

# Projet : Exploration des bases neurales de l'anosodiaphorie au cours de la maladie d'Alzheimer

PI: Dr Stéphane Epelbaum

## Contexte de la recherche

Au cours du processus de diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA), les membres de la famille peuvent servir de source d'information collatérale pour les professionnels, aidant à détecter le déclin cognitif chez le sujet, puisqu'ils fournissent généralement une histoire longitudinale précise.

Une attention croissante est actuellement concentrée sur le rôle d'un partenaire d'étude dans la confirmation ou l'infirmité des plaintes du sujet concernant son présumé déclin cognitif. Une étude longitudinale<sup>1</sup> a révélé que les plaintes cognitives étaient associées à un risque deux fois plus élevé de progression vers un état de déficience cognitive (y compris la démence) quand corroborées par un informateur.

La divergence entre le sujet et l'informateur dans l'évaluation des capacités du sujet peut servir d'indicateur de sa capacité d'introspection et de sa conscience de ses difficultés. Les patients atteints de la MA subissent généralement une dégradation progressive de leur conscience de soi<sup>2</sup>. L'incapacité de reconnaître les troubles cognitifs, comportementaux et fonctionnels, et d'apprécier adéquatement leur gravité, a été appelée «anosognosie» ou «anosodiaphorie». Dans les premiers stades de la MA, le patient pourrait déjà avoir une mineure conscience de la maladie<sup>3</sup>, ce qui explique pourquoi c'est souvent le soignant qui persuade le sujet de consulter un médecin.

Dans un article récent<sup>4</sup>, nous avons étudié une cohorte de 318 sujets âgés avec une plainte de mémoire (INSIGHT-PreAD cohorte<sup>5</sup>). Un accompagnant pour chaque sujet a également participé à l'étude.

Premièrement, nous avons trouvé qu'aucune mesure subjective du déclin cognitif n'était corrélée avec les biomarqueurs de la MA (charge amyloïde cérébrale, volume de l'hippocampe, métabolisme cérébral et génotype APOE), démontrant que le fait d'auto déclarer un certain degré de difficulté n'est pas un symptôme spécifique de la MA préclinique, et que la probabilité de progression vers un état de démence n'augmente pas en fonction de l'intensité des plaintes<sup>6</sup>.

Deuxièmement, le sujet et l'informateur ont tous deux effectué le même test qui évalue le fonctionnement cognitif du sujet (HABC-M<sup>7,8</sup>), et nous avons utilisé la différence entre les deux scores comme un indice de conscience du déclin cognitif (ACDI). Nous avons ensuite défini deux groupes de participants: les individus ayant une connaissance de leurs difficultés cognitives faible versus élevée (la méthode de tri est représentée par la Figure 1). Il est intéressant de noter que les sujets ayant une conscience faible ont montré en moyenne plus d'amyloïde dans le cerveau que ceux ayant une conscience élevée, et un métabolisme du glucose inférieur dans plusieurs régions (Figure 2). Étant donné le consensus à considérer la charge amyloïde cérébrale et l'hypométabolisme cérébral comme marqueurs de la MA, nous avons proposé que les sujets moins conscients des troubles cognitifs qu'ils rencontrent (ceux qui se plaignent moins que leurs informateurs) sont plus à risque de progresser vers la MA clinique (Figure 3).

## Objectifs du projet

### (i) de reproduire et d'étendre nos résultats précédents

Dans la cohorte INSIGHT-PreAD, nous effectuerons des analyses supplémentaires pour mieux caractériser les deux groupes.

1. Nous testerons les différences entre les groupes dans la connectivité fonctionnelle (IRMf).

*Dans d'autres études précédentes, la manque de conscience était corrélée négativement à l'activité métabolique dans la jonction temporo-pariétale<sup>9,10</sup> et du lobe pariétal inférieur<sup>11</sup>.*

2. Nous analyserons les résultats de l'EEG.

*À ce jour, très peu d'études ont utilisé des mesures neurophysiologiques telles que l'EEG pour fournir un aperçu des corrélats neuronaux du manque de conscience des déficits cognitifs.*

3. Nous comparerons les deux groupes dans l'intégrité du faisceau unciné.

*En raison de sa connectivité, on peut s'attendre à ce qu'il joue un rôle dans la conscience de soi.*

En outre, l'étude décrite<sup>4</sup> sera répliquée dans d'autres grandes cohortes de sujets âgés avec ou sans déficience cognitive (ADNI, Memento, Constances). Les individus ayant une conscience élevée et faible seront comparés en termes de mesures génétiques, d'imagerie, physiologiques, cognitives et psycho-comportementales. En changeant la population et en incluant les sujets dans les stades précliniques et cliniques de la maladie, nous testerons si nos résultats seront confirmés comme valides et généralisables.

#### (ii) de mieux comprendre comment l'indice de conscience évolue au cours de la progression de la maladie

Dans toutes les cohortes, des données de suivi sont disponibles. Les différences intra-sujet dans le niveau de conscience seront examinées en comparant différents moments. De plus, des corrélations seront effectuées entre le niveau de conscience au départ et les mesures d'imagerie et cognitives à 36 mois.

Nous utiliserons également les données de la cohorte ADNI pour construire des modèles numériques qui reproduisent le déclin cognitif, la progression de l'atrophie et de l'hypométabolisme cérébral<sup>12-16</sup>. Une telle analyse positionnera la perte progressive de conscience dans la séquence des événements vécus au cours de la maladie, confirmant ainsi son rôle potentiel pour un diagnostic précoce plus fiable (Figures 4 et 5).

#### (iii) d'utiliser cette compréhension pour permettre un diagnostic plus précoce et précis

Pour répondre au besoin d'un outil adéquat pour mesurer la conscience des troubles cognitifs dans un contexte clinique, nous développerons un nouveau test complet et psychométriquement robuste. Ce test sera administré aux participants à l'étude INSIGHT-PreAD et à leurs partenaires d'étude pendant les visites de suivi en cours. Ainsi, l'association avec des biomarqueurs de la MA (par exemple, TEP amyloïde) sera examinée pour s'assurer que le test est valide.

En parallèle, nous allons utiliser les modèles numériques pour (i) prédire la valeur future des évaluations cognitives et de l'indice de conscience, (ii) définir un score de risque personnel. Cette validation sera effectuée d'abord de manière rétrospective dans ADNI, puis prospectivement dans l'étude en cours INSIGHT-PreAD.

### **Résultats attendus**

Approfondir l'étude du manque de conscience cognitive comme indicateur de la MA peut aider à diagnostiquer les patients plus tôt, à mieux suivre la progression de la maladie, et optimiser la stratégie de recrutement dans les essais cliniques.

## Images

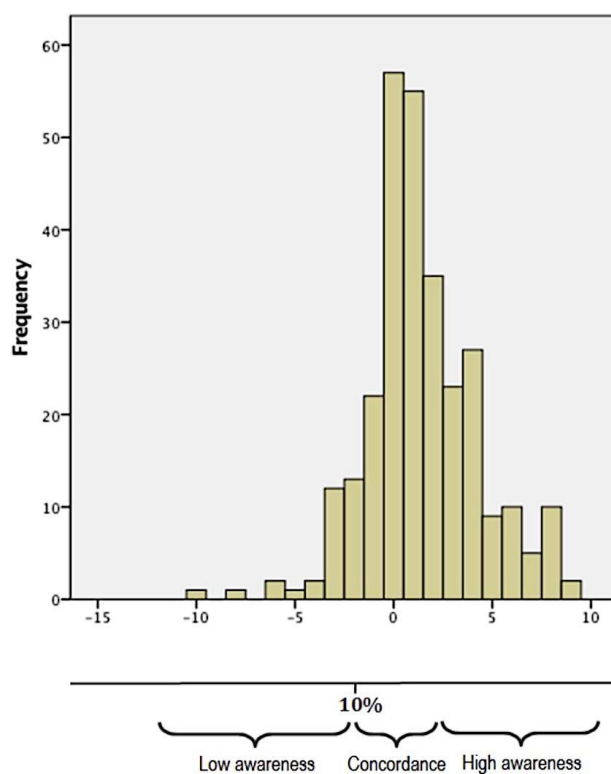


Figure 1. Répartition percentile de l'ACDI et méthode d'attribution des sujets aux groupes.

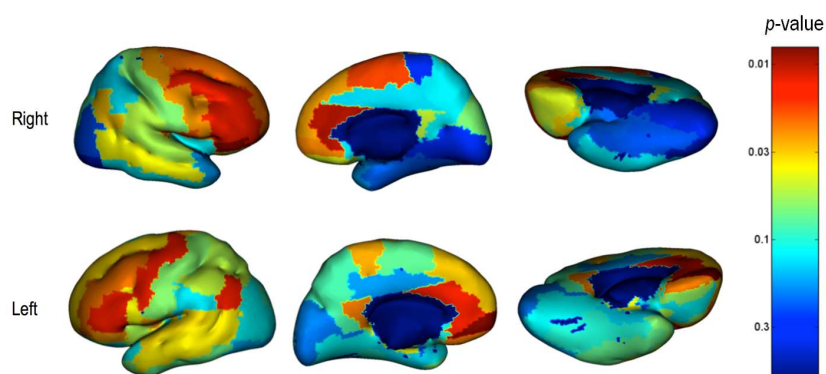


Figure 2. Différence dans le métabolisme du glucose cérébral évalué par TEP-FDG entre les sujets ayant une conscience élevée et faible des troubles.

Les couleurs plus chaudes (du jaune au rouge) indiquent un hypométabolisme significatif chez les sujets ayant une conscience faible des troubles.

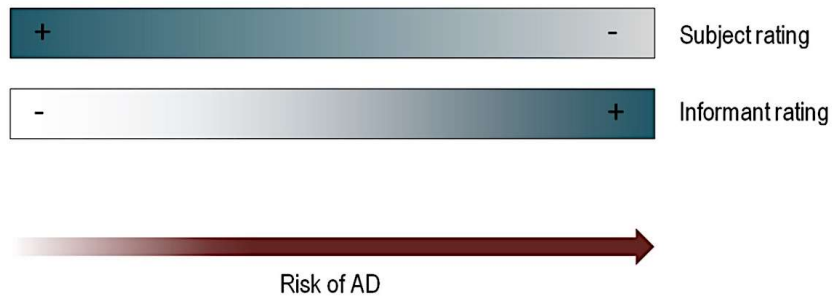


Figure 3. Risque de MA en fonction de l'écart entre sujet et informateur dans l'évaluation des performances cognitives du sujet.

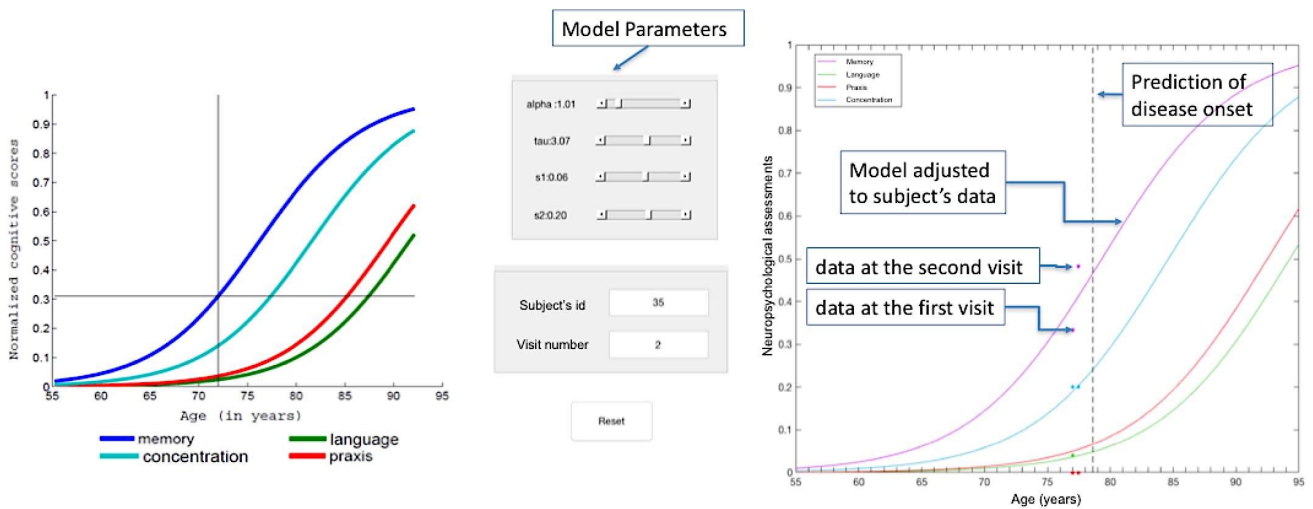


Figure 4. Nous cherchons à construire des modèles quantitatifs data-driven, tels qu'un modèle de déclin cognitif construit sur a base des données ADNI (à gauche). Ce modèle peut être personnalisé en fonction de nouvelles données afin de prédire l'état cognitif futur du sujet (à droite).

(Schiratti et al., 2017)

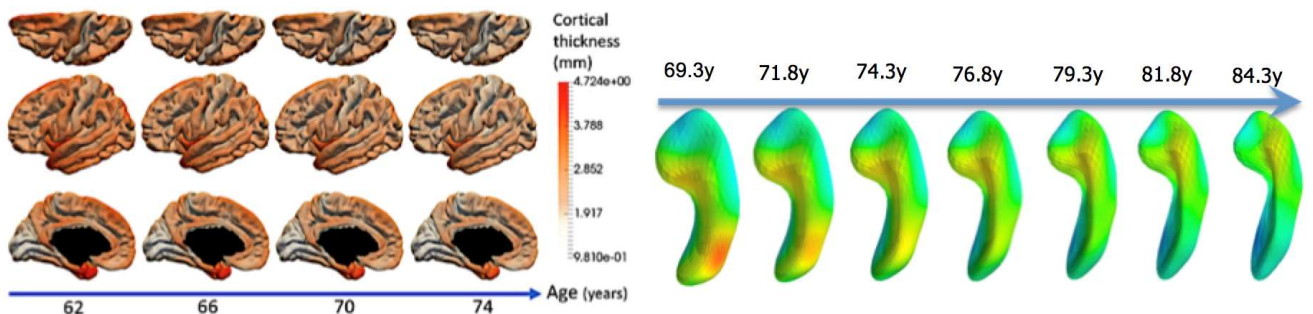


Figure 5. Modèles data-driven de l'atrophie corticale (à gauche) et de l'hippocampe (à droite), construits à l'aide des données IRM structurales de ADNI.

(Koval et al., 2017, Bône et al., 2018)

## Bibliographie

1. Gifford KA, Liu D, Lu Z, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimer's & Dementia* 2014;10:319-327.
2. Silva MR, Moser D, Pflüger M, et al. Self-reported and informant-reported memory functioning and awareness in patients with mild cognitive impairment and alzheimer's disease. *Neuropsychiatrie* 2016;30:103-112.
3. Orfei MD, Varsi AE, Blundo C, Celia E, Casini AR, Caltagirone C, Spalletta G. Anosognosia in mild cognitive impairment and mild alzheimer's disease: Frequency and neuropsychological correlates. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:1133-1140.
4. Cacciamani F, Tandetnik C, Gagliardi G, et al. Low cognitive awareness, but not complaint, is a good marker of preclinical alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 2017;59:753-762.
5. Dubois B, Epelbaum S, Nyasse F, et al. Cognitive and neuroimaging features and brain  $\beta$ -amyloidosis in individuals at risk of alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): A longitudinal observational study. *The Lancet: Neurology* 2018;17:335-346.
6. Glodzik-Sobanska L, Reisberg B, De Santi S, et al. Subjective memory complaints: Presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:177-184.
7. Monahan PO, Alder CA, Khan BA, Stump T, Boustani MA. The healthy aging brain care (HABC) monitor: Validation of the patient self-report version of the clinical tool designed to measure and monitor cognitive, functional, and psychological health. *Clin Interv Aging* 2014;9:2123-2132.
8. Monahan PO, Boustani MA, Alder C, et al. Practical clinical tool to monitor dementia symptoms: The HABC-monitor. *Clin Interv Aging* 2012;7:143-157.
9. Salmon E, Perani D, Herholz K, et al. Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in alzheimer's disease. *Human brain mapping* 2006;27:588-97.
10. Salmon DP, Lange KL. Cognitive screening and neuropsychological assessment in early alzheimer's disease. *Clin Geriatr Med* 2001;17:229-254.
11. Vallar G, Perani D. The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical/CT-scan correlation study in man. *Neuropsychologia* 1986;24:609-622.
12. Bône A, Colliot O, Durrleman S. *Learning distributions of shape trajectories from longitudinal datasets: A hierarchical model on a manifold of diffeomorphisms*. Proc. IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR) 2018.
13. Koval I, Schiratti JB, Routier A, Bacci M, Colliot O, Allasonnière S, Durrleman S. *Spatiotemporal propagation of the cortical atrophy during the course of alzheimer's disease : Population and individual patterns*. Frontiers in neurology 2018.
14. Koval I, Schiratti JB, Routier A, Bacci M, Colliot O, Allasonnière S, Durrleman S. Statistical learning of spatiotemporal patterns from longitudinal manifold-valued networks. Proc. Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI), Springer, Lecture Notes in Computer Science 2017;10433:451-459.
15. Schiratti JB, Allasonnière S, Colliot O, Durrleman S. A bayesian mixed-effects model to learn trajectories of changes from repeated manifold-valued observations. *Journal of Machine Learning Research* 2017;18:1-33.
16. Schiratti JB, Allasonnière S, Colliot O, Durrleman S. *Learning spatiotemporal trajectories from manifold-valued longitudinal data*. Neural Information Processing System (NIPS) 2015.