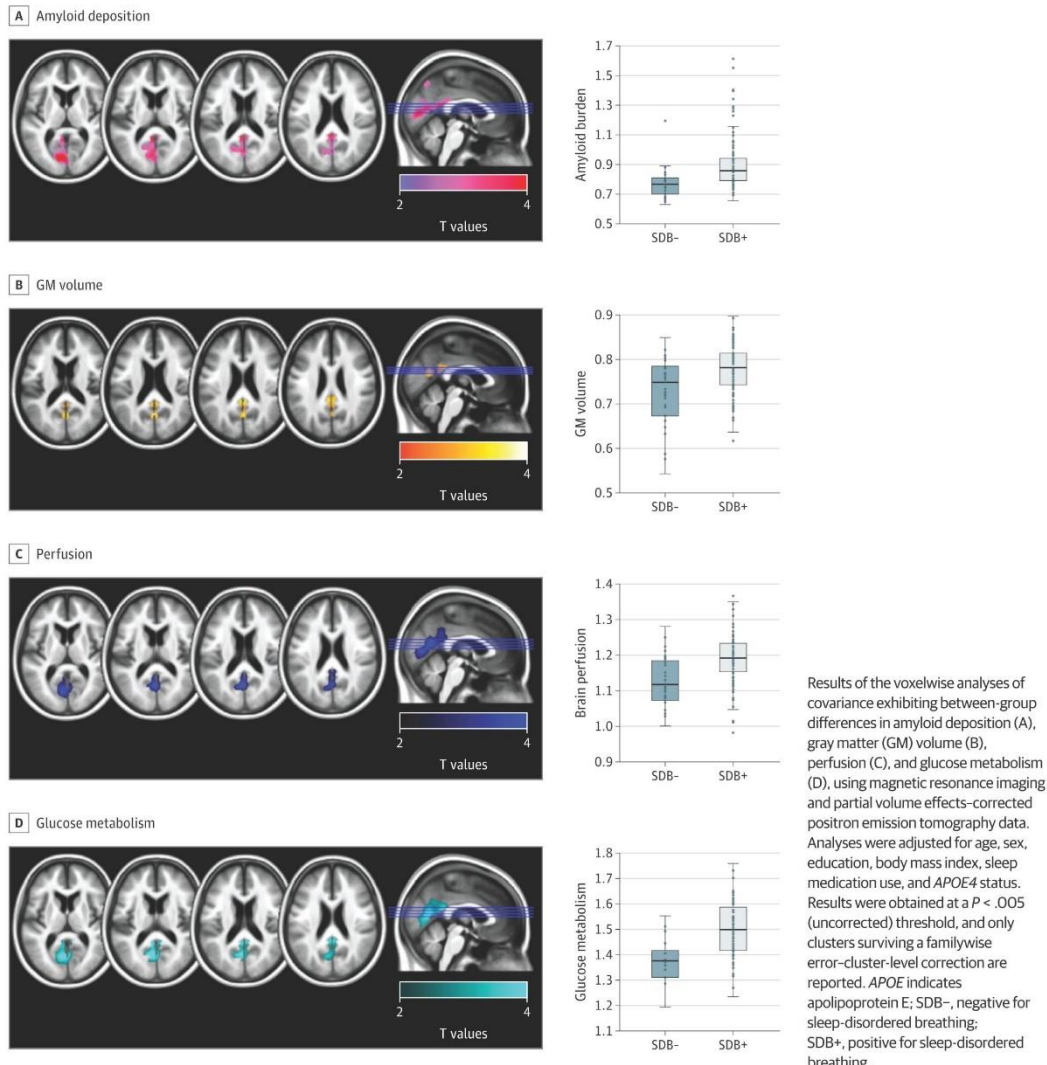
## Results

### Participants' Characteristics

Participants' characteristics, including demographical and behavioral variables, neuropsychological scores, and sleep parameters, as well as corresponding between-group differ-

ences, are provided in Table 1. Participants with vs without SDB did not differ in age, sex, education, depression and anxiety scores, current use of sleep medication, and the proportion of individuals carrying APOE4. As expected, participants with SDB had significantly higher BMI values ( $t_{125} = 2.25$ ; mean difference, 1.96 [95% CI, 0.23-3.69];  $P = .03$ ), AHI values ( $t_{125} = 8.64$ ; mean difference, 20.91 [95% CI, 16.12-25.70];  $P < .001$ ), levels of sleep fragmentation ( $t_{125} = 5.96$ ; mean difference, 0.90 [95% CI, 0.60-1.20];  $P < .001$ ), and hypoxia ( $t_{116} = 3.68$ ; mean difference, 0.59 [95% CI, 0.27-0.91];  $P < .001$ ). Interestingly, no between-group difference was observed for subjective sleep quality, daytime sleepiness symptoms, objectively measured total sleep time, sleep efficiency, and sleep onset latency on the polysomnography night. Moreover, cognitive performance

**Figure 2. Neuroimaging Pattern of the Significant Differences Between Participants With vs Without Sleep-Disordered Breathing in Amyloid Deposition, Gray Matter Volume, Perfusion, and Glucose Metabolism**



and self-reported cognitive difficulties were comparable between the 2 groups.

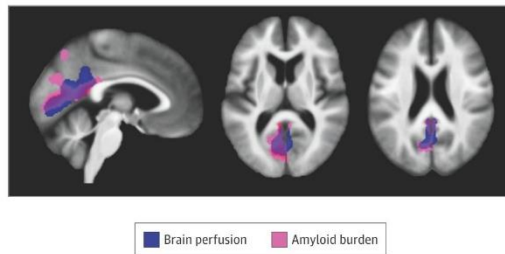
#### Brain Changes Associated With the Presence of SDB

Results of between-group comparisons for MRI and PVE-corrected PET data are presented in Figure 2. Cluster peak statistics and coordinates are detailed in eTable 1 in the Supplement.

Participants with SDB presented greater amyloid burden in the left precuneus, posterior cingulate, calcarine, and cuneus regions (Figure 2A;  $t_{117} = 4.51$ ; FWE-corrected  $P = .04$ ; Cohen  $d$ , 0.83), compared with participants without SDB. They

also showed greater GM volume in the precuneus and posterior cingulate cortex, bilaterally (Figure 2B;  $t_{119} = 4.12$ ; FWE-corrected  $P = .04$ ; Cohen  $d$ , 0.75), and greater perfusion in parietooccipital regions, including the precuneus, posterior cingulate, calcarine, and lingual areas (Figure 2C;  $t_{116} = 4.62$ ; FWE-corrected  $P = .001$ ; Cohen  $d$ , 0.86). Finally, participants with SDB presented greater glucose metabolism in the precuneus, posterior cingulate, and lingual areas, bilaterally (Figure 2D;  $t_{79} = 4.63$ ; FWE-corrected  $P = .001$ ; Cohen  $d$ , 1.04). Additionally, we compared brain changes between participants with moderate SDB (ie,  $15 \leq$  AHI values  $<30$ ) vs severe SDB (AHI values  $\geq 30$ ) and found no significant differences at the

**Figure 3.** Overlap of Sleep-Disordered Breathing-Associated Brain Changes Across Neuroimaging Modalities



Representation of the overlap between sleep-disordered breathing-associated patterns of greater perfusion (blue) and amyloid deposition (pink), obtained at a  $P < .005$  (uncorrected) threshold combined with a familywise error-cluster-level correction.

$P < .005$  level, combined with an FWE cluster-level correction (data not shown). This suggests that brain changes associated with SDB are detectable from the moderate stage and are not exacerbated in participants with severe SDB.

Interestingly, there was an overlap between brain changes observed in all 4 neuroimaging modalities over the posterior cingulate cortex, the precuneus, and the cuneus (Figure 3). Perfusion, metabolism, and GM volume signal values extracted from significant clusters showed strong intercorrelations (brain perfusion and glucose metabolism: Pearson  $r$ , 0.70 [95% CI, 0.58-0.80];  $P < .001$ ; brain perfusion and GM volume: Pearson  $r$ , 0.59 [95% CI, 0.46-0.69];  $P < .001$ ; metabolism and GM volume: Pearson  $r$ , 0.40 [95% CI, 0.21-0.56];  $P < .001$ ), and amyloid deposition was significantly correlated with GM volume (Pearson  $r$ , 0.21 [95% CI, 0.03-0.37];  $P = .02$ ) and perfusion (Pearson  $r$ , 0.34 [95% CI, 0.18-0.49];  $P < .001$ ; eTable 2 in the Supplement).

Lastly, for the sake of completeness, region of interest-based complementary analyses were performed. The signal was extracted from PVE-corrected and uncorrected FDG, early and late florbetapir PET images, in regions of interest from the Automated Anatomical Labeling Atlas<sup>33</sup> overlapping with the significant clusters obtained in the voxelwise analyses. The results are summarized in eTable 3 in the Supplement and are consistent overall with the findings from the voxelwise analyses. Only results obtained with PVE-uncorrected amyloid PET images were less significant, with between-group comparisons being significant for 3 regions of interest when using uncorrected PET images (right cuneus,  $F$ , 4.21;  $P = .04$ ; partial  $\eta^2$ , 0.04; left precuneus,  $F$ , 4.03;  $P = .05$ , partial  $\eta^2$ , 0.03; left lingual,  $F$ , 4.26;  $P = .04$ ; partial  $\eta^2$ , 0.04), compared with 9 regions of interest with corrected PET images (eTable 3 in the Supplement), which likely reflect the between-group differences in GM volume highlighted in the main analyses.

#### Links Between SDB-Associated Brain Changes and Measures of SDB Severity

Forward stepwise regressions were then performed to determine which aspect of SDB severity is the most closely associated with SDB-associated brain changes (Table 2). The factors

most strongly associated with amyloid burden were the hypoxia composite score, explaining 8% of the variance (unstandardized  $\beta$ , 0.06 [95% CI, 0.02-0.10];  $P = .002$ ), followed by *APOE4* status, explaining 4% of the variance (unstandardized  $\beta$ , 0.07 [95% CI, 0.001-0.14];  $P = .05$ ). No other variable entered the model. The AHI value was the only variable associated with GM volume, explaining 4% of the variance (unstandardized  $\beta$ , 0.01;  $P = .04$ ). No variable was significantly associated with brain perfusion or metabolism.

To ensure that these findings were not biased by a possible circularity issue, we replicated stepwise regression analyses with neuroimaging values that were independent from the previous between-group comparison. For this purpose, amyloid deposition was more globally measured through the global neocortical standardized uptake value ratio, and GM volume was extracted from the composite regions of interest of posterior regions of the Automated Anatomical Labeling Atlas described above (eTable 4 in the Supplement). Briefly, results were similar for amyloid burden, with hypoxia severity being the variable most strongly associated with the global neocortical amyloid standardized uptake value ratio (unstandardized  $\beta$ , 0.06 [95% CI, 0.01-0.11];  $P = .01$ ), followed by *APOE4* status (unstandardized  $\beta$ , 0.09 [95% CI, 0.01-0.17];  $P = .04$ ). Moreover, the AHI value remained the SDB-associated variable most strongly associated with GM volume, although it was preceded by the BMI, sex, and age.

#### Links With Cognition, Self-reported Cognitive Difficulties, and Sleep Difficulties

Lastly, we aimed at exploring the cognitive and behavioral correlates of SDB severity and associated brain changes. No association survived the Bonferroni correction for multiple comparisons (eTable 5 in the Supplement). Neither measures of SDB severity nor measures of SDB-associated brain changes were associated with cognitive performance, self-reported cognitive and sleep difficulties, or symptoms of sleepiness.

## Discussion

The main goal of the present study was to provide a comprehensive overview of brain changes associated with untreated SDB in community-dwelling older participants who had few self-reported sleep difficulties. Our results show that participants with SDB presented greater amyloid burden, GM volume, metabolism, and perfusion in parietooccipital regions, including the precuneus and posterior cingulate cortex. Interestingly, greater amyloid burden was robustly associated with the severity of hypoxia. Neither SDB severity nor SDB-associated brain changes were associated with cognitive performance, self-reported cognitive and sleep difficulties, and symptoms of sleepiness.

The association between SDB and greater amyloid deposition is in line with previous studies showing that SDB is associated with lower serum and cerebrospinal fluid amyloid levels.<sup>18,20</sup> Furthermore, these results characterize the regional pattern of amyloid deposition in individuals with SDB who are cognitively unimpaired, extending the findings of

**Table 2. Results of Forward Stepwise Regressions Showing the Variables Most Strongly Associated With SDB-Associated Brain Changes**

Factor	Unstandardized coefficient (95% CI)	Standardized coefficient	R <sup>2</sup>	P value
<b>Amyloid burden</b>				
Step 1				
Intercept	0.88 (0.85-0.91)	NA	NA	<.001
Hypoxia composite	0.06 (0.02-0.10)	0.28	0.08	.002
Step 2				
Intercept	0.86 (0.82-0.90)	NA	NA	<.001
Hypoxia composite	0.06 (0.02-0.10)	0.26	NA	.004
APOE4 status	0.07 (0.001-0.14)	0.18	0.11	.05
Full model	NA	NA	0.16	.02
<b>Gray matter volume</b>				
Step 1				
Intercept	0.77 (0.76-0.78)	NA	NA	<.001
Apnea-hypopnea index	0.01 (5.718 × 10 <sup>-4</sup> -0.02)	0.19	0.04	.04
Full model	NA	NA	0.11	.20

Abbreviations:  
APOE4, apolipoprotein E; NA, not applicable.

Yun and colleagues<sup>23</sup> to a larger sample of older individuals. The association between amyloid deposition and hypoxia severity is also consistent with animal studies, showing that hypoxia promotes the cleavage of the amyloid precursor protein by the  $\beta$ -secretase and  $\gamma$ -secretase, leading to increased  $\beta$ -amyloid levels.<sup>34-36</sup> Moreover, it may partly explain why this specific aspect of SDB, rather than the AHI value or sleep fragmentation, is significantly associated with cognitive decline and conversion to Alzheimer clinical syndrome in older adults.<sup>6,37</sup>

Interestingly, participants with SDB also presented greater GM volume, perfusion, and metabolism, in line with the findings of several other studies.<sup>12,15,17,38,39</sup> Nevertheless, other groups have also reported GM atrophy, hypoperfusion, and hypometabolism in participants with SDB.<sup>9-11,14,16</sup> Discrepancies across studies may be attributable, at least in part, to methodological differences, because most studies have been performed on smaller samples of young and middle-aged participants with severe SDB (AHI >30 events per hour). Alternatively, it is possible that studies including participants with less severe SDB (ie, from the moderate stage, corresponding to an AHI >15 events per hour) and few symptoms, as in the present study and in others,<sup>12,15</sup> may be more able to capture earlier brain changes associated with the presence of SDB.

Importantly, to the best of our knowledge, our results show in vivo for the first time that greater amyloid burden colocalizes with greater GM volume, perfusion, and metabolism in older participants with SDB who are cognitively unimpaired.<sup>38,40-42</sup> We believe that these overlapping patterns reinforce the likelihood of common underlying mechanisms. Indeed, it has been demonstrated that higher neuronal activity is associated with increased  $\beta$ -amyloid production.<sup>43-46</sup> In addition, several studies<sup>47</sup> have shown that neuroinflammatory processes play a central role in AD progression and are associated with higher levels of amyloid deposition. Thus, SDB-associated neuroinflammatory processes and associated neuronal hyperactivity are likely to promote amyloid deposition in the same area. Furthermore, greater GM volume, perfusion, and metabolism colocalizing

with amyloid deposition may precede the development of neuronal injury, such as hypometabolism and atrophy.<sup>48,49</sup> Alternatively, greater GM volume, perfusion, and metabolism could also reflect higher brain reserve,<sup>50</sup> helping to cope with amyloid pathology and maintain cognitive performance.

In our study, SDB-associated brain changes were not associated with cognitive performance, self-reported cognitive and sleep difficulties, or symptoms of excessive daytime sleepiness. We believe that this finding indicates that greater amyloid deposition, GM volume, perfusion, and metabolism may represent early and asymptomatic brain changes associated with SDB. Studies exploring the associations between SDB and cognitive performance using cross-sectional designs have provided mixed results,<sup>7,51-53</sup> but longitudinal studies showed that SDB is associated with conversion to Alzheimer clinical syndrome and cognitive decline over time.<sup>6-8</sup> Therefore, older adults with SDB may exhibit silent brain changes, including increased amyloid deposition, which may propagate with time and explain why they are more at risk of developing Alzheimer clinical syndrome. The main strengths of the present study are, first, the multimodal assessment of brain integrity, which allowed us to reveal the overlap of brain changes, and second, the detailed cognitive assessment, on a large sample of older individuals who are cognitively unimpaired.

#### Limitations

However, the cross-sectional design of the analyses does not allow for the assessment of the causal associations between SDB and brain changes. Longitudinal studies are needed to investigate whether these early SDB-associated brain changes will progress to neurodegeneration and cognitive deficits.

#### Conclusions

Taken together, community-dwelling older individuals with untreated SDB presented greater amyloid deposition, GM volume, perfusion, and metabolism mainly over the posterior



cingulate, cuneus, and precuneus areas, which are typically altered in AD. However, no association with cognitive performance, self-reported cognitive or sleep difficulties, or sleep-related symptoms was observed. Early neuroinflammatory and neuronal hyperactivity processes promoting amyloid deposi-

tion could represent the underlying mechanisms increasing the susceptibility to AD at an asymptomatic stage of SDB. Our findings highlight the need to treat sleep disorders in the older population, even in the absence of cognitive or behavioral manifestations.

## ARTICLE INFORMATION

**Accepted for Publication:** December 19, 2019.

**Published Online:** March 23, 2020.  
doi:10.1001/jamaneurol.2020.0311

**Author Affiliations:** Normandie Université, Université de Caen, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 1237 "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders," Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, GIP Cyceron, Caen, France (André, Rehel, Kuhn, Landeau, Moulinet, Touron, Le Du, Mézenge, Tomadesso, de Flores, Bejanin, Sherif, Arenaza-Urquijo, Poinsel, Vivien, Chételat); Normandie Université, Université de Caen, Paris Sciences & Lettres Université, École Pratique des Hautes Études, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 1077 "Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine," Centre Hospitalier Universitaire de Caen, GIP Cyceron, Caen, France (André, Rehel, Ourry, Abbas, de la Sayette, Rauchs); Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Service 3048, GIP Cyceron, Caen, France (Delcroix); Normandie Université, Université de Caen, EA 4650 "Signalisation, Électrophysiologie et Imagerie des Lésions d'Ischémie-Reperfusion Myocardique", GIP Cyceron, Caen, France (Manrique); Division of Psychiatry, University College London, London, United Kingdom (Marchant); Lyon Neuroscience Research Center, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité 1028, Centre National de la Recherche Scientifique Unité Mixte de Recherche 5292, Lyon University, Lyon, France (Lutz); Swiss Center for Affective Sciences, Department of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland (Klimecki); GIGA-Cyclotron Research Centre, In Vivo Imaging and Psychology and Cognitive Neuroscience Unit, Liège University, Liège, Belgium (Collette); Département de Recherche Clinique, Centre Hospitalier Universitaire de Caen-Normandie, Caen, France (Vivien); Unité d'Exploration et de Traitement des Troubles du Sommeil, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France (Bertran); Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France (de la Sayette).

**Author Contributions:** Drs Chételat and Rauchs had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Drs Chételat and Rauchs share equal contribution as co-last author. **Concept and design:** André, Marchant, Lutz, Klimecki, Collette, Poinsel, de la Sayette, Chételat, Rauchs. **Acquisition, analysis, or interpretation of data:** André, Rehel, Kuhn, Landeau, Moulinet, Touron, Ourry, Le Du, Mézenge, Tomadesso, de Flores, Bejanin, Sherif, Delcroix, Manrique, Abbas, Arenaza-Urquijo, Vivien, Bertran, Chételat, Rauchs. **Drafting of the manuscript:** André, Manrique, Vivien, Chételat, Rauchs. **Critical revision of the manuscript for important intellectual content:** André, Rehel, Kuhn, Landeau, Moulinet, Touron, Ourry, Le Du, Mézenge,

Tomadesso, de Flores, Bejanin, Sherif, Delcroix, Abbas, Marchant, Lutz, Klimecki, Collette, Arenaza-Urquijo, Poinsel, Vivien, Bertran, de la Sayette, Chételat, Rauchs.

**Statistical analysis:** André.

**Obtained funding:** André, Marchant, Lutz, Klimecki, Collette, Poinsel, de la Sayette, Chételat, Rauchs.

**Administrative, technical, or material support:**

Landeau, Le Du, Mézenge, de Flores, Sherif, Delcroix, Manrique, Abbas, Klimecki, Poinsel, Vivien, Bertran.

**Supervision:** Chételat, Rauchs.

**Other-Principal investigators:** de la Sayette, Chételat.

**Conflict of Interest Disclosures:** Dr Manrique reported grants from Agence Nationale de la Recherche outside the submitted work.

Dr Marchant reported grants from European Union Horizon 2020 during the conduct of the study.

Dr Chételat reported grants, personal fees, and nonfinancial support from Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale and grants from European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme (grant 667696) during the conduct of the study and grants and personal fees from Fondation Entrepreneurs MMA and Fondation Alzheimer and grants from MMA and Région Normandie outside the submitted work. No other disclosures were reported.

**Funding/Support:** The Age-Well randomized clinical trial is part of the Medit-Ageing project and is funded through the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grant 667696), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Région Normandie, and Fondation d'Entreprise MMA des Entrepreneurs du Futur. Dr André was funded by Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Région Normandie, and the Fonds Européen de Développement Régional. Complementary funding sources were obtained from the Fondation Ligue Européenne Contre la Maladie d'Alzheimer-Vaincre Alzheimer (grant 13732) and the Fondation Thérèse et René Planiol.

**Role of the Funder/Sponsor:** The funders and sponsor 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.

**The Medit-Ageing Research Group: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Caen, France:** Eider M. Arenaza-Urquijo, PhD, Florence Allais, Claire André, PhD, Julien Asselineau, PhD, Alexandre Bejanin, PhD, Maëlle Botton, MSc, Gaël Chételat, PhD, Anne Chocat, MD, Robin De Flores, PhD, Marion Delarue, MSc, Stéphanie Egret, MSc, Eglantine Ferrand Devouge, MD, Eric Frison, MD, Julie Gonneaud, PhD, Marc Heidmann, MSc, Thien (Titi) Huong Tran (Dolma), Agathe Joret Philippe, MSc, Elizabeth Kuhn, MSc, Gwendoline Le Du, MSc, Brigitte Landeau, MSc, Julie Lebahar, MSc, Valérie Lefranc, Antoine Lutz, PhD, Florence Mezenge, BA, Inès Moulinet, MSc,

Valentin Ourry, MSc, Géraldine Poinsel, PhD, Anne Quillard, MD, Géraldine Rauchs, PhD, Stéphane Rehel, MSc, Clémence Tomadesso, PhD, Edelweiss Touron, MSc, Denis Vivien, PhD, and Caitlin Ware, MSc; **University of Geneva, Geneva, Switzerland:** Sebastian Baez Lugo, MSc, Olga Klimecki, PhD, and Patrik Vuilleumier, MD; **University of Exeter, Exeter, United Kingdom:** Thorsten Barnhofer, PhD; **University of Liege, Liege, Belgium:** Fabienne Collette, PhD, Marine Manard, PhD, Eric Salmon, MD, PhD; **Centre Hospitalier Universitaire de Caen, Caen, France:** Vincent De La Sayette, MD, PhD, and Pascal Delamillieure, MD, PhD; **Independent meditation teachers, Caen, France:** Martine Batchelor, Axel Beaugonin, and Francis Gheysen, MD; **Uniklinik Köln, Cologne, Germany:** Frank Jessen, MD, PhD; **Hospices Civils de Lyon, Lyon, France:** Pierre Krolak-Salmon, MD, PhD; **University College London, United Kingdom:** Natalie Marchant, PhD; **Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Barcelona, Spain:** Jose-Luis Molinuevo, MD, PhD, and Raquel Sanchez, MD, PhD; **Université de Caen, Caen, France:** Corinne Schimmer, MSc; **Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Dresden, Germany:** Miranka Wirth, PhD.

**Additional Contributions:** The authors are grateful to Alison Mary, PhD, Sebastian Polvent, BA, Nicolas Oulhaj, MSc, Aurélie Cognet, BA, and Clarisse Gaubert, the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Franck Doidy, MSc, the Ecole Pratique des Hautes Etudes, and the Cyceron magnetic resonance imaging and positron emission tomography staff for their help with recruitment and data acquisition or administrative support, as well as Caitlin Ware, MSc, for editing the final draft. We acknowledge the members of the Medit-Ageing Research Group, Euclid team, the sponsor (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), and all the participants of the study for their contribution. These individuals were compensated for their contributions.

## REFERENCES

- Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med*. 2017;13(5):665-666. doi:10.5664/jcs.m.6576
- Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360(9328):237-245. doi:10.1016/S0140-6736(02)09464-3
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Messin S. Comparisons of home sleep recordings and polysomnograms in older adults with sleep disorders. *Sleep*. 1981;4(3):283-291. doi:10.1093/sleep/4.3.283
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002
- Emamian F, Khazaie H, Tahmasian M, et al. The association between obstructive sleep apnea and

- Alzheimer's disease: a meta-analysis perspective. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:78. doi:10.3389/fnagi.2016.00078
6. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011;306(6):613-619. doi:10.1001/jama.2011.1115
7. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1237-1245. doi:10.1001/jamaneurol.2017.2180
8. Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2015;84(19):1964-1971. doi:10.1212/WNL.0000000000001566
9. Huang X, Tang S, Lyu X, Yang C, Chen X. Structural and functional brain alterations in obstructive sleep apnea: a multimodal meta-analysis. *Sleep Med*. 2019;54:195-204. doi:10.1016/j.sleep.2018.09.025
10. Shi Y, Chen L, Chen T, et al. A meta-analysis of voxel-based brain morphometry studies in obstructive sleep apnea. *Sci Rep*. 2017;7(1):10095. doi:10.1038/s41598-017-09319-6
11. Tahmasian M, Rosenzweig I, Eickhoff SB, et al. Structural and functional neural adaptations in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:142-156. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.026
12. Baril A-A, Gagnon K, Brayet P, et al. Gray matter hypertrophy and thickening with obstructive sleep apnea in middle-aged and older adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(11):1509-1518. doi:10.1164/rccm.201606-1271OC
13. Rosenzweig I, Kempton MJ, Crum WR, et al. Hippocampal hypertrophy and sleep apnea: a role for the ischemic preconditioning? *PLoS One*. 2013;8(12):e83173. doi:10.1371/journal.pone.0083173
14. Innes CRH, Kelly PT, Hlavac M, Melzer TR, Jones RD. Decreased regional cerebral perfusion in moderate-severe obstructive sleep apnoea during wakefulness. *Sleep*. 2015;38(5):699-706. doi:10.5665/sleep.4658
15. Baril A-A, Gagnon K, Arbour C, et al. Regional cerebral blood flow during wakeful rest in older subjects with mild to severe obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(9):1439-1449. doi:10.5665/sleep.4986
16. Kim JS, Seo JH, Kang M-R, et al. Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2017;32:122-128. doi:10.1016/j.sleep.2016.03.010
17. Nie S, Peng D-C, Gong H-H, Li H-J, Chen L-T, Ye C-L. Resting cerebral blood flow alteration in severe obstructive sleep apnoea: an arterial spin labelling perfusion fMRI study. *Sleep Breath*. 2017;21(2):487-495. doi:10.1007/s11325-017-1474-9
18. Bu X-L, Liu Y-H, Wang Q-H, et al. Serum amyloid-beta levels are increased in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sci Rep*. 2015;5(1):13917. doi:10.1038/srep13917
19. Bubun OM, Pirraglia E, Andrade AG, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Obstructive sleep apnea and longitudinal Alzheimer's disease biomarker changes. *Sleep*. 2019;42(6):zsz048. doi:10.1093/sleep/zsz048
20. Liguori C, Mercuri NB, Izzi F, et al. Obstructive sleep apnea is associated with early but possibly modifiable Alzheimer's disease biomarkers changes. *Sleep*. 2017;40(5). doi:10.1093/sleep/zsx011
21. Sharma RA, Varga AW, Bubun OM, et al. Obstructive sleep apnea severity affects amyloid burden in cognitively normal elderly: a longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(7):933-943. doi:10.1164/rccm.201704-0704OC
22. Elias A, Cummins T, Tyrrell R, et al. Risk of Alzheimer's disease in obstructive sleep apnea syndrome: amyloid- $\beta$  and tau imaging. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(2):733-741. doi:10.3233/JAD-180640
23. Yun C-H, Lee H-Y, Lee SK, et al. Amyloid burden in obstructive sleep apnea. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(1):21-29. doi:10.3233/JAD-161047
24. Spira AP, Yager C, Brandt J, et al. Objectively measured sleep and  $\beta$ -amyloid burden in older adults: a pilot study. *SAGE Open Med*. 2014;2. doi:10.1177/2050312114546520
25. Poinsel G, Arenaza-Urquijo E, Collette F, et al; Medit-Ageing Research Group. The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European Project: effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:714-723. doi:10.1016/j.trci.2018.10.011
26. McNair DM, Kahn RJ, Crook T, Ferris S, Bartus R. *Assessment in Geriatric Psychopharmacology*. Mark Powley Associates; 1983.
27. Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540
29. Müller-Gärtner HW, Links JM, Prince JL, et al. Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(4):571-583. doi:10.1038/jcbfm.1992.81
30. Sateia MJ. International classification of sleep disorders—third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
31. Ju Y-E, Finn MB, Sutphen CL, et al. Obstructive sleep apnea decreases central nervous system-derived proteins in the cerebrospinal fluid. *Ann Neurol*. 2016;80(1):154-159. doi:10.1002/ana.24672
32. Osorio RS, Ayappa I, Mantua J, et al. Interaction between sleep-disordered breathing and apolipoprotein E genotype on cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in cognitively normal elderly individuals. *Neurobiol Aging*. 2014;35(6):1318-1324. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.030
33. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 2002;15(1):273-289. doi:10.1006/nimg.2001.0978
34. Sun X, He G, Qing H, et al. Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating *BACE1* gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(49):18727-18732. doi:10.1073/pnas.0606298103
35. Li L, Zhang X, Yang D, Luo G, Chen S, Le W. Hypoxia increases Abeta generation by altering beta- and gamma-cleavage of APP. *J Neurobiol Aging*. 2009;30(7):1091-1098. doi:10.1016/j.jneurobiolaging.2007.10.011
36. Shiota S, Takekawa H, Matsumoto S-E, et al. Chronic intermittent hypoxia/reoxygenation facilitate amyloid- $\beta$  generation in mice. *J Alzheimers Dis*. 2013;37(2):325-333. doi:10.3233/JAD-130419
37. Blackwell T, Yaffe K, Laffan A, et al; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Associations between sleep-disordered breathing, nocturnal hypoxemia, and subsequent cognitive decline in older community-dwelling men: the Osteoporotic Fractures in Men Sleep Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(3):453-461. doi:10.1111/jgs.13321
38. Rosenzweig I, Williams SCR, Morrell MJ. The impact of sleep and hypoxia on the brain: potential mechanisms for the effects of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(6):565-571. doi:10.1097/MCP.0000000000000099
39. Cross NE, Memarian N, Duffy SL, et al. Structural brain correlates of obstructive sleep apnoea in older adults at risk for dementia. *Eur Respir J*. 2018;52(1):1800740. doi:10.1183/13993003.00740-2018
40. Aviles-Reyes RX, Angelo MF, Villarreal A, Rios H, Lazarowski A, Ramos AJ. Intermittent hypoxia during sleep induces reactive gliosis and limited neuronal death in rats: implications for sleep apnea. *J Neurochem*. 2010;112(4):854-869. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06535.x
41. Li K, Zhang J, Qin Y, Wei Y-X. Association between serum homocysteine level and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7234528. doi:10.1155/2017/7234528
42. Daulatzai MA. Death by a thousand cuts in Alzheimer's disease: hypoxia—the prodrome. *Neurotox Res*. 2013;24(2):216-243. doi:10.1007/s12640-013-9379-2
43. Bero AW, Yan P, Roh JH, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- $\beta$  deposition. *Nat Neurosci*. 2011;14(6):750-756. doi:10.1038/nn.2801
44. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):676-682. doi:10.1073/pnas.98.2.676
45. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2009;29(6):1860-1873. doi:10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009
46. Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, et al. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- $\beta$  levels in vivo. *Neuron*. 2005;48(6):913-922. doi:10.1016/j.neuron.2005.10.028
47. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease.

*Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:575-590. doi:10.1016/j.trci.2018.06.014

48. Fortea J, Vilaplana E, Alcolea D, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid and phospho-tau biomarker interactions affecting brain structure in preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2014;76(2):223-230. doi:10.1002/ana.24186

49. Pegueroles J, Vilaplana E, Montal V, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal brain structural changes in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2017;13(5):499-509. doi:10.1016/j.jalz.2016.08.010

50. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al; Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2018;pii:S1552-5260(18)33491-5. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219

51. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2018;38:39-49. doi:10.1016/j.smrv.2017.03.005

52. Boland LL, Shahar E, Iber C, Knopman DS, Kuo TF, Nieto FJ; Sleep Heart Health Study (SHHS) Investigators. Measures of cognitive function in persons with varying degrees of sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *J Sleep Res*. 2002;11(3):265-272. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12220323>. doi:10.1046/j.1365-2869.2002.00308.x

53. Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, et al. Cognitive function and sleep related breathing disorders in a healthy elderly population: the SYNAPSE study. *Sleep*. 2010;33(4):515-521. doi:10.1093/sleep/33.4.515

## 2. Curriculum Vitae de la doctorante

### Elizabeth KUHN (MSc)

Nationalité française

[elizabethkuhn72@gmail.com](mailto:elizabethkuhn72@gmail.com) ; [kuhn@cyceron.fr](mailto:kuhn@cyceron.fr)



Elizabeth\_Kuhn3

[@Kuhn\\_Elizabeth7](https://twitter.com/Kuhn_Elizabeth7)

---

#### FORMATION UNIVERSITAIRE

---

##### DIPLOMES

- 2017-2021**      **Doctorat en Sciences de la Vie et de la Santé**  
Université de Caen Normandie ; Unité INSERM - UNICAEN - EFS U1237, Equipe C (Caen, France)  
*« Le déclin cognitif subjectif du patient (auto-rapporté) et de son proche (hétéro-rapporté) : liens avec le déclin cognitif objectif et les biomarqueurs de neuroimagerie selon le stade d'atteinte clinique de la maladie d'Alzheimer ».*  
Co-supervision : Dr Gaël CHETELAT & Pr Vincent de la Sayette
- 2015-2017**      **Master Sciences Biomédicales, Spécialité Neurosciences et Sciences des comportements, Parcours Neurosciences**  
Université de Caen-Normandie – Mention Bien  
  
***Stage de Recherche sur la plainte mnésique et la perte de conscience des troubles au cours de la maladie d'Alzheimer – étude multimodale (janvier-juin 2017).*** Inserm-UNICAEN-EFS U1237 (Caen, France) ; Supervision : Dr Gaël CHETELAT, Dr Audrey PERROTIN et Dr Clémence TOMADESSO.  
  
***Stage de Recherche sur la plainte mnésique et la perte de conscience des troubles au cours de la maladie d'Alzheimer – étude TEP-FDG (avril-mai 2016).*** Unité Inserm-EPHE-UNICAEN 1077 (Caen, France) ; Supervision : Dr Gaël CHETELAT, Dr Audrey PERROTIN et Dr Clémence TOMADESSO.
- 2012-2015**      **Licence Biologie, Biochimie, Terre et Environnement ; Parcours Biologie des Organismes**  
Université du Maine – Mention Bien

##### FORMATIONS COMPLEMENTAIRES

- 2019**              Formation Inserm aux "Notions fondamentales et traitement des petits échantillons" (28h) et "Logiciel R" (21h) (Caen, France)
- 2020-2021**      Formation Inserm d'anglais professionnel en cours individuels par téléphone ou visioconférence (15h –1to1 Progress)

## PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ET PUBLICATIONS

---

### ARTICLES SCIENTIFIQUES

#### 2021

- Kuhn E., Perrotin A., Touron E., Dautricourt S., Vanhoutte M., Vivien D., De La Sayette V., Chételat G., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Higher informant-reported subjective memory decline is specifically related to greater brain amyloid load in mild cognitive impairment patients. *En preparation*.
- Nosheny R.L., Aaronson A., Amariglio R., Aparecida Camargos Bicalho M., Dowling M., Maria Dozzi Brucki S., Ismail Z., Kasuga K., Kuhn E., Numbers K., Vito Moretti D., Pereiro A.X., Sanchez-Benavides G., Seltek A.F., Sikkes, S.A.M., Urwyler P., Van Hulle C., Zawaly K. The role of study partner-reported information in ADRD clinical research: current knowledge, gaps, and recommendations. *En preparation*.
- Touron E., Moulinet I., Kuhn E., Sherif S., Ourry V., Landeau B., Mézenge F., Vivien D., Klimecki O.M., Poisnel G., Marchant N.L., Chételat G., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and the Medit-Ageing Research Group. Depressive symptoms in cognitively unimpaired older adults are associated with lower structural and functional integrity in the frontolimbic network. *Soumis dans Molecular Psychiatry*.
- André C., Rehel S., Kuhn E., Touron E., Ourry V., Landeau B., Le Du G., Mézenge F., Segobin S., De La Sayette V., Vivien D., Chételat G., Rauchs G., and the Medit-Ageing Research Group. REM-sleep in ageing: links with neurodegeneration and amyloid deposition neuroimaging markers. *Soumis dans Nature Communications*.
- Dautricourt S., Gonneaud J., Landeau B., Calhoun V.D., De Florès R., Poisnel G., Bougacha S., Ourry V., Touron E., Kuhn E., Demintz-King H., Marchant N.L., Vivien D., De La Sayette V., Lutz A., Chételat G., for the Medit-Ageing Research Group. Dynamic functional connectivity patterns associated with Alzheimer's disease risk and protective factors, *En révisions dans Alzheimer and Dementia*.
- Chauveau L., Kuhn E., Palix C., Felisatti F., Ourry V., Naveau M., De La Sayette V., Chételat G., De Florès R. (2021). Medial temporal lobe subregional atrophy in aging and Alzheimer's disease: a longitudinal study, *Accepté le 13 Septembre 2021 dans Frontiers in Aging Neurosciences (doi: 10.3389/fnagi.2021.750154)*
- Kuhn E., Perrotin A., Tomadesso C., André C., Sherif S., Bejanin A., Touron E., Landeau B., Mézenge F., Vivien D., De La Sayette V., Chételat G., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2021). Subjective cognitive decline: opposite links to neurodegeneration across the Alzheimer's continuum, *Brain Communications (doi: 10.1093/braincomms/fcab199)*

#### 2020

- Garnier-Crussard A., Bougacha S., Wirth M., André C., Delarue M., Landeau B., Mézenge F., Kuhn E., Gonneaud J., Chocat A., Quillard A., Ferrand-Devouge E. De La Sayette V., Vivien D., Krolak-Salmon P., Chételat G. and the Medit-Ageing Research Group (2020). White matter hyperintensities across the adult lifespan: relation to age, A $\beta$  load and cognition, *Alzheimer's Research & Therapy (IF 6.98; doi : 10.1186/s13195-020-00669-4)*

## ANNEXES

- André C., Rehel S., Kuhn E., Landeau B., Moulinet I., Touron E., Ourry V., Le Du G., Mézenge F., Tomadesso C., De Flores R., Bejanin A., Sherif S., Delcroix N., Manrique A., Abbas A., Marchant N., Lutz A., Klimecki O., Colette F., Arenaza-Urquijo E.M., Poisnel G., Vivien D., Bertran F., De La Sayette V., Chételat G.\*, Rauchs G.\* for the Medit-Ageing Research Group (2020). Association of sleep-disordered breathing with Alzheimer's disease biomarkers in community-dwelling older adults, *JAMA Neurology* (IF 18.3; doi:10.1001/jamaneurol.2020.0311)

### 2019

- Kuhn E\*, Moulinet I\*, Perrotin A, La Joie R, Landeau B., Tomadesso C, Bejanin A., Sherif S., De La Sayette V., Desgranges B, Vivien D, Poisnel G, Chételat G (2019). Cross-sectional and longitudinal characterization of SCD patients recruited from the community versus from a memory clinic: subjective cognitive decline, psychoaffective factors, cognitive performances, and atrophy progression over time. *Alzheimer's Research & Therapy* (IF 6.116; doi: 10.1186/s13195-019-0514-z)

### *En tant que membre du Medit-Ageing Research Group*

### 2021

- Deza-Araujo Y.I., Baez-Lugo S., Vuilleumier P., Chocat A., Chételat G., Poisnel G., Klimecki O.M., Medit-Ageing Research Group (2021). Whole Blood Serotonin Levels in Healthy Elderly are Negatively Associated with the Functional Activity of Emotion-related Brain Regions, *Biological Psychology* (IF 3.25, doi: 10.1016/j.biopsycho.2021.108051)
- Ourry V., Gonneaud J., Landeau B., Moulinet I., Touron E., Dautricourt S., Le Du G., Mezenge F., André C., Bejanin A., Sherif S., Marchant N.L., Paly L., Poisnel G., Vivien D., Chocat A., Quillard A., Ferrand-Devouge E., De La Sayette V., Rauchs G., Arenaza-Urquijo E.M. Chételat G., Medit-Ageing Research Group (2021). Association of quality of life with structural, functional and molecular brain imaging in community-dwelling older adults, *Neuroimage* (IF 6.56, doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117819)

### 2018

- Poisnel G., Arezana-Urquijo E., Collette F., Klimecki O.M., Marchant N.L., Wirth M., De La Sayette V., Rauchs G., Salmon E., Vuilleumier P., Frison E., Maillard A., Vivien D., Lutz A., Chételat G., and Medit-Ageing Research Group (2018). The Age-Well randomized controlled trial of the Medit-Ageing European project: Effect of meditation or foreign language training on brain and mental health in older adults. *Alzheimer's & Dementia (NY)*, 4: 714–723 (IF 4.3; doi: 10.1016/j.trci.2018.10.011)
- Lutz A., Klimecki O.M., Collette F., Poisnel G., Arezana-Urquijo E., Marchant N.L., De La Sayette V., Rauchs G., Salmon E., Vuilleumier P., Frison E., Vivien D., Chételat G and Medit-Ageing Research Group (2018). The Age-Well observational study on expert meditators in the Medit-Ageing European project. *Alzheimer's & Dementia (NY)*, 4:756-764 (IF 4.3; doi: 10.1016/j.trci.2018.11.002)

## COMMUNICATIONS ORALES

### 2021

- **Scientific Session of the Subjective Cognitive Decline Professional Interest Area.** Higher informant-reported subjective memory decline is specifically related to greater brain amyloid load in mild cognitive impairment patients. Kuhn E., Perrotin A., Touron E., Dautricourt S., Vanhoutte M., Vivien D., De La Sayette V., Chételat G., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (22 Septembre, conférence virtuelle)

### 2020

- **Consortium meeting réunissant les différents membres du protocole Silver Santé Study.** Communication orale sous le format "Ma thèse en 180 secondes" lors du "Great Medit-Ageing Thesis Challenge" (13 Octobre, conférence virtuelle)
- **Alzheimer's Association International Conference – Scientific Session of the Subjective Cognitive Decline Professional Interest Area.** Distinct relationships of self-reported subjective memory decline to neurodegeneration across the Alzheimer's clinical continuum. Kuhn E., Perrotin A., Tomadesso C., André C., Sherif S., Bejanin A., Touron E., Landeau B., Mezenge F., De La Sayette V., Vivien D., Chételat G. (5 Août, conférence virtuelle) Abstract publié dans *Alzheimer's and Dementia* 16, e040780

### 2019

- **Consortium meeting réunissant les différents membres du protocole Silver Santé Study.** Communication orale « SCD and neuroimaging » (8 Novembre, Berlin, Allemagne)
- **22ème Journées de l'Ecole Doctorale Normande de Biologie Intégrative, Santé et Environnement.** Association of perceived memory decline with multimodal neuroimaging at different stages of Alzheimer's Disease. Kuhn E., De La Sayette V., Perrotin A., Tomadesso C., André C., Sherif S., Bejanin A., Moulinet I., Touron E., Landeau B., Mézenge F., Marchant N., Delarue M., Nicolas D., Abbas A., Manrique A., Eustache F., Vivien D., Chételat G., and the Medit-Ageing Research Group (21-22 Mars, Caen, France).

### 2018

- **14ème Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et Syndromes Apparentés.** Plainte mnésique de la personne âgée : lien avec la plainte de l'aidant, les performances cognitives et les facteurs psychoaffectifs. Kuhn E.\*, Moulinet I.\*, Perrotin A., La Joie R., Tomadesso C., Desgranges B., Vivien D., Poinsel G., Chételat G. (11-14 Juin, Lille, France).

## COMMUNICATIONS AFFICHEES EN CONGRES

### 2021

- **Alzheimer's Association International Conference.** Informant-reported subjective cognitive decline is specifically relevant in MCI patients: association with cognition, amyloid deposition and neurodegeneration. Kuhn E., Perrotin A., Touron E., Dautricourt S., Vanhoutte M., Vivien D., De La Sayette V., Chételat G., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

## 2020

- **Alzheimer's Association International Conference.** Distinct relationships of self-reported subjective memory decline to neurodegeneration across the Alzheimer's clinical continuum. Kuhn E., Perrotin A., Tomadesso C., André C., Sherif S., Bejanin A., Tournon E., Landeau B., Mézenge F., De La Sayette V., Vivien D., Chételat G. (27-30 Juillet, conférence virtuelle). Abstract publié dans *Alzheimer's and Dementia* 16, e040780

## 2019

- **Alzheimer's Association International Conference.** P4-295: Association of perceived memory decline with multimodal neuroimaging at different stages of Alzheimer's Disease. Kuhn E., De La Sayette V., Perrotin A., Tomadesso C., André C., Sherif S., Bejanin A., Moulinet I., Tournon E., Landeau B., Mézenge F., Marchant N., Delarue M., Nicolas D., Abbas A., Manrique A., Eustache F., Vivien D., Chételat G., and the Medit-Ageing Research Group. (15-18 Juillet, Los Angeles, USA). Abstract publié dans *Alzheimer's and Dementia* 15(7):P1401-1402
- **Alzheimer's Association International Conference.** IC-P-125: Impact of the recruitment setting on the characteristics of patients with Subjective Cognitive Decline. Moulinet I.\*, Kuhn E.\*, Perrotin A., La Joie R., Landeau B., Tomadesso C., Bejanin A., Sherif S., De La Sayette V., Desgranges B., Vivien D., Poinsel G., Chételat G. (15-18 Juillet, Los Angeles, USA). Abstract publié dans *Alzheimer's and Dementia* 15(7):P103-P104

*En tant que co-auteur*

## 2021

- **Alzheimer's Association International Conference.** Medial temporal lobe subregional atrophy in ageing and Alzheimer's disease: a longitudinal study. Chauveau L., Kuhn E., De La Sayette V., Chételat G., De Flores R.
- **Alzheimer's Association International Conference.** Amyloid and APOE status interact with age on medial temporal lobe volumes in cognitively unimpaired elderly. De Flores R., Demeilliez-Servouin S., Kuhn E., Chauveau L., Landeau B., Delcroix N., Gonneaud J., Chételat G.
- **Alzheimer's Association International Conference.** Depressive symptoms in cognitively unimpaired elderly are associated with decreased structural and functional integrity in the limbic network. Tournon E.#, Moulinet I., Kuhn E., Sherif S., Ourry V., Landeau B., Mézenge F., Vivien D., Klimecki OM., Poinsel G., Marchant NL, Chételat G., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and the Medit-Ageing Research Group (# orateur)
- **Alzheimer's Association International Conference.** Sleep apnea is associated with entorhinal cortex and hippocampal atrophy in asymptomatic amyloid-positive older adults. André C., De Flores R., Kuhn E., Réhel S., Landeau B., Mézenge F., De La Sayette V., Chételat G.\*, Rauchs G.\*, and the Medit-Ageing Research Group.
- **Alzheimer's Association International Conference.** Subclinical but high level of glycemia and platelet activity are associated with decreased structural and functional integrity in Alzheimer's disease-sensitive brain regions. Palix C., Felisatti F., Kuhn E., Mézenge F., Landeau B., Gonneaud J., Quillard A., Chocat A., De La Sayette V., Vivien D., Martinaud O., Chételat G., Poinsel G.



## ANNEXES

- **Alzheimer's Association International Conference.** Effect of cognitive reserve and amyloid deposition on sleep-dependent cognition in older adults. Ourry V., Rehel S., André C., Gonneaud J., Moulinet I., Kuhn E., Touron E., Landeau E., Mézenge F., Paly Léo, Delarue M., De la Sayette V., Chételat G., Rauchs G., and the Medit-Ageing Research Group
- **Alzheimer's Association International Conference.** Dynamic functional connectivity patterns associated with Alzheimer's disease risk and protective factors. Dautricourt S., Landeau B., Calhoun VD, Gonneaud J., Ourry V., Touron E., Kuhn E., Demintz-King H., Nathalie Marchant NL, Lutz A., De la Sayette V., Chételat G., for the Medit-Ageing Research Group

### 2020

- **25<sup>ème</sup> édition European Sleep Research Society.** Associations between NREM and REM sleep EEG spectral power, amyloid burden, grey matter volume and perfusion in ageing. André C, Réhel S, Kuhn E., Touron E, Mézenge F, Segobin S, Bertran F, de La Sayette V, Vivien D, Chételat G\*, Rauchs G\*, and the Medit-Ageing Research Group. (22-24 Septembre, virtual conference). Abstract publié dans *Journal of Sleep Research*, 29:P70-71.
- **Alzheimer's Association International Conference.** Multimodal neuroimaging correlates of NREM and REM sleep EEG spectral power in aging. André C., Rehel S., Kuhn E., Touron E., Mézenge F., De La Sayette V., Vivien D., Chételat G.\*, Rauchs G.\*#. (27-30 Juillet, conférence virtuelle) Abstract publié dans *Alzheimer's and Dementia* 16, e044716 (# orateur)
- **Alzheimer's Association International Conference.** White matter hyperintensities across the adult lifespan: links with age, amyloid load and cognition. Garnier-Crussard A., Bougacha S., Wirth M., André C., Delarue M., Landeau B., Mézenge F., Kuhn E., Gonneaud J., Chocat A., Quillard A., Ferrand-Devouge E. De La Sayette V., Vivien D., Krolak-Salmon P., Chételat G. (27-30 Juillet, conférence virtuelle) Abstract publié dans *Alzheimer's and Dementia* 16: e045449

### 2019

- **Alzheimer's Association International Conference.** P3-415: Reduction of Hippocampal Subfield Volumes in Older Adults with Subjective Cognitive Decline. Schwarz C., Benson G., Horn N., Kuhn E., Chételat G., Wirth M., Flöel A.. (15-18 Juillet, Los Angeles, USA). Abstract publié dans *Alzheimer's and Dementia* 15(7):P1114-1115
- **Alzheimer's Imaging Consortium preconference.** IC-P-114: Obstructive sleep apnea severity and brain integrity in ageing: a multimodal neuroimaging study. André C., Rehel S., Kuhn E., Landeau B., De Flores R., Delcroix N., Vivien D., Chételat G.\*, Rauchs G.\*#, and the Medit-Ageing Research Group. (12-13 Juillet, Los Angeles, USA). Abstract publié dans *Alzheimer's and Dementia* 15(7):P97 (# orateur)
- **9<sup>ème</sup> édition Le Congrès du Sommeil.** Impact des apnées du sommeil sur l'intégrité cérébrale et cognitive chez le sujet âgé: étude en imagerie multimodale. André C., Rehel S., Kuhn E., Landeau B., Moulinet I., Mézenge F., Bertran F., De La Sayette V., Chételat G.\*, Rauchs G.\*# (2019). (21-23 Novembre, Marseille, France). Abstract publié dans *Médecine du Sommeil* 17(1):P20

## ANNEXES

2017

- **9<sup>ème</sup> édition Le Congrès du Sommeil.** Impact de la durée de sommeil lent profond sur la charge amyloïde, la structure et la perfusion cérébrale au cours du vieillissement. André C., Mary A., Rehel S., Tomadesso C., Kuhn E., Moulinet I., Mézenge F., Bertran F., Chételat G.\*, Rauchs G.\* (23-25 Novembre, Marseille, France). *Abstract publié dans Médecine du Sommeil* 15(1):P44

### PRIX ET FINANCEMENTS OBTENUS

---

- 11/2019**      **Bourse de voyage obtenue pour le Consortium Meeting à Berlin :** Appel à subvention de l'Ecole Doctorale Normande, Biologie Intégrative, Santé, Environnement (EdNBISE) (350€)
- 06/2018**      **Prix de la meilleure communication orale** catégorie « Recherche Clinique », Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et Syndromes apparentés (RFMASA 2018 – Lille, France) (500€)
- 2017-2020**    **Bourse de thèse :** Allocations de recherche du Ministère de l'Education et de la Recherche (100 k€)

### RAYONNEMENT ET RESPONSABILITES COLLECTIVES

---

- Depuis 2021**    **Reviewer** pour le journal « Frontiers in Aging Neurosciences »
- Depuis 2020**    **Reviewer** pour le journal « Journal of Alzheimer's Disease »
- Depuis 2020**    **Co-leader junior/senior** avec le Dr Rachel Buckley du groupe de travail international *SCD PIA A&T project*
- Depuis 2019**    Membre de **groupes de travail internationaux** sur le Subjective Cognitive Decline ; *SCD PIA A&T project* dirigé par le Dr Rachel Buckley, ainsi que *Dyadic Patterns of Subjective Report of the SCD PIA* dirigé par le Dr Rachel Nosheny
- 2019-2020**      Représentant étudiant du **comité exécutif** de l'International Society to Advance Alzheimer's Research Subjective Cognitive Decline PIA (ISTAART SCD PIA)
- Depuis 2018**    Membre du **Medit-ageing Research group** et le **Medit-ageing student and postdoc group** ; partage des travaux et expériences des étudiants de 3<sup>ème</sup> cycle de l'étude européenne Silver Santé Study
- Depuis 2018**    **Organisation de séminaires avec présentation d'invités extérieurs** dans l'équipe du Dr Chételat (INSERM U1237)

## ACTIVITES D'ENCADREMENT ET DE VULGARISATION SCIENTIFIQUE

---

- **Co-encadrement de stages de recherche** sur les thèmes du lobe temporal médian, du déclin cognitif subjectif, et/ou des symptômes dépressifs infracliniques :
  - 5 étudiants de niveau Master 1 Recherche en neuropsychologie et neurosciences
  - 2 étudiants niveau Master 2 recherche en neuropsychologie et neurosciences
- **Présentation régulière de travaux et protocoles de recherche** (IMAP+, Silver Santé Study) à des étudiants en stages d'observation dans le laboratoire (<10 étudiants niveau licence, master, ou orthophonie) - Université de Caen Normandie
- Participation à la **Fête de la Science** – conception et animation du stand de l'Unité Inserm-UNICAEN-EFS U1237 - éditions 2017 à 2020
- Participation au **Festival de l'Excellence Normande (FENO)** – animation du stand du GIP Cyceron – édition 2019

## COMPETENCES

---

### GESTION DE PROJET

- **Implication dans le protocole SilverSantéStudy** (Medit-Ageing, projet H2020), étude Age-Well : Participation aux conférences grand public dans le cadre du recrutement des sujets – accueil du public, réponse aux questions générales sur le protocole ; Pre-screening des participants ; Prise en charge des volontaires sains (n=20) et d'experts méditants (n=3) (planification logistique, accueil et accompagnement lors des examens).
- **Rédaction de demandes de financement**

### COMPETENCES SCIENTIFIQUES/TECHNIQUES

- **Neuroimagerie:** IRM structural et TEP (prétraitement et analyses avec SPM12); Séquences IRM haute-résolution de l'hippocampe et segmentation automatique - logiciel Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields (ASHS ; Contrôle qualité des données brutes et des segmentations des sous-régions du lobe temporal)
- **Statistiques :** Analyses avec les logiciels Statistica, Rstudio, SPM

**LANGUES :** Français (langue maternelle), Anglais (courant – lu, parlé, écrit)



**Titre : Le déclin cognitif subjectif du patient (auto-rapporté) et de son proche (hétéro-rapporté) : liens avec le déclin cognitif objectif et les biomarqueurs de neuroimagerie selon le stade d'atteinte clinique de la maladie d'Alzheimer**

**Résumé :** Le déclin cognitif subjectif (DCS) rapporté par une personne (auto-rapporté) ou son proche (hétéro-rapporté) fait l'objet d'un intérêt croissant dans le cadre de la maladie d'Alzheimer (MA). Le double objectif de cette thèse était de contribuer à une meilleure compréhension des corrélats cognitifs et cérébraux des deux mesures de DCS dans l'ensemble du continuum clinique de la MA, et de déterminer l'impact du type de recrutement chez les patients SCD (pour *Subjective Cognitive Decline*). Nos résultats indiquent que l'augmentation du DCS auto-rapporté chez les patients SCD est associée à une plus forte neurodégénérescence. De plus, un plus haut niveau de DCS hétéro-rapporté chez ces patients est associé à une diminution des performances cognitives et prédit l'augmentation des dépôts amyloïdes corticaux dans les deux ans. Les patients SCD recrutés en consultation mémoire semblent plus vulnérables à la pathologie. Chez les patients MCI (pour *Mild Cognitive Impairment*) et déments (ou les patients avec un MMSE<27), nous montrons une inversion de la relation existant entre le DCS auto-rapporté et la neurodégénérescence. De plus, au stade MCI uniquement, le DCS hétéro-rapporté est fortement corrélé aux dépôts amyloïdes corticaux, à la neurodégénérescence dans les régions sensibles à la MA et aux déficits cognitifs objectifs. Ces résultats supportent la nécessité de prendre en compte les deux mesures de DCS chez les personnes âgées sans déficits objectifs, dans l'espoir d'établir des recommandations ciblées et de prévenir le déclin cognitif objectif. A l'inverse, une anosognosie peut apparaître dès le stade MCI. A ce stade, il semble particulièrement pertinent de prendre en compte la mesure de DCS hétéro-rapporté qui pourrait permettre d'enrichir les essais cliniques avec des patients se situant dans le continuum biologique de la MA.

**Mots clés :** Déclin cognitif subjectif, Anosognosie, Maladie d'Alzheimer, Neuroimagerie, Cognition, Amyloïde, Imagerie par Résonance Magnétique, Tomographie par Emission de Positons

---

**Title : The self- and informant-reported subjective cognitive decline: links with the objective cognitive decline and neuroimaging biomarkers across the Alzheimer's disease clinical continuum**

**Abstract :** The self- or informant-reported subjective cognitive decline (SCD) is a topic of interest in Alzheimer's disease (AD). The main aim of this thesis was to (1) contribute to a better understanding of the cognitive and brain correlates of both SCD measures across the AD clinical continuum, and (2) determine the impact of recruitment setting in Subjective Cognitive Decline (SCD) patients. Our results indicate an association between higher self-reported SCD and higher neurodegeneration in SCD patients, and an association between higher informant-reported SCD and lower cognitive performances or increased amyloid deposition over 2-year follow-up in this group. Moreover, our results indicate that SCD patients from memory clinics seem at higher risk of developing AD. In Mild Cognitive Impairment (MCI) and demented patients, and especially in patients with MMSE<27, our results indicated a switch in the relationships between self-reported SCD and neurodegeneration. Furthermore, we found a strong association between the informant-reported SCD and amyloid deposition specifically in MCI patients, where it was also associated with increased AD-like neurodegeneration and decreased episodic memory performances. Those findings demonstrate the relevance of considering both SCD measures in cognitively unimpaired elderly for targeted recommendations and to prevent objective cognitive decline. Conversely, anosognosia can appear as early as the MCI stage, where the informant-reported SCD seems particularly relevant as it could allow to enrich clinical trials with MCI due-to-AD.

**Keywords:** Subjective Cognitive Decline, Anosognosia, Alzheimer's Disease, Neuroimaging, Cognition, Amyloid, Magnetic Resonance Imaging, Positron Emission Tomography

---

**Discipline :** Science de la vie et de la Santé

---

**Laboratoire :** Unité INSERM UMR-S U1237 PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @Caen-Normandie, GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 5229, 14074 Caen Cedex, France.