

UNIVERSITE DE LIEGE
FACULTE DE MEDECINE

**MECANISMES DE L'ANOSOGNOSIE: UNE ETUDE
SEMIOLOGIQUE ET PAR IMAGERIE FONCTIONNELLE**

Haroun Jedidi, M.D.

Centre de recherches du Cyclotron
Université de Liège
Faculté de médecine
Aspirant FNRS

Thèse présentée en vue de l'obtention du titre de Docteur en Sciences
Médicales.

2012-2013

Alta Alatis Patent.

(« Le ciel appartient à ceux qui ont des ailes »)

Anonyme.

If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants.

(« Si j'ai vu plus loin, c'est d'être monté sur les épaules de géants »)

Isaac Newton,

Lettre à Robert Hooke, Février 1675.

« **Qui êtes-vous ?** » dit la Chenille. Ce n'était pas là une manière encourageante d'entamer la conversation. Alice répondit, un peu confuse : « **Je... Je le sais à peine moi-même quant à présent. Je sais bien ce que j'étais en me levant ce matin, mais je crois avoir changé plusieurs fois depuis.** »

« **Qu'entendez-vous par là ?** » dit la Chenille d'un ton sévère.

« **Expliquez-vous.** »

« **Je crains bien de ne pouvoir pas m'expliquer,** » dit Alice, « **car, voyez-vous, je ne suis plus moi-même.** »

Lewis Carroll,

Alice aux pays des merveilles, 1865.

Cet ouvrage est dédié à tous les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, de démence ou de troubles cognitifs.

REMERCIEMENTS

C'est sans doute à une agréable tradition que nous sacrifions ici en remerciant tous ceux qui de près ou de loin nous ont aidé à mener à bien notre modeste ouvrage. Le chantier est vaste sur le mur du savoir et l'ouvrier qui vient y déposer sa petite brique, à la lumière de sa lampe d'argile, n'y travaille jamais seul.

Notre pensée va tout d'abord à notre Maître et ami, le professeur Eric Salmon, qui fut notre promoteur et notre guide dans les dédales du monde de la recherche scientifique, qui nous forma à la clinique des démences et dont la gentillesse, l'humour et les conseils furent toujours grandement appréciés.

Notre dette est, également, grande envers les membres de notre jury et particulièrement envers le Professeur Pierre Maquet, notre Maître en neurologie et président de notre comité, grand mangeur de bananes, dont les conseils et les avis réfléchis nous sauvèrent plus d'une fois lors de maints périls. Notre gratitude va également au Professeur Gustave Moonen, notre premier Maître en neurologie, fin pédagogue et homme de culture au franc parler inénarrable, qui, avant tous, nous communiqua sa passion pour la neurologie et nous inculqua une approche rationnelle, savante et critique de la pratique clinique.

Nous remercions également le Professeur Fabienne Colette, d'avoir accepté de rejoindre notre comité de thèse et de nous avoir fait bénéficier de son expérience précieuse dans le domaine des neurosciences.

Nous témoignons enfin notre reconnaissance à Madame le Docteur Béatrice Desgranges directrice de recherches à l'U1077 de l'INSERM, au Professeur Adrian Ivanoiu de l'université catholique de Louvain, au Professeur Alain Maertens de Noordhout, au Professeur Roland Hustinx et au Professeur Jean-Marc Triffaut de la faculté de médecine de l'université de Liège qui nous ont fait l'honneur de rejoindre notre jury et d'évaluer notre travail.

Nous remercions également Monsieur Arnaud D'Argembeau, Docteur en sciences psychologiques et chercheur qualifié du FNRS, qui nous forma à l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire et en compagnie duquel nous avons participé à notre premier travail de recherche.

Nous souhaitons également honorer tous nos amis et collègues chercheurs sans qui le centre de recherches du cyclotron ne serait qu'une coquille vide, privée de sang, de chair et d'âme.

Nous accorderons toutefois ici une pensée particulière à nos amis de l'équipe « vieillissement et mémoire ». Nous remercions ainsi particulièrement Mademoiselle Dorothee Feyers, Docteur en sciences psychologiques, pour son aide indispensable en bien des points et sa bonne humeur invariable; Madame Christine Bastin, Docteur en sciences psychologiques qui nous fit toujours volontiers bénéficier de ses connaissances si étendues dans le domaine des neurosciences en échange de quelques proverbes; Mademoiselle Sarah Genon, Docteur en sciences psychologiques, pour son aide et ses conseils avisés; Monsieur Mohammed Ali Bahri, Docteur en physique, qui, bien souvent, éclaira de la lanterne salvatrice de son savoir nos errances informatiques; Mesdemoiselles Sophie Kurth et Jessica Simon; Monsieur Nicolas Antoine le neurologue masqué; Mademoiselle Marine Manard, doctorante en sciences psychologiques qui supporta avec bonne humeur notre humour particulier et qui dispensa en de si nombreuses occasions des soins attentifs à nos pauvres poissons.

Nous profitons encore de l'occasion qui nous est donnée de remercier nos collègues et néanmoins amis, qu'ils soient neurologues, internistes, chirurgiens ou psychologues pour leur amitié et leur soutien.

Nous remercions ici particulièrement les petites fourmis de l'équipe de neurologie du CHU de Liège, tous hommes et femmes de grand renom, aux noms illustres, à l'intellect redoutable. Citons pour leur rendre honneur notre frère le Docteur Zayd –le ptérodactyle- Jedidi et les Docteurs Emilie -l'homme-ours- Lommers, Fred -Lady Frankenstein- Lahaye, Julie -Thu-Khanh- Truong, Stephannie -Delatranche- Delstanche, Olivier -O'bodd- Bodart, Julien -Wang Minh- Ly, Nicolas –fouille miel- Fanielle et Remy- Panda- Phan ba.

En outre, comment ne pas remercier Ali Bey Jedidi et Marianne Rasse, nos parents, et Anne-Marie Marquet, feu notre grand-mère, qui toujours nous ont enseigné la valeur du travail, du savoir, de la culture et du respect de l'autre et se sont toujours employés à nous ouvrir l'esprit et à nous faire voir plus loin. Nous voulons également à témoigner notre reconnaissance et notre affection au Docteur Pierre Joseph Rasse, feu notre grand père, redoutable farceur, qui nous enseigna, le premier, et dès notre plus jeune âge la pratique d'une médecine humaine, empathique et consciencieuse ainsi que l'importance de savoir rire, même de soi.

Nous tenons naturellement à témoigner notre affection à notre lumineuse compagne, Mademoiselle Justine Laverdeur, amie des chats, des lézards, des plantes et de toutes autres causes perdues, pour son précieux soutien et pour sa présence constante à nos côtés.

Enfin, nous tenons également à souligner le travail d'Arnold, le petit tricératops, sans qui rien de ce qui suit ne serait venu au jour.

Haroun A. Jedidi, Liège, Décembre 2012.

CAVEAT LECTOR

“Attending a poster session at a recent meeting, I was reminded of the old adage ‘To the man who has only a hammer, the whole world looks like a nail.’ In this case, however, instead of a hammer we had a magnetic resonance imaging (MRI) machine and instead of nails we had a study. Many of the studies summarized in the posters did not seem to be designed to answer questions about the functioning of the brain; neither did they seem to bear on specific questions about the roles of particular brain regions. Rather, they could best be described as ‘exploratory’. People were asked to engage in some task while the activity in their brains was monitored, and this activity was then interpreted post hoc.”

Stephen M. Kosslyn (1999). If neuroimaging is the answer, what is the question? Phil Trans R Soc Lond B, 354, 1283-1294.

Table des matières

TABLE DES MATIERES

Résumé du travail.....	17
Version anglaise du résumé.....	17
Version française du résumé.....	19

INTRODUCTION.....21

Perspectives historiques.....	23
Argument.....	25

CHAPITRE 1. La maladie d'Alzheimer.....27

1. Généralités.....	27
1.1. Epidémiologie.....	27
1.2. Caractéristiques cliniques classiques.....	27
1.3. Physiopathologie.....	28
1.4. Génétique.....	29
1.5. Facteurs de risque.....	29
1.6. La notion de MCI.....	29
2. Critères diagnostiques et classification.....	30
2.1. Biomarqueurs.....	30
3. Traitement et prise en charge.....	34
3.1. Traitement médicamenteux.....	34
3.2. Approches non médicamenteuses.....	34
4. Conclusion.....	35

CHAPITRE 2. L'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer.....37

1. Historique.....	37
2. Définition.....	37
3. Hypothèses étiologiques.....	38
4. L'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer.....	39
4.1. Prévalence.....	39
4.2. Notions épidémiologiques et corrélats cliniques.....	40
4.2.1. Age.....	40
4.2.2. Sexe.....	40
4.2.3. Niveau d'éducation.....	40
4.2.4. Durée et sévérité de la maladie.....	40
4.2.5. Dépression.....	40
4.2.6. Troubles cognitifs.....	41
5. Outils diagnostiques.....	41
5.1. Evaluation de l'anosognosie par le clinicien.....	41
5.2. Score différentiel subjectif.....	41
5.3. Jugement différentiel objectif.....	42
6. Anosognosie et conscience de soi.....	42
6.1. Conscience de soi, Self et réseau cérébral par défaut.....	43

6.2. Modifications du réseau cérébral par défaut au cours du temps.....	43
6.3. Le réseau cérébral par défaut au cours de la maladie d'Alzheimer.....	44
7. Modèles théoriques de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer.....	45
8. Corrélats neuraux de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer.....	47
8.1. Corrélats neuraux de l'anosognosie portant sur les déficits cognitifs.....	48
8.2. Corrélats neuraux de l'anosognosie des changements de personnalité.....	49
9. Conclusion.....	49

CHAPITRE 3. Objectifs du travail.....51

CHAPITRE 4. Considérations méthodologiques.....54

1. Introduction.....	53
2. Imagerie par résonance magnétique.....	53
2.1. Généralités.....	53
2.2. IRM Structurelle	53
2.3. IRM fonctionnelle (IRMf).....	53
2.4. Etudes et objectifs.....	54
2.5. Design expérimental en IRMf.....	54
2.6. Analyse des données.....	55
2.6.1. Analyses de connectivité fonctionnelle.....	55
2.6.2. Analyses en independant component analysis.....	55
2.6.3. Analyses en seed region.....	55
2.6.4. Analyses d'interaction psychophysologique.....	56
3. Imagerie par tomographie par émission de positons.....	56
3.1. Généralités.....	56
3.2. Etudes et objectifs.....	56
3.3. Critique méthodologique.....	56
3.4. Traitement des données.....	57

TRAVAIL EXPERIMENTAL.....59

CHAPITRE 5. Première étude.....61

S'évaluer soi-même: implication des regions préfrontales médiales dans l'investissement épistémique etémotionnel des représentations de soi.

1. Résumé de l'article.....	63
1.1. Version française du résumé.....	63
1.2. Version anglaise du résumé.....	63
2. Introduction.....	64
3. Méthodologie.....	66
3.1. Participants.....	66
3.2. Tâche.....	66
3.3. Acquisition des images en IRMf.....	66
3.4. Analyse des données IRMf.....	67
4. Résultats.....	68
4.1. Résultats comportementaux.....	68

4.2. Résultats en IRMf.....	69
5. Discussion.....	72
6. Remerciements.....	76

CHAPITRE 6. Seconde étude.....77

Activité du cortex préfrontal dorsomédial et altération de la conscience des traits de personnalité actuels au cours de la maladie d'Alzheimer.

1. Résumé de l'article.....	79
1.1. Version française du résumé.....	79
1.2. Version anglaise du résumé.....	79
2. Introduction.....	80
3. Méthodologie.....	81
3.1. Participants.....	81
3.2. Tâche de jugement de personnalité.....	81
3.3. Analyses comportementales.....	83
3.4. Acquisition des images TEP-FDG.....	83
3.5. Traitement et analyse des images.....	84
4. Résultats.....	84
4.1. Jugement des traits de personnalité.....	84
4.1.1. Anosognosie.....	84
4.1.2. Changements de personnalité.....	84
4.1.3. Changements de personnalité auto-rapportés.....	85
4.1.4. Dépendance envers le passé.....	85
4.1.5. Conscience de la personnalité passée.....	85
4.1.6. Prise de perspective.....	85
4.1.7. Analyses de régression.....	86
4.2. Résultats en TEP-FDG.....	86
5. Discussion.....	86
6. Remerciements.....	90

CHAPITRE 7. Troisième étude.....91

Anomalies du métabolisme cérébral au cours d'un syndrome de Capgras survenant dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer probable : une étude par PET-FDG.

Préambule : Le syndrome de Capgras.....	93
1. Généralités.....	93
1.1. Définition.....	93
1.2. Epidémiologie.....	93
1.3. Corrélats neuraux.....	94
1.4. Hypothèses étiologiques.....	94
2. Lien avec notre travail.....	96
1. Résumé de l'article.....	97
1.1. Version française du résumé.....	97
1.2. Version anglaise du résumé.....	97
2. Introduction.....	98

3. Méthodologie.....	100
3.1. Rapport du cas.....	101
3.2. Sujets contrôles.....	101
3.3. Patients Alzheimer.....	101
3.4. Acquisition des images.....	101
3.5. Traitement des données.....	102
4. Résultats.....	103
4.1. Résultats en IRM structurelle.....	103
4.2. Résultats en TEP FDG.....	103
5. Discussion.....	105
6. Remerciements.....	108

DISCUSSION.....109

CHAPITRE 8. Discussion.....111

1. Résumé des études.....	111
1.1. Etude de l'évaluation du Self.....	111
1.2. Etude de l'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuels.....	111
1.3. Etude du syndrome de Capgras.....	112
2. Discussion générale.....	113
2.1. De l'anosognosie.....	113
2.2. Du rôle des structures corticales préfrontales médiales.....	114
2.3. Du rôle des autres dans la conscience de soi.....	115
2.4. De l'émotion.....	116
2.5. Des applications cliniques.....	116
2.6. Vers une conception plus complexe.....	117
2.7. Du paradigme scientifique.....	117

CONCLUSION.....119

CHAPITRE 9. Conclusion.....121

1. Conclusion générale.....	121
2. Perspectives.....	122

REFERENCES.....125

CHAPITRE 10. Références.....127

RESUME DU TRAVAIL

1. Version française du résumé

La maladie d'Alzheimer constitue une affection fréquente et très invalidante tant sur le plan individuel que social ou affectif. Elle s'inscrit comme un objectif majeur de recherche dans la mesure où elle constitue de par sa fréquence, les complications qu'elle entraîne et les soins multidisciplinaires lourds et coûteux qu'elle nécessite, un enjeu majeur pour l'économie de la santé des pays industrialisés.

L'anosognosie qui complique souvent le décours de la maladie est un symptôme complexe, variable dans sa présentation tant au fil de l'évolution de la maladie que d'un patient à l'autre. La présence de l'anosognosie peut notamment compliquer le diagnostic ou la prise en charge voire mettre en jeu la sécurité du patient ou de ses proches. Elle peut, virtuellement, intéresser tous les domaines de la cognition. Tant sa prévalence que les mécanismes qui la sous-tendent au niveau anatomique ou fonctionnel demeurent méconnus et largement débattus dans la littérature.

Dans cette optique, les corrélats neuraux de l'anosognosie doivent être mieux précisés et intégrés dans un modèle de fonctionnement global de la conscience de soi.

Le domaine de l'anosognosie et en particulier celui de l'anosognosie portant sur les traits de la personnalité demeure donc un champ de recherche ouvert où de nombreux travaux doivent encore être réalisés. C'est dans cette optique que nous avons choisi de mener notre étude.

Le propos de notre ouvrage est donc l'étude des mécanismes de l'anosognosie par une approche tant comportementale que par le biais de la neuroimagerie fonctionnelle (IRMf et TEP). Au vu de l'étendue et de la complexité du sujet abordé, nous avons centré notre travail sur l'anosognosie portant sur les traits de personnalité. Au niveau cérébral, nous avons tout particulièrement étudié l'implication des régions préfrontales médiales dans ces processus de représentation de soi et dans la genèse de l'anosognosie portant sur les traits de personnalité.

Notre première étude avait pour objectif d'étudier l'activité et la spécialisation fonctionnelle des régions préfrontales médiales au cours de la réflexion sur soi. Pour ce faire nous avons présenté à des volontaires jeunes une série d'adjectifs descriptifs. Durant l'acquisition en IRMf les sujets devaient juger à quel point ces adjectifs les décrivaient ou non. Juste après l'acquisition fonctionnelle, les sujets devaient à nouveau juger à quel point les mêmes adjectifs les décrivaient et de surcroît, ils devaient préciser à quel point ils avaient la certitude de posséder ou non ce trait de caractère et à quel point il était important pour eux de le posséder ou non.

Les analyses de régression réalisées à partir de ces données ont démontré que l'activité au sein du cortex préfrontal dorsomédial étant corrélée à une évaluation de nature cognitive (certitude de posséder un trait de personnalité) et l'activité du cortex préfrontal ventromédial paraissant associée à des processus de nature émotionnelle (importance de posséder un trait de personnalité).

Notre seconde étude avait comme objectif d'explorer les corrélats neuraux de l'anosognosie portant sur les traits de personnalité dans la maladie d'Alzheimer.

Nous avons donc étudié une population de sujets présentant une maladie d'Alzheimer débutante et une population de sujets âgés sains auxquelles nous avons présenté divers questionnaires de

jugement de personnalité. Nous avons également acquis une image du métabolisme cérébral de repos à l'aide de la TEP au 18 FDG chez ces patients et ces contrôles.

Les résultats de cette étude suggèrent que l'anosognosie portant sur les traits de personnalité ne repose probablement pas entièrement sur un déficit de réactualisation des informations autobiographiques et du Self mais peut également être le fruit d'un déficit au niveau des capacités de prise de perspective à la troisième personne. Cette étude suggère également que le cortex préfrontal dorsomédial joue probablement un rôle dans ces mécanismes de prise de perspective.

Notre troisième étude avait pour but d'évaluer le modèle dit « à deux voies » du syndrome de Capgras (Ellis et Young, 1997) qui constitue le modèle dominant de ce trouble dans la littérature et d'étudier l'implication des régions préfrontales médiales dans les processus de récupération des informations liées à un visage, de prise de perspective et de référence à autrui ou à soi-même. Pour ce faire nous avons acquis une image structurelle (en IRM) et une image fonctionnelle au repos (à l'aide de la TEP) du cerveau de notre patiente et nous avons comparé ces images à celles d'un groupe de sujets sains et de sujets présentant une maladie d'Alzheimer débutante.

Les résultats de cette étude remettent quelque peu en question les corrélats anatomiques du modèle à deux voies du syndrome de Capgras et compte tenu des mécanismes actuellement connus de la reconnaissance des visages, semblent apporter de nouveaux arguments à l'hypothèse d'un rôle de centre d'intégration des informations liées à un visage et de la représentation d'autrui pour le cortex dorsomédial préfrontal.

L'ensemble des résultats de ce travail démontre encore une fois combien les mécanismes de l'anosognosie et ceux de la conscience de soi sont complexes, intriqués et encore largement méconnus. Nous avons pu souligner l'importance du cortex préfrontal médial dans les processus de réflexion sur soi et d'évaluation du Self et en préciser la sous spécialisation fonctionnelle, l'activité au sein du cortex préfrontal dorsomédial étant corrélée à une évaluation de nature cognitive et l'activité du cortex préfrontal ventromédial paraissant associée à des processus de nature émotionnelle.

Nous avons également pu démontrer que l'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuelle semble davantage liée à une altération des capacités de prise de perspective tierce qu'à un déficit de réactualisation des informations autobiographiques (petrified Self). Ce dysfonctionnement des capacités de prise de perspective a également pu être corrélé à un dysfonctionnement (hypométabolisme) des régions préfrontales dorsomédiales. La dernière partie de notre travail nous permet en outre d'envisager et de mieux comprendre la complexité du rôle de ces structures préfrontales médiales et en particulier du cortex préfrontal dorsomédial, qui semble constituer, comme l'ont déjà suggéré plusieurs auteurs, un carrefour d'intégration important pour un ensemble complexe de processus cognitifs impliqués dans la représentation d'autrui, des ses intentions et de ses états mentaux, constituant ainsi une partie prenante du réseau cérébral ayant souvent été désigné par le terme de cerveau social (social brain).

2. Version anglaise du résumé

Alzheimer's disease is a quite frequent disorder which has especially heavy consequences on social and affective domains. It requires expensive and cumbersome multidisciplinary nursing and it is therefore a major research goal as well as an important economical issue for the industrialized countries.

Anosognosia often complicates the history of Alzheimer's disease. Anosognosia is a complex symptom, which can vary in its presentation during the evolution of disease or from a patient to another. The occurrence of anosognosia can make the early diagnosis difficult, complicate the management of the disease or compromise the safety of the patient or his relatives.

Anosognosia can virtually interest the whole domain of cognition. Its prevalence and its mechanisms remain widely unknown and debated in the literature. In this view, the neural correlates of anosognosia must be specified and integrated within a global Self-consciousness model. The field of anosognosia and of unawareness of current personal characteristics remains open and numerous research works remain to perform. We choose to conduct our work in this line.

The purpose of our work was the study of anosognosia mechanisms using both neuroimaging and behavioural approaches. Given the complexity of this aim, we focused our work on unawareness of current characteristics of personality traits in Alzheimer's disease. At the cerebral level, we have particularly investigated the involvement of midline cortical structures in Self-views and in the genesis of unawareness of personality traits.

Our first study aim was to investigate the activity and the functional specialization of the medial prefrontal cortex during a Self judgment task and whether the medial prefrontal cortex contributes to epistemic and emotive investments in self-views. Using fMRI, we have shown that the level of activity in the medial prefrontal cortex when people think about their personal traits (by judging trait adjectives for self-descriptiveness) depends on their investments in the particular self-view under consideration, as assessed by post-scan rating scales. Furthermore, different forms of investments are associated with partly distinct medial prefrontal areas: a region of the dorsal MPFC is uniquely related to the degree of certainty with which a particular self-view is held, whereas a region of the ventral MPFC responds specifically to the importance attached to this self-view.

Our second study aim was to explore the neural correlates of unawareness of current characteristics of personality traits in Alzheimer's disease. We used a questionnaire-based method in a group of Alzheimer patients and in healthy controls to probe self- and hetero-evaluation of patients' personality and we calculated differential scores between each participant's and his/her relative's judgments. A brain-behavior correlation was performed using FDG-PET images.

Behavioral and neuroimaging data are consistent with the view that impairment of different functions subserved by the dMPFC (perspective taking, self-evaluation, inferences regarding complex enduring dispositions of self and others, confrontation of perspectives in interpersonal scripts) plays a role in anosognosia for current characteristics of personality in AD patients.

The aim of our third study was to evaluate the so called "two pathways" model of Capgras delusion which is the most supported model in the literature, and to explore the involvement of prefrontal

midline structures in the processes of retrieval of information linked to a face, of perspective taking or Self referencing.

We then compare the cerebral metabolic pattern of a patient with Alzheimer's disease and Capgras syndrome with those of healthy elderly subjects and Alzheimer patients without delusional syndrome.

Compared to the healthy and AD groups, the patient had significant hypometabolism in frontal and posterior midline structures. In light of current neural models of face perception, our patient's Capgras syndrome may be related to impaired recognition of a familiar face, subserved by the posterior cingulate/precuneus cortex, and impaired reflection about personally relevant knowledge related to a face, subserved by the dorsomedial prefrontal cortex

The sum of all our results demonstrate once again how complicated are the mechanisms of anosognosia and self-consciousness and how entangled and little known they are. We have emphasized the importance of the medial prefrontal cortex in self-reflection and evaluation. We have also pointed to its regional functional specialization. Thereby the activity within the dorsomedial prefrontal cortex is linked with rather cognitive processes and the activity in the ventromedial prefrontal cortex is linked with more emotional processes.

In addition we have shown that unawareness of current characteristics of personality traits in Alzheimer's disease seems quite related to a lack of perspective taking instead of being the consequence of a dysfunction in self-information updating. This lack of perspective taking has been also correlated to a hypometabolism in the dorsomedial prefrontal structures.

The last part of our work allows us to consider and to better understand the complexity of the role of prefrontal midline structures, especially for the dorsomedial prefrontal cortex, which seems to be, as previously suggested by some authors, an important crossroad (hub) for a set of high level cognitive processes involved in self and other representation, thinking about intentions and mental states of others, taking part in the so-called social brain.

Introduction

INTRODUCTION

1.1. Perspectives historiques

Depuis que le premier médecin de l'histoire humaine a ouvert le crâne de son semblable à l'aide d'un silex grossièrement taillé, brisant l'os pariétal au burin, épongeant le sang à l'aide de morceaux de mousse et réalisant *de facto* la première trépanation (Shoja et Tubbs, 2010) dans le but de soulager son patient de sa folie ou de ses convulsions, censées être le fruit d'une possession maligne, l'être humain s'interroge à propos de lui-même et cherche à comprendre comment fonctionnent son corps et son esprit.

L'étape la plus importante de ce processus a sans doute été celle de la distanciation par rapport au tissu mythologique et aux traditions cosmogoniques qui avaient jusque-là prévalu.

A la suite de Socrate, les philosophes de la Grèce antique sont probablement parmi les premiers à avoir ainsi tenté d'inscrire l'Homme et par définition la médecine dans le domaine du profane et à avoir, ce faisant, véritablement posé les bases de la démarche scientifique. Toutefois il est difficile pour le penseur de s'abstraire des conceptions et du mode de raisonnement propres à son époque, tant ces éléments ont contribué à sa façon de faire l'expérience de la réalité du monde qui l'entoure. C'est pourquoi, se basant sur la notion antique de monde ordonné, fini et clos sur lui-même ou chacun doit trouver place (*cosmos*) par opposition au désordre (*chaos*) les premiers philosophes médecins postulèrent l'existence d'une intelligence, partie prenante de l'âme, extérieure au corps humain ou du moins d'une nature différente de celui-ci. Ce dualisme fondamental allait marquer de son empreinte la pensée médicale durant des siècles (Benett, 2007 ; von Staden, 1992).

Ainsi, Hippocrate de Kos (460-377 av JC), qui fut l'un des premiers à poser les bases d'une médecine « physique », se basant sur les conceptions de Démocrite, d'Empédocle ainsi que sur la métaphysique de Diogène (qui postula l'équivalence entre le *pneuma* (le souffle vital) et le *Noûs* (la raison)), localise l'intelligence dans le cerveau dans le sens où cet organe, recevant en premier le souffle inspiratoire (*pneuma*) en récupère la partie la plus subtile qui produit l'intelligence avant de la redistribuer au reste du corps et est donc, son instrument, son premier messenger, son organe (au sens strict du terme) même si le reste du corps participe également à l'intelligence puisqu'il reçoit le *pneuma* sous une forme dégradée, réchauffée et mêlée aux humeurs corporelles (De Smet, 1986).

Platon (429-367 av JC), dans *Phèdre* décrit la *psukhê* (*pneuma* psychique, propre à l'homme qu'il distingue du *pneuma* végétal et du *pneuma* animal) comme un attelage ailé, mené par deux coursiers, la volonté et l'appétit, dirigés par un cocher, la raison. Selon le disciple de Socrate, l'âme qui est la source de l'intelligence est divisée en une âme immortelle, contenue dans le cerveau, siège de la Raison et une âme mortelle comportant deux parties localisées dans le thorax (responsable de la colère et du courage) et dans l'abdomen (responsable des désirs et des appétits) (De Smet, 1986). Pour Aristote (384-322 av JC) disciple de Platon, qui reprend une idée plus ancienne que partageaient également les médecins de l'Égypte antique, le centre de l'intelligence et des émotions est le cœur, le cerveau, froid et humide, *pituitaire*, ne servant guère que d'organe de refroidissement (Blits, 1999 ; Dunn, 2006).

Claude Galien (130-201), le médecin de Pergame, défenseur de la pensée d'Hippocrate poursuit les travaux neuroanatomiques d'Hérophile (Monn et al., 2010) en y intégrant également les

idées de Platon, élaborant ainsi une physiologie complexe, l'âme siégeant au sein de la substance cérébrale (Rocca, 1997) et animant le corps à travers les nerfs via le *pneuma* animal, qui influencera les conceptions médicales, dont celles de Descartes (Jedidi, 1991), jusqu'à l'orée du XIX^e siècle (Dunn, 2003).

Avicenne (980-1037), médecin et philosophe perse du moyen-âge dont les écrits et les conceptions influenceront la médecine orientale et occidentale durant des siècles, considère à la suite d'Aristote que le cœur est le centre de la pensée. Pour lui, l'homme est intelligent en puissance mais cette intelligence doit être inspirée par un *ange* (intellect agent, dixième intelligence), principe supérieur participant de l'âme immortelle et découlant par émanation de la *première intelligence*, soit le principe créateur. Pour Avicenne, si le cerveau est en charge de l'intellection, du mouvement et de l'interprétation des sensations il est toutefois entièrement contrôlé par le cœur qui reçoit en premier l'inspiration de l'*ange* (De Smet, 1986).

Le moyen-âge occidental, sous la tutelle de l'Eglise, verra surtout se développer la théorie dite cellulaire localisant les facultés intellectuelles au sein de trois cavités ou cellules cérébrales. La première cellule composée des deux ventricules latéraux recevait les sensations et prenait en charge l'imagination et la représentation. La seconde cellule, composée du troisième ventricule était le siège de l'intellection, du jugement et de la réflexion. La troisième cellule, composée du quatrième ventricule, contenant la mémoire et les souvenirs. Ce modèle sera revisité notamment par Albert le Grand et Thomas d'Aquin (1225-1274) (Mandressi, 2011; De Smet, 1986).

A la Renaissance, de nombreux progrès sont réalisés en neuroanatomie, surtout à la suite des travaux d'André Vésale (1514-1564) (Moon et al., 2010) qui fut plus que tout un morphologiste, se refusant à avancer une localisation pour les fonctions cognitives (De Smet, 1986).

Au XVII^e siècle, René Descartes (1596-1650), premier philosophe moderne, consacre le dualisme entre esprit (*res cogitans*) et matière (*res extensa*). S'inspirant notamment de Galien, il localise l'âme dans l'épiphyse par le biais de laquelle celle-ci commande l'ouverture des pores ventriculaires, contrôlant l'arrivée des esprits animaux (recueillant les sensations) et leur envoi dans les muscles (qu'ils gonflaient) par un mécanisme de réflexion. Dans la conception cartésienne le corps est donc vivant par lui-même, purement mécanique et n'est destiné qu'à servir d'instrument à l'âme qui n'est plus génératrice de vie (Jedidi, 1991 ; López-Muñoz et al., 2006).

Il faut attendre Franz Joseph Gall (1757-1828), père de la phrénologie, qui sera l'un des premiers, avec les erreurs que l'on sait, à introduire le concept de localisation fonctionnelle cérébrale et corticale (Critchley, 1965), pour voir franchie cette étape incontournable dans l'évolution de la pensée médicale vers une optique matérialiste, ouvrant la voie à la neurologie moderne et aux cartographes du cerveau tels Korbinian Brodmann ou Wilder Penfield. Notons toutefois pour mémoire que le premier à avoir localisé la conscience (et l'âme) au sein du cortex et à avoir fourni les premiers rudiments de spécialisation fonctionnelle cérébrale fut Emanuel Swedenborg (1668-1772) qui établit les premiers éléments de la somatotopie et qui fournit une description clinique assez complète des symptômes découlant d'une atteinte des lobes frontaux ou il localisait les capacités d'intellection, d'imagination et de volonté (Tubbs et al., 2011).

Ce sont ces avancées conceptuelles qui, parallèlement au développement des théories aliénistes, ont permis à des médecins et théoriciens de la pensée tels que Wilhem Wundt, Jean Martin Charcot et Sigmund Freud (et d'une manière générale à toute l'école de la Salpêtrière) de poser les bases de la psychologie, de la psychiatrie et de la neurologie telle que nous les concevons actuellement.

On voit donc bien ainsi se dessiner le cheminement progressif des conceptions de la conscience et des fonctions cognitives ainsi que de leur localisation. D'abord externes au corps, procédant de l'âme et du *cosmos*, chez les grecs elles se localisent ensuite dans l'ensemble du corps au sein d'organes clefs, puis au sein des cavités cérébrales au moyen-âge, avant de se loger au sein de structures cérébrales de plus en plus réduites à la Renaissance, tout en restant toujours d'une nature (quasi) immatérielle avant de céder, au XIXe siècle, leur rôle fonctionnel à l'organe lui-même et à ses subdivisions (Benett, 2007).

Aujourd'hui, bénéficiant d'une multitude de savoirs, scientifiques au sens Poppérien du terme, parfois chèrement acquis, bien établis par l'expérience et l'observation, ainsi que de moyens techniques d'un raffinement inconcevable pour l'homme des siècles passés ; et ayant depuis longtemps délaissé les « pourquoi » au profit des « comment », ces théories physiologiques quelque peu archaïques pourraient nous sembler bien naïves et bien pénible cette lente progression du savoir. Force nous est pourtant de constater que si ces dernières années ont connu la réalisation d'importants progrès dans le domaine, relativement jeune, des neurosciences, permettant de préciser, voire de découvrir la fonction de nombreuses régions ou réseaux au niveau cérébral, la manière dont ces différentes aires interagissent pour aboutir à l'intégration ultime, à savoir l'expérience consciente, menant à une interaction environnementale complexe, demeure encore fort obscure. En d'autres termes la question plusieurs fois millénaire de l'homme antique, certes plus proche sans doute de nos jours du « comment suis-je » que du « qui suis-je » métaphysique, reste en grande partie irrésolue. Et c'est bien ce qui doit inciter tant de chercheurs à orpailler infatigablement les méandres sinueux du fonctionnement cérébral à la recherche de quelques précieuses pépites de connaissance, plongeant toujours plus loin dans ce domaine passionnant entre tous ou l'objet de l'étude se confond avec l'étudiant.

1.2. Argument

La maladie d'Alzheimer, comme un miroir déformant, nous fournit un modèle précieux, permettant l'étude, au travers de leur dysfonction, des mécanismes complexes qui sous-tendent la connaissance de soi.

Ainsi nos patients, telle l'Alice du conte, se doivent de négocier chaque jour avec eux-mêmes se découvrant ou s'ignorant changés en tant de manières par une lente dégénérescence des facultés qui les rend progressivement autres tant à eux-mêmes qu'aux yeux de leurs proches.

De nombreux travaux récents en neurosciences ont été consacrés à l'étude par les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle de la conscience de soi et à la caractérisation des aires cérébrales impliquées dans cette prise de conscience particulière.

Notre intérêt tout au long de ce travail aura été d'explorer les mécanismes de l'anosognosie et de la conscience de soi au cours de la maladie de type Alzheimer. C'est-à-dire d'en préciser dans

la mesure de nos moyens les corrélats neuraux ainsi que les dysfonctionnements cognitifs sur lesquels elle se base. Cet intérêt n'est pas abstrait. En effet la faible reconnaissance par le patient des troubles cognitifs ou comportementaux qu'il présente constitue souvent un obstacle à la prise en charge dans la mesure où ne se concevant pas malade, le patient ne voit pas l'intérêt d'un suivi ou d'un traitement.

Améliorer notre connaissance de ce symptôme permettrait sans doute d'orienter la prise en charge médicale et neuropsychologique voire de développer de nouvelles approches afin de diminuer ou de pallier l'anosognosie de ces patients.

En outre, il n'est souvent pas évident pour le clinicien d'évaluer l'importance et l'étendue de l'anosognosie chez un patient donné, celle-ci pouvant intéresser de façon variable un ou plusieurs domaines cognitifs. Une meilleure compréhension des mécanismes en jeu permettrait probablement de mettre au point des méthodes de diagnostic plus adaptées et plus précises en ce qui concerne l'anosognosie.

Notre travail de thèse sera scindé en trois parties principales. La première partie, introductive, plus théorique, reprendra et introduira en se basant sur les données les plus récentes de la littérature, les notions qui seront développées et explorées dans la suite de notre ouvrage. Nous y discuterons ainsi successivement de la maladie d'Alzheimer, de l'anosognosie, des mécanismes de la conscience de soi et de leurs corrélats cérébraux respectifs. La seconde partie, expérimentale, présentera après une brève introduction méthodologique le *corpus* de notre travail de recherche et d'expérimentation.

La dernière partie de notre travail comprendra une discussion générale des résultats de nos travaux et quelques perspectives en guise de conclusion.

CHAPITRE 1

LA MALADIE D'ALZHEIMER

La Maladie d'Alzheimer ayant fait l'objet d'une multitude de travaux de recherche et d'enseignement ces dernières années, la présentation que nous en donnons ici est volontairement concise, notamment au niveau physiopathologique, étiologique ou thérapeutique et vise pour l'essentiel à introduire différents concepts qui seront abordés et exploités dans la suite de notre ouvrage (pour une revue plus fouillée voir Ballard et al., 2011 ; Querfurth et al., 2010 ; Jalbert et al. 2008). Il convient de noter que les sections 1, 3 et 4 de ce chapitre sont en partie adaptées de l'une de nos publications, destinée aux étudiants de la faculté de médecine de l'Université de Liège (Jedidi et al, 2010).

1. Généralités

C'est le psychiatre allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915) qui décrivit pour la première fois, dès 1906, les lésions dégénératives de la maladie éponyme en examinant à l'autopsie le cerveau d'une de ses patientes démente de 51 ans, Auguste Deter (Cipriani et al., 2011 ; Vishal et al., 2011). Cette description initiale fut rapidement confirmée par d'autres pathologistes et c'est le psychiatre Emil Kraepelin qui proposa de désigner cette nouvelle maladie du nom de son ancien élève (Vishal et al, 2011). En 1927, le psychiatre belge Paul Divry constata que le rouge Congo marquait également, de façon assez inattendue, le cœur des plaques séniles qui ont donc été définies comme de nature « amyloïde ».

1.1 Epidémiologie

La maladie d'Alzheimer a longtemps été sous-diagnostiquée, les symptômes observés étant souvent expliqués par un vieillissement normal présumé ou par des causes vasculaires comme l'artériosclérose. La maladie d'Alzheimer est pourtant la cause la plus fréquente des syndromes démentiels (environ 60% des cas) et survient un peu plus fréquemment chez la femme. On estime actuellement sa prévalence entre 4 et 6% chez les individus de plus de 60 ans dans les pays industrialisés (Cummings, 2004 ; Jacob et al., 2011). Elle toucherait plus de 40% de la population après 80 ans et concernerait plus de 85 000 personnes en Belgique (De deyn et al., 2011 ; Jedidi et al., 2010). Son incidence est un peu plus faible en Asie, notamment au Japon, ainsi qu'en Amérique du sud, ce qui tendrait à plaider pour une influence partiellement environnementale (Jalbert et al., 2008, pour une revue voir Reitz et al., 2011).

1.2 Caractéristiques cliniques classiques

Cliniquement la maladie d'Alzheimer à un stade avancé se définit comme l'association d'une détérioration cognitive (notamment mnésique, exécutive, comportementale et émotionnelle) et d'un syndrome aphaso-apraxo-agnosique, avec une perturbation des activités de la vie quotidienne, des troubles de l'humeur et du comportement (Forlenza et al., 2010 ; Jacob et al., 2011). Elle évolue en moyenne en une dizaine d'années (entre 2 et 20 ans) avec apparition progressive de signes

extrapyramidaux, de troubles de la marche et parfois de comitialité. Ce tableau aboutit finalement à l'état grabataire et au décès à l'occasion des complications du décubitus.

L'anosognosie (la faible reconnaissance de l'importance des troubles par le patient) est relativement fréquente au cours de la maladie (Jacob et al., 2011)

1.3 Physiopathologie

Sur le plan physiopathologique, il s'agit d'une atteinte neurodégénérative caractérisée par un dépôt de protéines anormales: les agrégats de substance amyloïde extracellulaires et les lésions de dégénérescence neurofibrillaire intracellulaires.

Les plaques amyloïdes ou plaques séniles sont composées d'agrégats du peptide A β résultant du clivage anormal de la protéine transmembranaire APP (A β precursor protein) par les enzymes β et γ secrétases et d'alpha-synucléine (Querfurth et al., 2010 ; Jalbert et al., 2008) (voir figure 1. A).

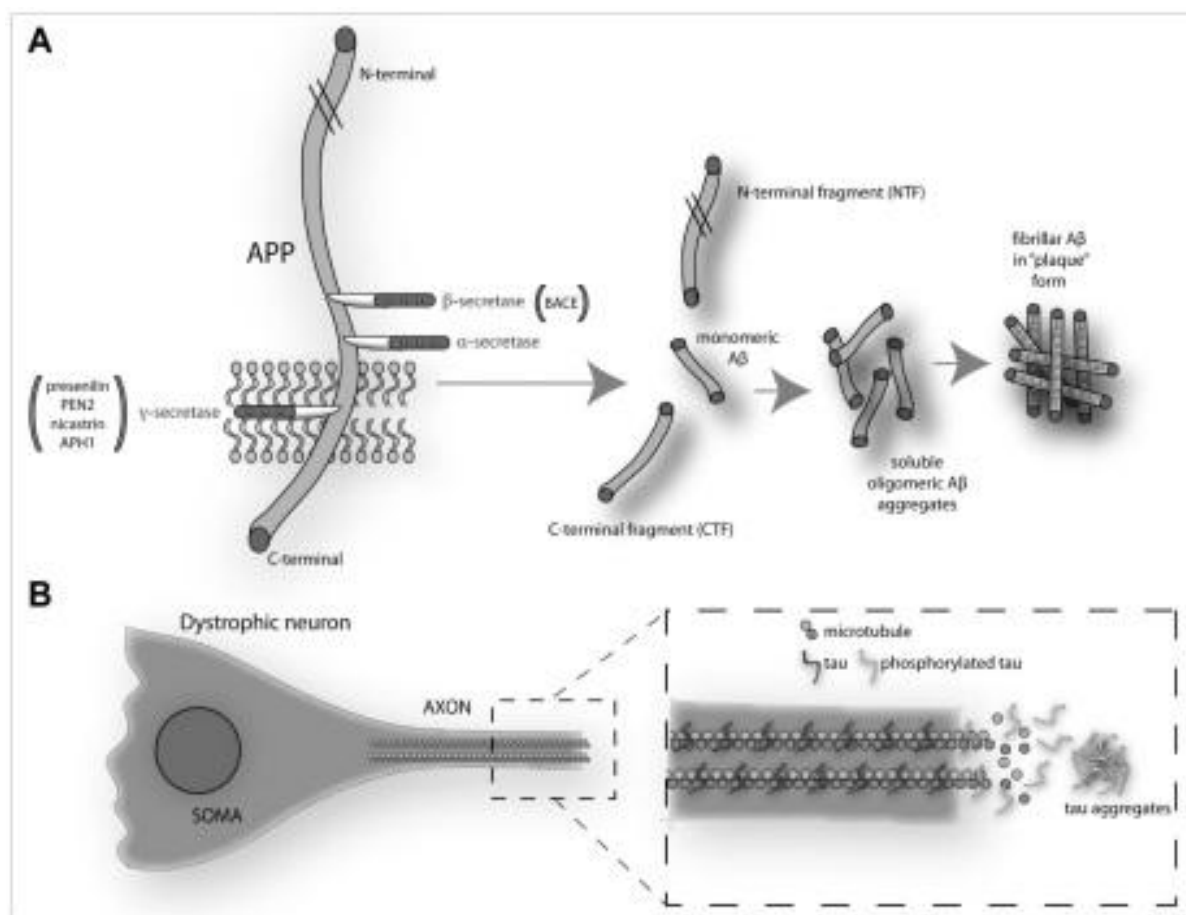


Figure 1. Physiopathologie des plaques amyloïdes (A) et des lésions de dégénérescence neurofibrillaire (B) au cours de la maladie d'Alzheimer (Wesson et al., 2011).

Les lésions neurofibrillaires intracellulaires résultent de l'accumulation de la protéine tau, une des protéines modulant la stabilité de la tubuline, composant majeur des microtubules, anormalement phosphorylée (Tung et al., 2012, Takata et al., 2012) (voir figure 1 B).

Les mécanismes qui sous-tendent ces accumulations protéiques anormales ainsi que la fonction de la protéine APP restent encore mal connus, et si la constitution des plaques amyloïdes a longtemps été considérée comme l'élément déterminant de la physiopathologie de la maladie de plus en plus d'arguments apparaissent dans la littérature pour soutenir l'hypothèse d'une synergie entre les anomalies du métabolisme de la protéine APP et de la protéine tau, provoquant ainsi une perturbation des activités synaptiques et mitochondriales neuronales (Roberson et al., 2007; Quintanilla et al., 2011, Hauptmann et al., 2006).

On observe ainsi au cours de la maladie une atrophie corticale prématurée et une diminution de la masse cérébrale, prédominant au niveau des aires impliquées dans le fonctionnement cognitif et les habiletés comportementales telles que le cortex entorhinal, l'hippocampe, les lobes temporaux, le cortex cingulaire et les régions associatives pariétales (Ballard et al., 2011). Les neurones cholinergiques sont également atteints au cours de la maladie.

1.4 Génétique

Si la plupart des formes de l'affection (99% environ) sont dites sporadiques ou idiopathiques et d'étiologie encore largement méconnue actuellement, il existe également des formes familiales de l'affection, souvent précoces (début avant 60 ans), d'origine génétique, comprenant moins d'1 % des cas (mais 20% des formes précoces) et se transmettant sur un mode autosomique dominant. Ces formes génétiques résultent de mutations du gène *PSEN1* qui code pour le complexe protéique qui participe au clivage de la protéine APP par l'activité gamma sécrétase (*Préséniline, chromosome 14*, 69% des cas), de mutations ou de duplications du gène *APP* (*Amyloid bêta A4 precursor protein, chromosome 21*, 13% et 7,5% des cas respectivement) et bien plus rarement d'une mutation du gène *PSEN2* (*Préséniline2, chromosome 1*, 2% des cas) (Alvez et al., 2012 ; Wesson et al., 2011, Reitz et al., 2011). Il faut enfin noter qu'un facteur de prédisposition génétique existe pour les formes sporadiques. Il s'agit de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E. L'hétérozygotie pour cet allèle est corrélée à un risque relatif de développer une maladie d'Alzheimer de 2 à 3, ce risque relatif s'élève à 7 à 9 en cas d'homozygotie (pour une revue voir Reitz et al., 2011)

1.5 Facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque qui ont été identifiés, l'âge, le sexe féminin, le portage de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E, le tabagisme, le diabète, l'atteinte vasculaire, l'obésité, le syndrome métabolique, l'hypertension, des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ou de démence, un faible niveau d'éducation, un manque d'activité, la dépression, un faible revenu ont été associés avec une plus grande probabilité de développer une maladie d'Alzheimer idiopathique (Alvez et al., 2012 ; pour une revue voir Reitz et al., 2011).

1.6 La notion de MCI

Il est probablement utile de rappeler que ces dernières années un nouveau syndrome gravitant autour de l'entité clinique Alzheimer a été individualisé, il s'agit du déficit cognitif isolé ou *mild cognitive impairment* (MCI) (Petersen et al., 1999). Ce syndrome a reçu tant de définitions qu'il est devenu difficile à manipuler cliniquement. Toutefois il se caractérise par la présence d'un

déficit cognitif, mnésique en particulier survenant relativement isolément, sans que les répercussions au niveau de la vie quotidienne ne justifient le diagnostic de démence. Environ 50% de ces patients MCI évolueront vers une maladie d'Alzheimer ou une autre démence dans les cinq ans, tandis que l'autre moitié gardera un déficit globalement stable (Albert et al., 2011 ; pour une revue voir Petersen et al., 2009).

2. Critères diagnostiques et classification

Bien que de nombreux critères diagnostiques aient été proposés afin d'aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer les plus fréquemment cités dans la littérature sont ceux du NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (McKhann et al., 1984) qui ont récemment fait l'objet d'une révision afin d'intégrer les acquis de 27 ans de recherche dans le domaine clinique, génétique, de l'imagerie médicale et de la biologie moléculaire (McKhann et al., 2011 ; Jack et al., 2011).

On distingue ainsi au sein du groupe des démences, les maladies d'Alzheimer probables, possibles, confirmées par l'examen neuropathologique et enfin les démences qui ne semblent pas dues à une maladie d'Alzheimer. Ces critères sont plus amplement détaillés dans les tables 1, 2 et 3.

2.1 Biomarqueurs

Il convient de noter qu'il existe également des biomarqueurs contribuant au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Ces biomarqueurs peuvent être classés en deux catégories : les marqueurs de l'accumulation de protéine A β amyloïde (tomographie par émission de positons utilisant un marqueur amyloïde, analyse du liquide céphalorachidien à la recherche d'une diminution des taux de la protéine A β amyloïde) et les marqueurs de la dégénérescence neuronale (tomographie par émission de positons utilisant le 18-FDG à la recherche d'un hypométabolisme temporo-pariétal, analyse du liquide céphalorachidien à la recherche d'une majoration des taux de protéine tau globale et phosphorylée (p-tau) et résonance magnétique nucléaire structurale de l'encéphale à la recherche d'une atrophie cérébrale prédominant au niveau temporo-pariétal) (Alvez et al., 2012 ; Jack et al., 2011 ; Ballard et al., 2011).

Il est important de constater que les nouveaux critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA n'intègrent toujours qu'indirectement les données issues de l'analyse des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer ou de la recherche de mutations génétiques.

Néanmoins McKhann et al. ont introduit la notion de maladie d'Alzheimer probable avec niveau de certitude augmenté lorsqu'il existe des arguments formels pour un déclin cognitif, évalué anamnesticquement ou objectivement par comparaison avec une ancienne évaluation neuropsychologique ou encore lorsqu'il existe une mutation génétique mise en évidence au niveau des gènes APP, PSEN1 ou PSEN2 (*vide supra*) chez des patients qui présentent des troubles correspondant aux critères de maladie d'Alzheimer probable.

En ce qui concerne les biomarqueurs les critères du NINCDS-ADRDA accordent également un niveau de certitude augmenté chez les patients pour lesquels l'analyse des biomarqueurs

démontre un pattern compatible avec une maladie d'Alzheimer (Jack et al., 2011 ; Mc Khann et al., 2011).

• **Table 1. Critères diagnostiques réactualisés pour un syndrome démentiel toutes causes confondues. NINCDS-ADRDA (2011).**

1	Les troubles cognitifs et comportementaux s'accompagnent d'un impact au niveau professionnel ou lors des activités quotidiennes.
2	Les troubles cognitifs et comportementaux représentent un déclin par rapport au niveau antérieur de performance ou de fonctionnement.
3	Les troubles cognitifs et comportementaux ne sont pas expliqués par un délire ou un syndrome psychiatrique important.
4	Les troubles cognitifs sont mis en évidence et diagnostiqués par la combinaison de (1) d'une anamnèse menée auprès du patient et de l'accompagnant et (2) d'une évaluation cognitive objective réalisée au lit du patient ou par le biais d'un bilan neuropsychologique.
5	<p>Les troubles cognitifs et comportementaux entreprennent au minimum deux des domaines suivants :</p> <p>1. Altération de la capacité à acquérir et à se remémorer de nouvelles informations – <i>Les symptômes peuvent comprendre : questions répétitives, oublis de rendez-vous ou d'évènements, attribution d'évènements à de mauvaises personnes, se perdre dans un chemin connu.</i></p> <p>2. Altération de la capacité de jugement et de la réalisation de tâches complexes – <i>Les symptômes peuvent comprendre : difficulté à comprendre les risques, difficultés dans la gestion financière, difficulté à la prise de décisions, difficultés de planification ou lors de la réalisation de tâches séquentielles.</i></p> <p>3. Altération des fonctions visuo-spatiales – <i>Les symptômes peuvent comprendre : difficultés à reconnaître les visages ou des objets courants, difficulté à trouver des objets malgré une acuité visuelle correcte.</i></p> <p>4. Altération des fonctions langagières – <i>Les symptômes peuvent comprendre : difficulté à comprendre le sens de mots communs, hésitations, fautes d'orthographe ou de grammaire.</i></p> <p>5. Modifications de la personnalité ou du comportement – <i>Les symptômes peuvent comprendre : changements d'humeur inhabituels, agitation, apathie, perte d'initiative, retrait social, perte d'intérêt pour des activités, perte des capacités d'empathie, comportements compulsifs ou obsessionnels, comportement social inadapté.</i></p>

Notons pour mémoire que l'examen neurologique, qui n'est pas non plus directement pris en compte dans ces critères, ne démontre habituellement pas de signes déficitaires, du moins au début de la maladie.

Enfin, signalons que l'anosognosie, même si elle constitue un symptôme fréquent, n'est pas reprise dans les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer par McKhann et al.

• **Table 2. Critères diagnostiques et classificatoires de la maladie d'Alzheimer probable NINCDS-ADRDA (2011).**

<p>Critères pour le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer "probable":</p>	<p>1. Présence d'un syndrome démentiel (tel que défini précédemment) comprenant les caractéristiques suivantes :</p> <p>A. Début insidieux. Les symptômes ont progressé durant des mois ou des années et ne suivent pas un décours aigu ou subaigu.</p> <p>B. Une histoire claire de détérioration cognitive rapportée ou observée .</p> <p>C. Les déficits cognitifs initiaux et dominants à l'anamnèse et à l'examen se situent dans l'une des catégories suivantes :</p> <p>a. Mode de présentation amnésique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Il s'agit de la présentation syndromique la plus fréquente de la maladie d'Alzheimer. Le déficit doit inclure une altération de la capacité à acquérir et à se remémorer de nouvelles informations. On doit également retrouver des troubles cognitifs portant sur au moins un autre domaine.</i> <p>b. Mode de présentation non-amnésique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Présentation langagière : Le déficit prédominant concerne un manque de mot mais un déficit dans d'autres domaines doit être présent.</i> • <i>Présentation visuo-spatiale : Le déficit prédominant concerne les capacités visuo-spatiales, comprenant des agnosies visuelles ou spatiales, des troubles de la reconnaissance des visages, une alexie... On doit également retrouver des troubles cognitifs portant sur au moins un autre domaine.</i> • <i>Présentation dysexécutive : Le déficit prédominant concerne des troubles du raisonnement ou du jugement ainsi que de la résolution de problèmes. On doit également retrouver des troubles cognitifs portant sur au moins un autre domaine.</i> <p>D. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable ne peut pas être posé s'il existe :</p> <p>a. Présence d'une atteinte cérébrovasculaire importante caractérisée par une histoire d'AVC concomitant à la dégradation cognitive, ou présence d'AVC multiples et/ou étendus ou encore d'une importante leuco-araïose.</p> <p>b. Arguments plaçant pour une démence à corps de Lewy autres que les troubles cognitifs eux-mêmes.</p> <p>c. Arguments pour une variante de démence fronto-temporale.</p> <p>d. Arguments plaçant pour une aphasie primaire progressive de type sémantique ou pour une aphasie primaire progressive de type non fluent.</p> <p>e. Arguments pour une maladie neurologique active, une atteinte médicale non neurologique ou une cause pharmacologique pouvant expliquer les symptômes.</p>
---	---

• **Table 3. Critères diagnostiques et classificatoires de la maladie d'Alzheimer possible, confirmée par l'examen neuropathologique et des démences qui ne semblent pas dues à une maladie d'Alzheimer NINCDS-ADRDA (2011).**

<p>1. Critères pour le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer "possible ":</p>	<p>1. Dé cours atypique. <i>Les critères diagnostiques pour une maladie d'Alzheimer probable sont rencontrés mais il existe un début brutal ou il est difficile de trouver des arguments anamnesticques ou objectifs pour un déclin progressif des fonctions cognitives.</i></p> <p>OU</p> <p>2. Présentation étiologique mixte. <i>Les critères diagnostiques pour une maladie d'Alzheimer probable sont rencontrés mais il existe :</i></p> <p><i>a. Présence d'une atteinte cérébrovasculaire importante caractérisée par une histoire d'AVC concomitant à la dégradation cognitive, ou présence d'AVC multiples et/ou étendus ou encore d'une importante leuco-araïose.</i></p> <p><i>b. Arguments plaidant pour une démence à corps de Lewy autres que les troubles cognitifs eux-mêmes.</i></p> <p><i>c. Arguments pour une maladie neurologique active, une atteinte médicale non neurologique ou une cause pharmacologique pouvant expliquer les symptômes.</i></p>
<p>2. Critères pour le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer confirmée par neuropathologie :</p>	<p>1. Les troubles correspondent aux critères cliniques pour la maladie d'Alzheimer tels que définis précédemment.</p> <p>2. Présence de critères diagnostiques définis dans la littérature pour une maladie d'Alzheimer à l'examen neuropathologique.</p>
<p>3. Critères pour le diagnostic d'une démence qui ne semble pas due à la maladie d'Alzheimer :</p>	<p>1. Les troubles ne correspondent pas aux critères cliniques pour la maladie d'Alzheimer.</p> <p>2. a. Nonobstant la correspondance avec les critères diagnostiques pour la maladie d'Alzheimer possible ou probable, il existe des arguments suffisants pour un diagnostic alternatif comme une démence liée au VIH , une chorée de Huntington ou d'autres atteintes qui peuvent, même rarement ressembler à une maladie d'Alzheimer.</p> <p>b. Nonobstant la correspondance avec les critères diagnostiques pour la maladie d'Alzheimer possible ou probable, les taux de protéine Aβ et les biomarqueurs des lésions neuronales sont négatifs.</p>

3. Traitement et prise en charge

3.1. Traitement médicamenteux

Il n'existe aucun traitement curatif ou permettant de ralentir l'évolution de la maladie d'Alzheimer (Jalbert et al., 2008).

La classe des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, par le biais d'une augmentation de la concentration synaptique en acétylcholine, agit de manière symptomatique, essentiellement via le recrutement de mécanismes attentionnels (Bond et al, 2012). Un agoniste partiel des récepteurs glutamatergiques, la mémantine, vise à diminuer l'excitotoxicité, résultant d'un excès de glutamate, qui a été invoquée comme un des facteurs pathogéniques des maladies neurodégénératives (Winslow et al., 2011). Les extraits de *Ginkgo biloba* auraient une action anti-oxydante et diminueraient l'atteinte cérébrale par les radicaux libres, autre hypothèse pathogénique envisagée dans la maladie d'Alzheimer. Les arguments pour l'efficacité de ces deux dernières classes sont toutefois incomplets (Winslow et al., 2011). Un résumé des différentes classes médicamenteuses disponibles en Belgique est donné dans la table 1. (Jedidi et al., 2010).

• **Table 1. Classes médicamenteuses reconnues pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.**

CLASSE	MOLECULE	NOM COMMERCIAL	POSOLOGIE	EFFETS SECONDAIRES
1. Inhibiteurs de l'acetyl-cholinestérase	Donezepil	Aricept°	De 5 à 10 mg /jour (comprimé)	Nausées, Vomissements, Diarrhée, Sudation profuse, Bradycardie, Bloc AV, Incontinence urinaire, Epilepsie, Majoration du syndrome extr-pyramidal, Prolongement de l'effet des curarisants.
	Rivastigmine	Exelon°	De 2x 1,5 mg à 2x6 mg/jour, en augmentant par palliers de 1,5 mg. (gélules ou patch de 5 cm2 puis 10 cm2)	
	Galantamine	Reminyl°	De 8 mg à 24 mg en passant par 16 mg /jour. (gélules)	
2. Agoniste partiel des récepteurs glutamatergiques	Memantine	Ebixa°	De 5 à 20 mg /jour (comprimés ou soluté)	Potentialisation des effets de type cholinergique, dopaminergique ou neurodysléptique.
3. Antioxydants	Extraits de ginkgo biloba	Tanakan°, Tavinin°	De 2x40 mg à 6x40 mg /jour (comprimés)	Risque accru d'hémorragie liées aux traitements anti-thrombotiques, Convulsions.

3.2. Approches non médicamenteuses

Il va sans dire qu'un simple traitement médicamenteux, s'il s'avère souvent utile, ne peut suffire face à une symptomatologie si complexe (Atri, 2011). D'autant qu'aucune molécule existante ne peut restaurer les fonctions cognitives altérées et que le traitement à visée cholinergique n'agit qu'en augmentant les capacités attentionnelles.

Les approches non pharmacologiques ont donc ici une place prépondérante (Atri, 2011 ; Hermann et al., 2010). Parmi celles-ci, citons les conseils et l'enseignement de stratégies visant à pallier le déficit mnésique. On veillera également à adapter l'environnement du patient. On conseillera également au patient de conserver une vie sociale active. Enfin, un suivi (comprenant notamment une revalidation cognitive) peut être instauré au sein d'une infrastructure adaptée et multidisciplinaire (<http://inami.fgov.be/care/fr/revalidatie/convention/hospitals-memory/>).

Un autre aspect non médicamenteux du traitement à ne pas négliger est celui de l'accompagnement du proche qui cohabite avec le patient et/ou s'occupe de lui. En effet, les symptômes engendrés par la maladie d'Alzheimer, qu'ils soient cognitifs, comportementaux ou émotionnels, laissent souvent les proches du patient déconcertés, voire frustrés ou blessés (Moraes et al., 2009 ; Schulz et al., 2008). Sur ce point, on sera également particulièrement attentif à optimiser les aides et les soins à domicile afin de soulager au maximum le proche du patient (Zarit et al., 2011 ; Poulin et al., 2010).

4. Conclusion

La maladie d'Alzheimer est donc une maladie fréquente et très invalidante tant sur le plan individuel que social ou affectif. Le diagnostic doit être posé après une anamnèse soigneuse, un bilan des fonctions cognitives éventuellement poussé et des examens complémentaires bien choisis. Il convient d'adapter le traitement à chaque patient, ce qui peut être difficile. Enfin, il faudra être très attentif aux aspects non pharmacologiques du traitement qui constituent une part indispensable de la prise en charge, et ne pas négliger le suivi du ou des proches du malade.

La maladie d'Alzheimer s'inscrit comme un objectif majeur de recherche dans la mesure où elle constitue de par sa fréquence, les complications qu'elle entraîne et les soins multidisciplinaires lourds et coûteux qu'elle nécessite, un enjeu majeur pour l'économie de la santé des pays industrialisés (Lopez, 2011 ; Sadik et al., 2003).

CHAPITRE 2

L'ANOSOGNOSIE AU COURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Une partie de cette section (points 2, 3, 5 et 7) à été partiellement adaptée d'un chapitre d'ouvrage récent traitant de la conscience de soi et à la rédaction duquel nous avons pris part (Feyers et al., 2012).

1. Historique

La description de patients ignorant ou négligeant les troubles ou les maladies qui les affectent abondent tout au long de l'histoire médicale à l'exemple de cette anecdote de Sénèque, qui, dès l'Antiquité, décrit le cas d'une femme inconsciente de sa cécité (Bisiach et al., 1991). Toutefois à la suite des travaux des sémiologues du XIXe siècle, ce trouble est de mieux en mieux décrit et caractérisé à l'instar du reste de la propédeutique neurologique.

Ainsi Carl Wernicke rapporta-t-il un manque de conscience pour leurs troubles langagiers chez des patients aphasiques (Lebrun, 1984 ; Wernicke, 1874). Le psychiatre russe Sergueï Korsakoff, caractérisant le syndrome thiaminoprive qui portera son nom, soulignera quelques années plus tard le manque de conscience des patients atteints en ce qui concerne leurs troubles mnésiques (Kopelman et al., 2009 ; Witkowski et al., 2008 ; Korsakoff, 1898 ; Korsakoff, 1887).

L'autrichien Gabriel Anton quant à lui, décrira à la fin du XIXe siècle le cas de patients atteints de cécité corticale ou de lésions pariétales qui semblent inconscients de leur troubles respectivement visuels ou moteurs (Kumbier et al., 2005 ; Anton, 1898).

Toutefois c'est le neurologue français Joseph Babinski qui introduisit pour la première fois le terme *anosognosie* dans la littérature (Prigatano, 2009 ; Babinski, 1914) afin de décrire l'absence de conscience de certains patients concernant leurs déficits sensitifs ou moteurs après un accident vasculaire cérébral. Initialement donc l'anosognosie se rapporte aux fonctions sensori-motrices mais l'acception se généralise ensuite assez rapidement à l'ensemble du domaine neuropsychiatrique (pour revue voir Prigatano, 2009, Markovà et al., 2005, Pia et al., 2006, Ecklund-Johnson et al., 2005).

2. Définition

Etymologiquement le terme anosognosie dérive des racines grecques *a*, « sans », *nosos*, « maladie » et *gnôsis*, « connaissance ». Au sens strict du terme il s'agit donc de la méconnaissance d'un trouble par la personne qui en est atteinte (Delamare et al., 1986).

Il est assez paradoxal de constater que malgré le fait que l'anosognosie constitue un concept assez aisé à manipuler en clinique il n'existe pas de définition consensuelle de ce symptôme dans la littérature, certains auteurs en donnant une définition étiologique et d'autres une définition plus fonctionnelle ou clinique. Cette lacune apparaît vraisemblablement comme le corolaire de la complexité de ce trouble qui peut intéresser une grande variété de domaines de la cognition et du comportement (Starkstein et al., 1996) et se présenter de manière parfois fort différente d'un patient à l'autre.

Récemment l'anosognosie a ainsi été définie comme une conscience atténuée de divers déficits sensitifs, moteurs ou cognitifs (Mograbi et al., 2009 ; Ansell et al., 2006) ou comme le manque de prise de conscience d'un patient des déficits résultant d'une lésion ou d'un traumatisme cérébral (Ries et al., 2007).

Dans le cas des patients déments, Salmon et coll. proposent de définir l'anosognosie comme un jugement altéré des patients concernant leur propre cognition, humeur, comportement et activités quotidiennes (Salmon et al., 2008).

A la suite de ces auteurs, Amanzio définit l'anosognosie comme une incapacité à prendre conscience d'un déficit cognitif particulier concernant des modalités fonctionnelles spécifiques comme la perception, l'action, ou le langage. Il propose ainsi de parler par exemple d'anosognosie des troubles phasiques ou d'anosognosie de l'hémiplégie (Amanzio et al., 2011) associant à la description clinique le domaine concerné plutôt que d'employer le terme d'anosognosie seul.

L'anosognosie ne peut donc plus actuellement être considérée comme une entité clinique unique mais doit plutôt se concevoir comme l'interaction de différents déficits dans la prise de conscience, impliquant plusieurs domaines et pouvant varier tant en termes d'intensité qu'en termes de domaines intéressés au cours du temps (Morris et al., 2012 ; Antoine et al., 2004).

Même si le terme anosognosie (*anosognosia*) est répandu dans la littérature, il est toutefois fréquent de retrouver les termes suivants : conscience altérée (*impaired awareness*), absence de conscience des déficits (*unawareness/reduced awareness of deficits*), et manque de discernement (*lack/loss of insight*); employés dans la même acception. Nous utiliserons ces termes dans le même sens dans la suite de notre travail. Précisons également que lorsque nous employons le terme « anosognosie portant sur les traits de personnalité », par souci de concision, c'est en réalité à l'anosognosie portant sur les *modifications* de la personnalité *au cours de temps* que nous faisons référence.

Enfin, pour mémoire, il convient également de distinguer l'anosognosie du déni (*denial*), un mécanisme de protection du psychisme bien connu en psychologie médicale (Ecklund-Johnson et al., 2005), de l'indifférence (*lack of concern, indifference*) qui s'inscrit plutôt dans le cadre d'un syndrome frontal/dysexécutif avec apathie (Achi et al., 2012 ; Derouesné, 2004) et de la confabulation qui correspond à la production involontaire de faux souvenirs utilisant des éléments du quotidien, que l'on observe notamment au cours du syndrome Korsakovien (Attali et al., 2009 ; Kopelman et al., 2009).

3. Hypothèses étiologiques

Bien que de nombreuses hypothèses étiologiques visant à expliquer les mécanismes de l'anosognosie aient été avancées dans la littérature, celles-ci suscitent toujours de larges débats actuellement tant les mécanismes qui sous-tendent l'anosognosie semblent complexes. On peut schématiquement classer les différentes hypothèses étiologiques pour l'anosognosie au cours des démences en trois grandes catégories (Ecklund-Johnson et al., 2005).

La première de ces catégories comprend les hypothèses avançant que l'anosognosie résulte d'un déficit sévère dans l'apprentissage de nouvelles informations (Sunderland et al., 1983 ; Schacter et al., 1990).

La seconde catégorie étiologique comprend les hypothèses selon lesquelles l'anosognosie relèverait de mécanismes psychologiques de défense du psychisme proches du déni, le patient, face à l'irréversibilité de ses troubles cognitifs et à la peur qu'ils engendrent, se refusant à les envisager. L'anosognosie ne résulterait donc pas d'une cause physique selon les tenants de ces hypothèses (Reisberg et al., 1985; Sevush et al., 1993 ; 1999 ; Weinstein et al., 1991 ; 1955).

La troisième catégorie étiologique comprend les hypothèses postulant que l'anosognosie découle de lésions des réseaux cérébraux spécifiques impliqués dans les mécanismes de la conscience de soi (Baars et al., 1992 ; Bisiach et al., 1986 ; McGlynn et al., 1989 ; Morris et al., 2012 ; Hannesdottir et al., 2007 ; Salmon et al., 2005). La plupart des travaux récents sur l'anosognosie s'inscrivent dans le cadre de ce troisième groupe d'hypothèses, même s'il existe des différences conceptuelles parfois importantes entre les différents modèles théoriques utilisés (pour une revue voir Ecklund-Johnson et al., 2005 ; Antoine et al., 2004).

Il faut toutefois noter que ces catégories ne sont pas mutuellement exclusives et que certains auteurs avancent des hypothèses plus complexes dans lesquelles des facteurs psychologiques, essentiellement au début de la maladie, expliquent l'anosognosie au même titre que les lésions des réseaux neuronaux impliqués dans la conscience de soi qui surviennent secondairement dans le décours des processus pathologiques (Clare et al., 2012 ; Clare, 2002 ; Sabat, 1994 ; 2001). D'autres auteurs tels Mograbi expliquent principalement l'anosognosie par un déficit de réactualisation des connaissances relatives à soi-même à la suite de la dégénérescence neuronale (Mograbi et al., 2009).

4. L'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer

4.1. Prévalence

Au vu de la grande hétérogénéité des manifestations cliniques de l'anosognosie et de la différence entre les méthodes d'évaluation utilisées (Clare, 2004 ; Derouesné et al., 1999), il n'est guère aisé d'établir des données épidémiologiques consensuelles.

Il est généralement admis que la prévalence de l'anosognosie augmente en fonction de la sévérité de la maladie (Vogel et al., 2005 ; Sevush, 1999). La prévalence de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer passerait ainsi d'environ 10% des cas dans les stades débutants à 30% environ pour les stades modérés, puis à 50% et 60% environ pour les stades moyens et sévères (Turro-Garriga et al., 2012 ; Starkstein et al., 2006).

C'est probablement la combinaison de cette prévalence augmentant au fil de l'évolution de la démence et de la différence entre les différentes méthodes d'évaluation utilisées qui explique les grandes divergences que l'on peut observer entre les premières séries évaluant la prévalence de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer. En effet ces études avançaient des chiffres pour la prévalence de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer pouvant varier de 15% (Reed et al., 1993) à 39% (Starkstein et al., 1997) ou 80% (Sevush et al., 1993).

4.2. Notions épidémiologiques et corrélats cliniques

Au cours des dernières années de nombreux travaux ont eu pour objectif d'explorer les corrélats cliniques de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer afin de mieux appréhender le contexte étiologique dans lequel celle-ci survient. Pour diverses raisons déjà évoquées plus haut il semble difficile d'établir des consensus sur ces questions. Remarquons également que si certaines caractéristiques cliniques semblent associées à l'anosognosie, n'étant pas des facteurs déclenchants *per se*, elles ne sont généralement ni nécessaires ni suffisantes pour expliquer la survenue de celle-ci.

4.2.1. Age

Certains auteurs avancent l'hypothèse d'une corrélation positive entre la survenue de l'anosognosie et l'âge des patients, les patients âgés seraient ainsi plus susceptibles de présenter une anosognosie. (Derouesné et al., 1999 ; Starkstein et al., 2006). Toutefois, d'autres travaux ne supportent pas ces résultats (Shibata et al., 2008 ; Gil et al., 2001).

4.2.2. Sexe

Pour certains auteurs, l'anosognosie s'observerait plus fréquemment chez les personnes de sexe féminin (Sevush et al., 1993).

4.2.3. Niveau d'éducation

A notre connaissance, aucune étude n'a jusqu'à présent démontré de corrélation entre le niveau d'aducation des sujets atteints et l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer (Shibata et al., 2008. Gil et al., 2001 ; Sevush et al., 1993).

4.2.4. Durée et sévérité de la maladie

Si certains travaux suggèrent qu'il existe une association positive entre la durée de la maladie et l'anosognosie (Gil et al., 2001) et que celle-ci serait plus importante lorsque la durée de la maladie est plus longue (Kashiwa et al., 2005), d'autres en revanche ne rapportent pas cette corrélation (Shibata et al., 2008). En ce qui concerne la relation entre anosognosie et sévérité de la maladie d'Alzheimer, la question, encore une fois, est controversée puisque si selon un certain nombre d'études il existe une anosognosie plus fréquente dans le décours d'une maladie au stade sévère (Starkstein et al., 2006 ; Kashiwa et al., 2005 ; Gil et al., 2001) ce constat n'est pas toujours retrouvé (Shibata et al., 2008).

4.2.5 Dépression

La plupart des études font état d'une corrélation inverse entre dépression et anosognosie, postulant que les patients les moins dépressifs sont également les plus anosognosiques (Kashiwa et al., 2005 ; Salmon et al., 2006). Toutefois cette hypothèse n'est pas toujours confirmée (Shibata et al., 2008).

4.2.6 Troubles cognitifs

Par définition (*vide supra*), au cours de la maladie d'Alzheimer, l'anosognosie coexiste avec des troubles cognitifs, principalement mnésiques et exécutifs. Certains auteurs établissent une corrélation entre les troubles cognitifs, principalement les troubles en mémoire épisodique et l'anosognosie, tentant d'expliquer, du moins en partie celle-ci par ceux-là (Morris et al., 2012 ; Mograbi et al., 2009 ; Hannesdottir et al., 2007).

D'autres auteurs toutefois avancent *a contrario* que l'anosognosie est plus fortement corrélée aux troubles affectifs et comportementaux qu'aux troubles cognitifs (Vogel et al., 2005 ; Derouesné et al., 1999).

5. Outils diagnostiques

On distingue classiquement trois types de méthodes visant à diagnostiquer et à évaluer l'anosognosie. Celles-ci font respectivement appel à l'évaluation par le clinicien, par un proche du patient et enfin à l'évaluation du patient lui-même concernant ses propres performances cognitives.

5.1. Evaluation de l'anosognosie par le clinicien (*Clinician rating*)

Ce premier type d'investigation fait appel à l'évaluation de l'anosognosie du patient par le clinicien lui-même. Il s'agit *de facto* d'une anamnèse orientée, menée auprès du patient et de son accompagnant, au cours de laquelle le clinicien va explorer les différents domaines où l'anosognosie est susceptible de s'exprimer (Derouesné et al., 1999). Le clinicien peut se baser sur différentes échelles afin d'objectiver son impression clinique.

Cette méthode a l'avantage de permettre une évaluation rapide de la conscience du patient concernant ses troubles et d'approfondir plus spécifiquement certaines questions (Sevush et al., 1993). En revanche cette approche clinique évalue difficilement le contexte dans lequel les troubles surviennent et dépend essentiellement des réponses verbales explicites du patient. Enfin ce type d'approche est très investigateur dépendante, étant fonction de l'expérience du clinicien (pour une revue voir Clare et al., 2005).

5.2. Score différentiel subjectif (*Subjective rating Discrepancy*)

Ce second type d'investigation se base sur la comparaison différentielle entre l'évaluation du patient et celle de son proche, concernant ses activités ou troubles cognitifs, à l'aide de questionnaires, le patient et son proche répondant aux mêmes questions, leurs réponses étant ensuite comparées. Un score de discordance est ensuite établi, évaluant l'anosognosie du patient (Derouesné et al., 1999 ; Starkstein et al., 1996).

Cette méthode a l'avantage de pouvoir explorer de nombreux domaines où l'anosognosie peut s'exprimer (Clare et al., 2002 ; Vogel et al., 2005) et de fournir des données quantitatives et non plus qualitatives, ce qui constitue un avantage certain en ce qui concerne la conduite d'études cliniques.

En revanche il convient de noter qu'il n'existe pas de méthode bien définie dans la littérature en ce qui concerne la façon de calculer le score de discordance entre les réponses du patient et celles de son

proche. Certains calculent simplement la différence entre les deux scores (Salmon et al., 2008 ; Vogel et al., 2005), d'autres utilisent par exemple le nombre de questions où le patient et son proche ne donnent pas la même réponse (Ruby et al., 2009).

En outre cette approche part du principe que le jugement du proche est toujours fiable, donnant un aperçu correct et non biaisé des performances cognitives et du fonctionnement du patient alors que certains facteurs comme la dépression peuvent rendre le jugement du proche plus sévère (Jorm et al., 1994). De plus, le patient ne surestime pas toujours ses capacités de fonctionnement (Michon et al., 1994).

Toutefois soulignons que de récentes études ont démontré que le proche du patient était capable de donner des capacités de celui-ci une évaluation fiable, le tout étant qu'il interagisse souvent avec celui-ci (Talassi et al., 2007 ; Caccione et al., 2003 ; Tierney et al., 1996 ; Strauss et al., 1993).

Enfin, ce type d'approche exige du patient un fonctionnement cognitif encore satisfaisant afin de pouvoir répondre correctement aux questions, complexes par essence et faisant appel à des capacités cognitives de très haut niveau, qui lui sont posées (pour une revue voir Clare et al., 2005).

5.3. Jugement différentiel objectif (*Objective judgement discrepancy*)

Ce troisième type d'investigation, moins fréquent de la littérature, se base sur la comparaison différentielle entre les prédictions du patient concernant une tâche et ses performances effectives ou celles d'un groupe contrôle. Cette approche utilise principalement des tâches de métamémoire où le patient doit estimer la probabilité qu'il se souvienne d'un item ou qu'il le reconnaisse (*likelihood of recall, feeling of knowing*).

Comme la méthode précédente, l'évaluation par score différentiel objectif permet de fournir des données quantitatives, plus facilement exploitables dans une démarche de recherche scientifique.

Il existe toutefois quelques problèmes méthodologiques qui ont été soulevés par différents auteurs. Tout d'abord, la mesure de l'anosognosie n'est pas consensuelle, se basant soit sur une prédiction globale de la performance soit sur un score item par item (Souchay et al., 2002; Mimura, 2008). Certains auteurs ont conseillé que la comparaison soit faite entre la prédiction du patient concernant son propre fonctionnement et ses performances objectives plutôt que de la comparer à la prédiction d'un proche en raison des obstacles méthodologiques évoqués plus haut (Dalla Barba et al., 1995), d'autres conseillent le recours à un groupe contrôle afin de pouvoir éliminer le biais induit par le fait qu'une personne saine peut être imprécise lorsqu'elle prédit ses performances (Barett et al., 2005). Une étude récente n'a toutefois pas démontré de corrélation entre ce type d'évaluation dite objective et une approche utilisant un score différentiel subjectif (Giovannetti et al., 2002). Par ailleurs, l'humeur ou la personnalité de certains sujets peuvent affecter leur estimation (Jorm et al., 1994). Il est également difficile pour les patients d'évaluer leurs compétences en laboratoire au cours de tests parfois assez éloignés de leur vécu quotidien (Antoine et al., 2004 ; pour une revue voir Clare et al., 2005).

6. Anosognosie et conscience de soi

Le concept d'anosognosie, tel que nous l'avons défini plus haut, est par essence étroitement intriqué avec la notion de conscience de soi puisqu'il fait appel dans sa définition à la notion d'une conscience de soi altérée ou abolie et il est donc difficile d'aborder l'un sans discuter de l'autre tant ces notions constituent l'image en miroir l'une de l'autre.

6.1. Conscience de soi, *Self* et réseau cérébral par défaut

La conscience de soi (*self consciousness, self awareness*) résulte de la faculté mentale de l'humain à être objet de sa propre conscience, appréhendant ses perceptions internes, les aspects de sa personnalité, ses actes et son existence (Gil, 2007). La conscience de soi comme l'anosognosie sont toutes deux étroitement associées au concept de *Self* qui peut être défini comme l'ensemble des connaissances/informations qu'une personne a d'elle-même, de son existence, de son identité, de ses buts, aspirations, traits de personnalité, comportements ou émotions (Duval et al., 2009). Au concept de *Self* s'attache également une notion d'évolutivité, puisque l'on considère que celui-ci évolue en fonction des objectifs personnels de l'individu, de son contexte et de son parcours (Mograbi et al., 2009).

La conception actuelle tend à considérer qu'il n'existe pas de centre d'intégration ultime de la conscience mais que celle-ci serait plutôt une propriété émergente de la connectivité entre un grand nombre de régions cérébrales (Morris et al., 2012 ; Tononi, 2012).

Les corrélats neuroanatomiques de la conscience de soi et du *Self* ont fait l'objet de nombre d'ouvrages explorant des conditions physiologiques ou pathologiques qu'il n'est guère aisé de résumer concisément et dont l'énoncé dépasse largement le cadre de notre travail.

Il est toutefois généralement admis qu'il existe un large recouvrement entre les régions participant au *Self* et le réseau cérébral par défaut (*default brain network, DBN, default mode network, DMN*) (Beason-Held, 2011 ; Gusnard et al., 2001 ; Schulman et al., 1997) que l'on définit comme un ensemble d'aires cérébrales s'activant lorsque le sujet est au repos, s'adonne à une activité introspective (Gusnard et al., 2001), de rêverie (*mind wandering*) ou de réflexion sur lui-même, de prise de perspective (y compris à la troisième personne), de projection dans le futur ou de remémoration (Greicius et al., 2004) et qu'il n'est pas concentré sur une tâche extérieure à réaliser ou un stimuli externe (Raichle et al., 2001 ; Esposito et al., 2006). Ce réseau cérébral intéresse le cortex cingulaire postérieur/precuneus, la jonction temporo-pariétale, le cortex médial préfrontal, les sillons frontaux supérieurs, les gyri para-hippocampiques et le thalamus (Vanhaudenhuyse et al., 2010 ; Raichle et al., 2001 ; Shulman et al., 1997) mais également le cortex cingulaire antérieur, les régions pariétales inférieures et les régions temporales médiales (Beason-Held, 2011 ; Esposito et al., 2006) (voir figure 1.).

L'activité de ce réseau cérébral dit par défaut est négativement corrélée avec celle du réseau attentionnel dorsal (*task positive network*), un ensemble d'aires cérébrales qui s'activent lorsque le sujet perçoit des stimuli extérieurs ou se concentre sur une tâche externe ou exerce une activité cognitive orientée (Raichle et al., 2001).

6.2. Modifications du réseau cérébral par défaut au cours du temps

Certaines études semblent suggérer que les activations au sein du réseau cérébral par défaut se modifient avec l'âge. Ainsi les activations observées chez les personnes âgées saines sont plus étendues et certaines régions supplémentaires semblent prendre part à ce réseau par défaut chez le sujet âgé, comme le cortex périorbitaire moyen et inférieur et le cortex temporal latéral (Greicius et

al., 2004). De plus on observe une moindre désactivation des régions cingulaires antérieures et postérieures ainsi que du précuneus lors d'une tâche cognitive chez les sujets âgés par rapport à des sujets plus jeunes (Grady et al., 2006 ; Persson et al., 2007). Certaines études ont également démontré une moindre activation, liée à l'âge, au sein des régions prenant part dans le réseau cérébral par défaut (Damoiseaux et al., 2007) ainsi qu'une diminution de la connectivité entre ces régions (Andrews-Hanna et al., 2007).

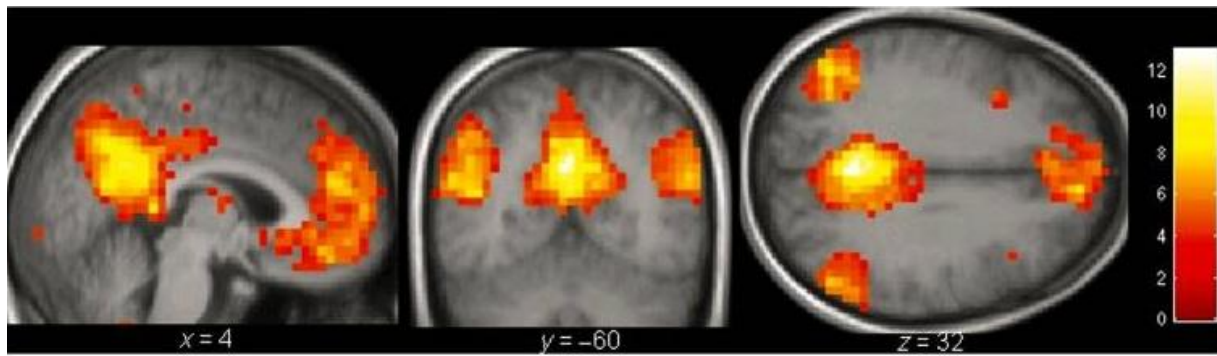


Figure 1. Le réseau cérébral par défaut chez le sujet jeune sain (IRMf). (Vanhaudenhuyse et al., 2010).

Ces données pourraient suggérer qu'il existe une réorganisation fonctionnelle du cerveau âgé (Cabeza et al., 2002) ainsi qu'une difficulté pour ce cerveau de transférer ses ressources des régions impliquées au sein du réseau par défaut vers celles impliquées dans la tâche cognitive en cours (Grady et al., 2006).

6.3. Le réseau cérébral par défaut au cours de la maladie d'Alzheimer

Il est également intéressant de noter que de nombreuses régions de ce réseau cérébral par défaut sont parmi les premières lésées au cours de la maladie d'Alzheimer ainsi que chez certains MCI (Beason-Held, 2011 ; Wolk et al., 2009 ; Ries et al., 2008). Plusieurs auteurs ont logiquement tenté d'approcher les modifications du réseau par défaut au cours de la maladie d'Alzheimer.

Ainsi, chez les sujets MCI (*vide supra*) on observe une activité moindre au niveau du cortex frontal médial, du cortex cingulaire postérieur et au sein des régions pariétales dans les conditions qui activent usuellement le réseau cérébral par défaut (Sorg et al., 2007). Chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer on retrouve une diminution de l'activité des régions hippocampiques et du précuneus au sein du réseau cérébral par défaut, ainsi qu'une diminution de la connectivité entre ces régions (Greicius et al., 2004). Les sujets Alzheimer et MCI montrent une moindre désactivation des régions frontales médiales et cingulaires postérieures ainsi que du précuneus durant une tâche cognitive (Celone et al., 2006 ; Rombouts et al., 2005). Il a été récemment démontré que la diminution de la désactivation de ces régions cérébrales pouvait être corrélée à l'importance des troubles chez ces patients (Petrella et al., 2007).

Ces données suggèrent que l'étude du réseau cérébral par défaut pourrait constituer un biomarqueur intéressant afin de déterminer quels sont les sujets à risques de développer une maladie d'Alzheimer (Beason Held, 2011).

7. Modèles théoriques de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer

A notre connaissance il n'existe à l'heure actuelle dans la littérature qu'un seul modèle théorique visant à expliquer l'anosognosie, il s'agit du modèle de conscience cognitive (*cognitive awareness model*), initialement proposé par Agnew et complété dans un second temps par Morris (Agnew et al., 1998 ; Morris et al., 2004).

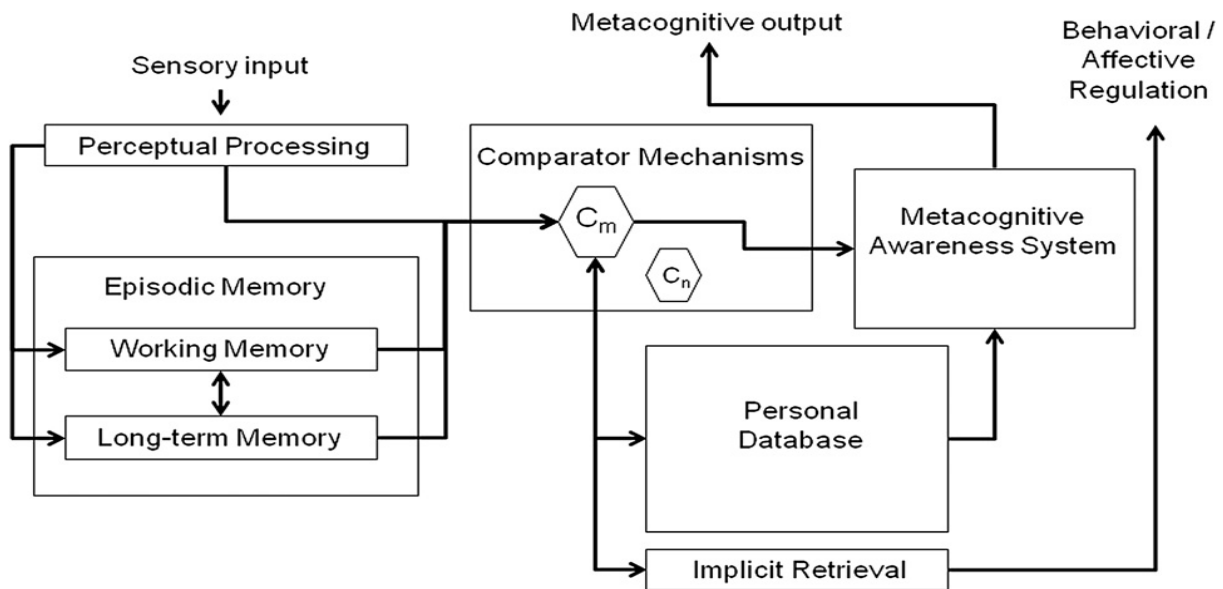


Figure 2. The CAM model (Agnew et al., 1998 ; Morris et al., 2004).

Selon ce modèle neuropsychologique de conscience cognitive, la conscience d'un individu de ses capacités cognitives résulte de l'interaction de quatre grands composants qui prennent en charge des opérations cognitives distinctes: le composant mémoire de travail/mémoire épisodique (*working memory/episodic memory*), le composant base de données personnelles (*personal data base*), le composant du mécanisme comparateur (*comparator mechanism*) et le composant du système de conscience métacognitive (*metacognitive awareness system*) (figure 2.).

Le composant de mémoire de travail/mémoire épisodique, rassemblant les données issues des systèmes perceptifs, comprend l'ensemble des connaissances correspondant aux capacités actuelles du sujet. Le composant base de données personnelles rassemble notamment les données que possède l'individu sur ses propres capacités en une sémantisation de données épisodiques.

Le composant comparateur, de nature exécutive, compare les données du composant mémoire de travail/mémoire épisodique avec celles du composant base de données personnelles afin de tester la cohérence entre les capacités actuelles et les capacités antérieures. Le composant du système de conscience métacognitive, en fonction de la cohérence entre les données issues des composants mémoire de travail/mémoire épisodique et base de données personnelles, peut renforcer ou réactualiser les données du composant base de données personnelles dans le but de les rendre cohérentes avec les capacités actuelles.

Les auteurs décrivent également une voie annexe permettant des modifications comportementales et affectives, résultant des déficits cognitifs, via une voie implicite (inconsciente).

Ce modèle prédit trois types d'anosognosie en fonction des atteintes portées au système de conscience cognitive. On définit ainsi une anosognosie *exécutive* résultant d'un dysfonctionnement du composant du mécanisme comparateur (ou de ses afférences/efférences) incapable d'évaluer la cohérence entre les données du composant mémoire de travail/mémoire épisodique et du composant base de données personnelles ; une anosognosie *mnésique* consécutive à la dysfonction du composant base de données personnelles (ou de ses afférences/efférences); et enfin une anosognosie dite *primaire* qui correspond à la défaillance du composant du système de conscience métacognitive (ou de ses afférences/efférences).

Il faut ajouter que ce modèle a été révisé très récemment (Morris et al., 2012) afin d'intégrer les données les plus récentes de la littérature dont les travaux de Mograbi (Mograbi et al., 2009) (figure 3.).

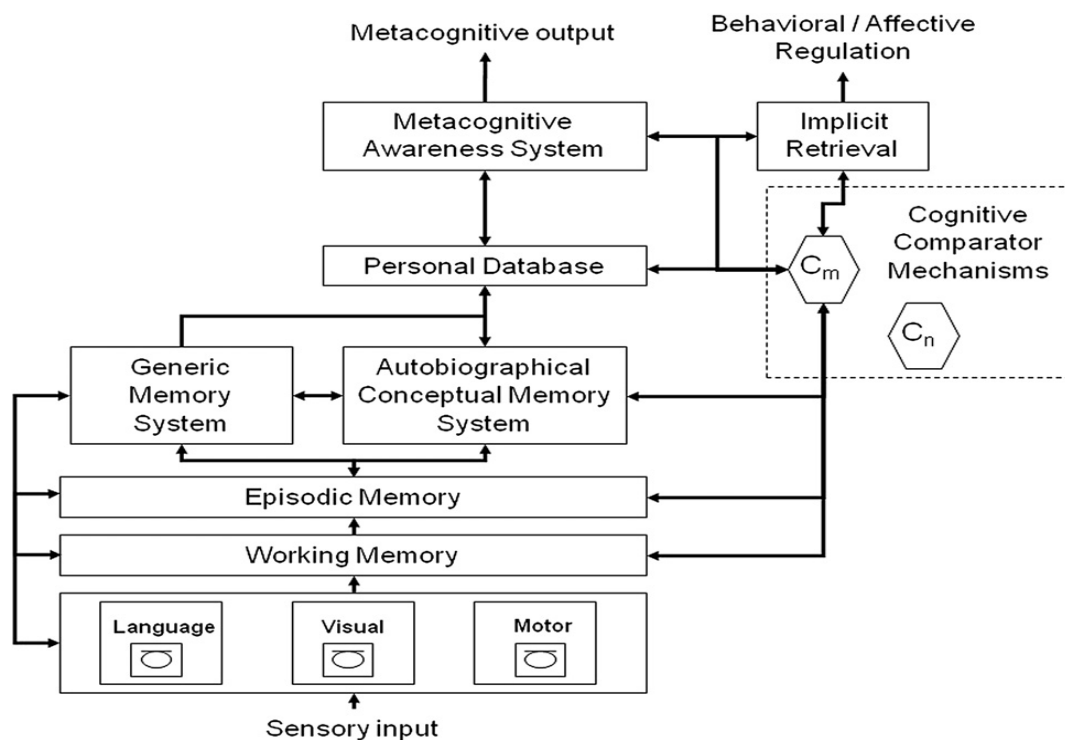


Figure 3. The reformulated CAM Model (Morris & Mograbi, 2012).

Dans ce modèle modifié, les afférences issues des systèmes perceptifs sont initialement intégrées dans des sous-composants distincts en fonction du type de tâche en plus d'être intégrées par le composant du système comparateur.

Les auteurs intègrent également en partie les aspects émotionnels de l'anosognosie dans la mesure où ils considèrent qu'une information doit posséder une valence émotionnelle pour que le sujet puisse apprécier son importance et qu'elle soit intégrée de façon complète.

En ce qui concerne le composant base de données personnelles, celui-ci, conservant son rôle initial, intègre désormais les informations issues de l'interaction entre un système mnésique générique (*generic memory system*) qui reprend toutes les informations non liées au self et un

système conceptuel de mémoire autobiographique (*autobiographical conceptual memory system*) qui contient toutes les informations épisodiques ou sémantiques relatives à l'expérience vécue au cours de la vie. Ces deux systèmes étant alimentés par les informations en provenance du composant mémoire de travail/mémoire épisodique. Le système mnésique générique est considéré comme un self de remplacement (*surrogate self*) qui permettrait aux patients anosognosiques de prendre conscience de leurs déficits via une prise de perspective à la troisième personne. Le composant base de données personnelles et le système conceptuel de mémoire autobiographique fournissent tous deux les informations de base nécessaires à l'intégration par le composant du système de conscience métacognitive.

Cette réactualisation du modèle introduit également la notion de mécanismes de commande (*gating mechanisms*) qui peuvent de façon passive (faible consolidation des souvenirs en désaccord avec des souvenirs plus anciens) ou active (inhibition de souvenirs non désirés) empêcher le progrès de l'information au sein des différents niveaux du système de conscience cognitive afin de préserver la cohérence des représentations de soi.

Enfin, ce modèle révisé considère davantage l'anosognosie comme un symptôme plurimodal que comme une entité monolithique.

8. Corrélats neuraux de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer

La grande majorité des travaux réalisés dans le domaine de l'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer prend pour base que celle-ci résulte d'une dégénérescence neuronale, engendrant une atrophie corticale ou entraînant un hypométabolisme au sein de certaines régions cérébrales clefs, parties prenantes des mécanismes complexes de la prise de conscience de soi voire d'autres fonctions cognitives associées comme la mémoire.

Maintes études parmi ces travaux ont tenté d'approcher les corrélats neuronaux de l'anosognosie, recourant à diverses techniques visant à étudier le métabolisme cérébral au repos ou au cours de la réalisation d'une tâche.

Parmi les techniques étudiant le métabolisme cérébral au repos on retrouve principalement des techniques utilisant des traceurs radioactifs comme la tomographie par émission de positons au 18-Fluoro-déoxyglucose (PET-FDG) et l'étude de l'émission monophotonique (SPECT).

Les techniques étudiant l'activité cérébrale au cours d'une tâche font la part belle à la résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Enfin, certaines techniques ont visé plus spécifiquement à étudier la morphologie cérébrale comme la résonance magnétique structurelle ou le CT-scanner.

La plupart des investigations ont porté sur l'étude des corrélats neuraux de l'anosognosie portant sur les fonctions cognitives. Peu de travaux ont étudié cette thématique dans le cadre de l'anosognosie portant sur les changements de personnalité.

La conception actuelle, comme nous l'avons précédemment signalé, tend à considérer qu'il n'existe pas de centre d'intégration ultime de la conscience (et donc de région cérébrale unique corrélée à l'anosognosie) mais que celle-ci serait une propriété émergente de la connectivité entre un grand nombre de régions cérébrales associatives (Morris et al., 2012 ; Tononi, 2012).

8.1. Corrélats neuraux de l'anosognosie portant sur les déficits cognitifs

Il existe de nombreuses études ayant tenté d'approcher les corrélats neuraux de l'anosognosie portant sur le déficit des fonctions cognitives en usant de l'ensemble des techniques d'imagerie décrites ci-dessus et tentant d'établir un lien entre l'observation clinique par le biais d'une évaluation de l'anosognosie (*vide supra*) et le déficit métabolique ou structurel cérébral observé.

Depuis les premiers travaux, la plupart de ces études tendent à impliquer un dysfonctionnement, une diminution du débit sanguin, ou une atrophie des régions frontales (notamment des régions frontales droites) dans la genèse de l'anosognosie portant sur le déficit des fonctions cognitives, expliquant celle-ci par un dysfonctionnement exécutif (métamémoire et métacognition) (Gil et al., 2007 ; Harwood et al., 2005 ; Starkstein et al., 1995 ; Reed et al., 1993). Notons que ces corrélations ont parfois été contestées (Vogel et al., 2005).

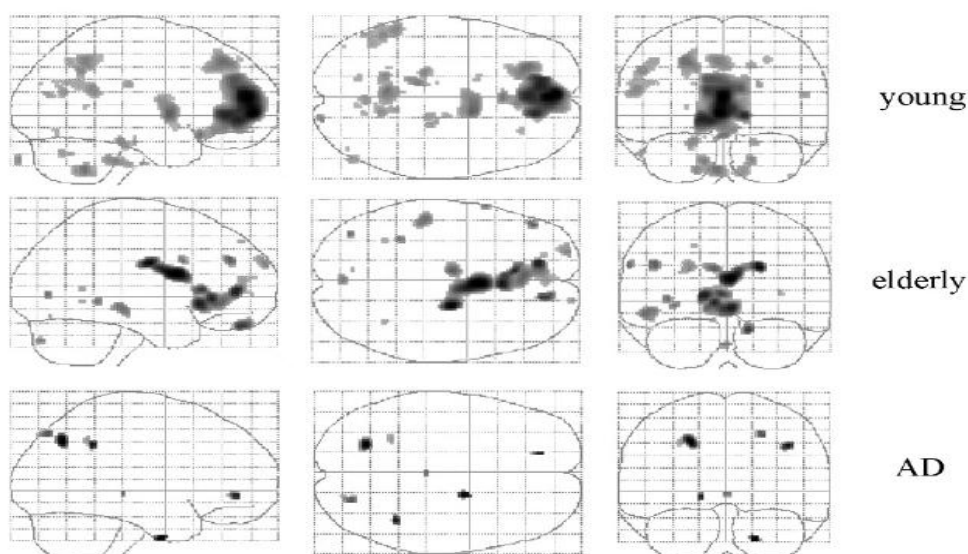


Figure 4. Presentation of activation during self (vs. other) assessment of adjectives in the three groups (Ruby et al., 2009).

D'autres régions cérébrales ont toutefois été associées (en général accompagnant un dysfonctionnement ou une lésion de régions frontales) à l'anosognosie portant sur le déficit des fonctions cognitives comme : le cortex temporo-pariétal, le cortex temporal inférieur et le sillon frontal supérieur (Salmon et al., 2006) ; le précuneus, les régions frontales médiales dorsales supérieures (Mimura et al., 2006) ; le cortex frontal médial et le cortex cingulaire postérieur (Ries et al., 2007) ; les régions temporales latérales, le cortex cingulaire antérieur ainsi que le gyrus pariétal inférieur (Hanyu et al., 2008) ; le cortex orbitofrontal (Shibata et al., 2008 ; Salmon et al., 2006) ; le cortex orbito-frontal médial postérieur et le cortex préfrontal ventro-médial (Rosen et al., 2010) ; les régions temporales antérieures et préfrontales médiales (Zamboni et al., 2012).

8.2. *Corrélat neuroaux de l'anosognosie portant sur les changements de personnalité*

Comme nous l'avons souligné plus haut, très peu de travaux ont étudié les corrélats neuroaux de l'anosognosie portant sur les changements de personnalité et à notre connaissance il n'existe qu'une seule étude ayant exploré en utilisant des techniques d'imagerie cérébrale les corrélats anatomo-fonctionnels du jugement sur sa personnalité actuelle ou de l'anosognosie portant sur les changements de personnalité (voir figure 4.).

Ainsi, Ruby et al. ont démontré à l'aide de l'IRMf chez des patients Alzheimer au stade modéré une plus grande activation du sillon intrapariétal lors d'une tâche d'évaluation de la pertinence pour soi-même de traits de personnalité en utilisant une perspective à la première ou à la troisième personne (point de vue d'un proche). Les sujets contrôles affichaient à l'inverse des patients des activations plus marquées au niveau des régions médiales préfrontales dorsales (DMPFC) et ventrales (VMPFC) ainsi qu'au niveau du cortex cingulaire antérieur (ACC). L'hypothèse invoquée par les auteurs étant que les patients Alzheimer recourent davantage à la familiarité pour récupérer des informations de nature sémantique au sujet de leur propre personnalité alors que les sujets sains se basent plutôt sur des informations de nature épisodique récupérées par un mécanisme de recollection faisant appel aux régions frontales (Ruby et al., 2009).

9. Conclusion

L'anosognosie au cours de la maladie d'Alzheimer est donc un symptôme complexe, variable dans sa présentation (Amanzio et al., 2011), tant au fil de l'évolution de la maladie que d'un patient à l'autre.

Cet aspect des choses peut notamment compliquer le diagnostic ou la prise en charge des patients atteints. L'anosognosie peut, de plus, virtuellement intéresser tous les domaines de la cognition. Il existe plusieurs méthodes qualitatives et quantitatives, bien décrites dans la littérature afin d'évaluer son étendue et son importance (Clare et al., 2005).

Tant sa prévalence que ses corrélats anatomo-cliniques ou les mécanismes qu'elle sous tend au niveau anatomique ou fonctionnel demeurent méconnus et largement débattus dans la littérature (Zamboni et al., 2012 ; Morris et al., 2012 ; Rosen et al., 2010 ; Ruby et al., 2009 ; Shibata et al., 2008 ; Gil et al., 2001 ; Sevush et al., 1993).

A notre connaissance, il n'existe à l'heure actuelle qu'un seul modèle explicatif de l'anosognosie (Agnew et al., 1998 ; Morris et al., 2004 ; 2012), qui explique celle-ci par des mécanismes essentiellement d'ordre mnésique. Il s'agit de surcroît d'un modèle neuropsychologique, purement théorique, qui n'avance pas réellement de corrélations anatomo-fonctionnelles. Dans cette optique, les corrélats neuroaux de l'anosognosie doivent également être mieux précisés et intégrés dans un modèle de fonctionnement global de la conscience de soi.

Le domaine de l'anosognosie et en particulier celui de l'anosognosie pour les (modifications des) traits de la personnalité demeure donc un champ de recherche ouvert ou de nombreux travaux doivent encore être réalisés, notamment en ce qui concerne la définition précise des corrélats

neuraux de l'anosognosie. C'est dans cette optique, plus anatomique que théorique (au sens neuropsychologique du terme) que nous avons choisi de mener notre travail.

CHAPITRE 3

OBJECTIFS DU TRAVAIL

Ainsi que nous l'avons discuté précédemment l'anosognosie, même si elle constitue un symptôme fréquent au cours de nombre d'affections neurologiques, reste un phénomène complexe dont l'étiologie et le corrélat neuronal demeurent encore largement méconnus à l'heure actuelle (*vide supra*). Son impact au niveau clinique n'est plus à démontrer tant elle peut compliquer la prise en charge des patients, ceux-ci, ignorant leurs déficits (qu'ils soient d'ordre physique, comportemental ou cognitif), ne comprenant pas la nécessité d'un suivi, d'un traitement ou d'une rééducation. L'anosognosie constitue également un risque potentiellement vital tant pour le patient lui-même que pour son entourage.

Il est donc bien nécessaire d'en comprendre mieux les mécanismes dans la mesure où les solutions curatives voire symptomatiques de la plupart des affections pouvant s'accompagner d'une anosognosie demeurent encore bien souvent limitées ou absentes à ce jour et où une prise en charge non médicamenteuse adaptée (suivi, conseils, adaptation de l'environnement, rééducation) doit donc tenir une place de premier plan.

Nous avons également vu qu'il n'était pas possible d'étudier l'anosognosie sans étudier également la conscience et la représentation de soi (Self) tant ces deux notions constituent l'image en miroir l'une de l'autre.

Le propos de notre ouvrage est donc l'étude des mécanismes de l'anosognosie par une approche tant comportementale (sémiologique) par le moyen de questionnaires, d'échelles ou de testing neuropsychologique que par le biais de la neuroimagerie fonctionnelle (IRMf et TEP). Au vu de l'étendue et de la complexité du sujet abordé, nous avons centré notre travail sur l'anosognosie portant sur les traits de personnalité (faisant directement pendant à la notion de Self) qui constitue un des domaines, assez peu étudié au demeurant, où l'anosognosie se manifeste pourtant souvent.

Au niveau cérébral, nous avons tout particulièrement étudié l'implication des régions préfrontales médiales dans ces processus de représentation de soi et dans la genèse de l'anosognosie portant sur les traits de personnalité. Notre hypothèse étant que l'anosognosie portant sur les traits de personnalité relève au moins en partie d'autres mécanismes que ceux évoqués par Ruby (Ruby et al. 2009) et se fondent probablement en partie sur un déficit des capacités de prise de perspective tel que précédemment suggéré par Salmon (Salmon et al. 2005).

Le cadre théorique de notre travail se base en partie sur le modèle de conscience cognitive (Agnew et Morris, 1998 ; Morris et Mograbi 2012), qui constitue le seul modèle neuropsychologique existant modélisant l'anosognosie pour les troubles mnésiques (il n'existe pas à ce jour de modèle pour l'anosognosie portant sur d'autres domaines cognitifs).

La première étude rapportée dans ce travail visait à explorer chez des sujets jeunes à l'aide de l'IRM fonctionnelle et d'un questionnaire post-acquisition portant sur des adjectifs relatifs aux traits de personnalité (pour lesquels les sujets devaient préciser leur degré de certitude de posséder

tel ou tel trait de personnalité et l'importance qu'ils accordaient à cette possession) le rôle des régions préfrontales médiales dans la mise en place des mécanismes de la représentation de soi au niveau épistémique et émotionnel.

Notre hypothèse de départ était que l'activité au sein du cortex médial préfrontal devait refléter le degré d'investissement des sujets lorsqu'ils pensaient à leurs traits de personnalité et qu'au moins deux régions de ce cortex médial préfrontal : le cortex préfrontal ventromédial et le cortex préfrontal dorsomédial, devaient être respectivement associées avec le caractère émotionnel ou cognitif (épistémique) de l'investissement dans la représentation de soi.

La seconde étude présentée dans ce travail avait pour objectif d'explorer les corrélats cérébraux métaboliques et les mécanismes neuropsychologiques de l'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuels chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer débutante (avec et sans anosognosie) à l'aide de données neuropsychologiques (questionnaires de jugement de personnalité et scores d'anosognosie) et de la tomographie par émission de positons (TEP).

Notre hypothèse de départ était que les patients anosognosiques devaient nécessairement se distinguer des autres patients et des sujets contrôles par un pattern hypométabolique spécifique et que l'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuels relevait probablement d'autres mécanismes (comme un déficit de prise de perspective) que ceux découlant d'un déficit de réactualisation des informations autobiographiques tels que postulé dans le modèle de conscience cognitive (Agnew et Morris, 1998 ; Morris et Mograbi 2012).

Pour la troisième étude nous avons eu l'opportunité d'étudier le cas d'une patiente présentant un syndrome de Capgras (*vide infra*) dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer probable débutante. Notre objectif était de déterminer quelles différences au niveau structurel (à l'aide de l'IRM) et métabolique (à l'aide de la TEP) existaient entre cette patiente et une population de sujets sains et de sujets présentant une maladie d'Alzheimer débutante et, à la lumière de celles-ci et des données les plus récentes de la littérature en ce qui concerne les mécanismes de la reconnaissance des visages, d'évaluer le modèle dit « à deux voies » du syndrome de Capgras (Ellis et Young, 1997) qui constitue le modèle dominant de ce trouble dans la littérature.

Notre objectif était également d'étudier l'implication des régions préfrontales médiales dans les processus de récupération des informations liées à un visage, de prise de perspective et de référence à autrui ou à soi-même. Notre hypothèse de départ était que la patiente devait probablement présenter une dysfonction au niveau de ces régions cérébrales impliquées dans le traitement et l'intégration des informations liées à la reconnaissance d'un visage.

L'ensemble de ces études et de leurs résultats sera détaillé dans la partie expérimentale du travail, après un bref chapitre consacré à quelques considérations méthodologiques en rapport avec nos différentes investigations.

CONSIDERATIONS METHODOLOGIQUES

1. Introduction

L'exploration des mécanismes de l'anosognosie et de leur substrat neuronal exige le recours à des techniques d'imagerie cérébrale tant structurales que fonctionnelles, et à des processus d'analyse statistique spécifiques et complexes.

Ce bref chapitre introductif explicitera l'intérêt de ces différentes techniques dans l'optique de notre recherche. Il convient toutefois de noter que les caractéristiques méthodologiques seront davantage explicitées et détaillées dans les chapitres correspondants de notre travail.

2. Imagerie par résonance magnétique

2.1. Généralités

Les études présentées au sein de cet ouvrage font appel à l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire tant structurale que fonctionnelle (IRMf). Nous ne reviendrons pas ici sur les principes physiques qui sous-tendent le fonctionnement de l'IRM, leur exposé sortant clairement du cadre de notre travail.

2.2. IRM structurelle

L'imagerie par résonance magnétique structurelle permet comme son nom l'indique d'approcher la morphologie cérébrale avec une résolution spatiale inégalée. Son importance en pratique clinique neurologique n'est certes plus à démontrer.

Dans une optique scientifique l'image structurelle est bien souvent indispensable en tant que support à des opérations de segmentation entre matière grise et blanche, à des corrections d'artéfacts ou de biais méthodologiques (*vide infra*) ou encore si l'on désire effectuer des analyses de type morphologique (densité de matière grise, épaisseur corticale...).

2.3. IRM fonctionnelle (IRMf)

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est basée sur les variations du signal BOLD (*Blood Oxygen Level Dependant signal*) dont les bases physiques et leur corrélat physiologique commencent à être bien connus et correspondent aux inhomogénéités de champ liées à la concentration globulaire en désoxyhémoglobine paramagnétique.

Ainsi l'augmentation du métabolisme neuronal au sein d'une région cérébrale déterminée va entraîner une augmentation du flux sanguin et de la consommation d'oxygène (quoi que moindre proportionnellement que l'augmentation du flux sanguin) au sein de ces régions. Cette situation engendre une augmentation du rapport sang artériel oxygéné/sang veineux désoxygéné. Ceci entraîne une modification du signal BOLD étant donné que l'oxyhémoglobine n'a pas de propriétés magnétiques particulières, contrairement à la désoxyhémoglobine qui est nettement paramagnétique.

Ces modifications du signal BOLD sont détectées par des séquences IRMf dédiées (*gradient echo, echo planar, T2 weighted sequences, T2*...*).

Les séquences fonctionnelles permettent l'acquisition du signal BOLD au niveau de l'ensemble du cerveau en quelques secondes (2.04 dans notre protocole). Ce type d'acquisition permet donc l'obtention de données fonctionnelles, avec une bonne résolution spatiale mais une résolution temporelle plus faible de l'ordre de quelques secondes et une modification de l'amplitude du signal assez faible par rapport au niveau global du signal dans les régions dont l'activation se modifie (2-5%) nécessitant la multiplication du nombre de stimuli afin d'augmenter le nombre de mesures d'autant que nous avons utilisé un design de type évènementiel.

Afin de diminuer l'importance des artéfacts liés à l'inhomogénéité de champ, nous avons corrigé nos analyses par l'incorporation d'une carte du champ magnétique de l'IRM (*fieldmap*) obtenue après chaque séance d'acquisition.

2.4. Etudes et objectifs

L'objectif de nos études est d'approcher les modifications induites au sein des régions cérébrales correspondant au réseau du Self et/ou du réseau cérébral par défaut au cours de tâches cognitives ou dans des conditions pathologiques particulières

2.5. Design expérimental en IRMf

Classiquement on distingue les protocoles d'acquisition dits évènementiels (*event related fMRI*) et ceux dits en bloc (*block fMRI*).

Un design en bloc permet d'étudier les activations cérébrales consécutives à l'administration d'un ensemble de stimuli (bloc) séparés par des périodes de contrôle sans stimulation. L'analyse statistique porte alors sur la réponse de chaque voxel à l'ensemble des stimuli versus la réponse à la période sans stimulation. Ce type de protocole permet d'obtenir une bonne puissance statistique mais ne donne pas la possibilité d'étudier les activations liées aux stimuli individuellement ou de corrélérer des variables individuelles (évaluation par le sujet, justesse d'une réponse..) à ces stimuli. Les designs en blocs ne permettent en outre pas d'estimer précisément la réponse hémodynamique pour un stimuli et sont sensibles aux phénomènes de dérive du signal (distractibilité, fatigabilité, mouvements, respiration, échauffement des bobines, modifications des gradients de champ...).

A l'inverse un design de type évènementiel, qui consiste en la présentation brève des stimuli un par un de manière séparée (souvent dans un ordre aléatoire), permet une discrimination plus fine de la réponse hémodynamique et du timing d'activation au sein des différentes régions recrutées par la stimulation. Ce type de design permet également une analyse différentielle en fonction de différentes caractéristiques liées aux stimuli et une corrélation en fonction de données comportementales (réponses correctes versus erreurs, discordances, évaluation des stimuli...). Le design évènementiel a toutefois une puissance statistique moindre que le design en bloc.

En raison des hypothèses et du protocole expérimental choisi nous avons adopté pour ce travail un design de type événementiel.

Une étude peut également comporter un protocole d'acquisition au repos (*resting state*).

2.6. Analyse des données

L'ensemble du prétraitement a été réalisé à l'aide du logiciel SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

La première étape du traitement des données a été le réaligement (automatique, puis corrigé manuellement) des images structurales et des images fonctionnelles sur un *template* fourni par le logiciel SPM. Les images fonctionnelles ont ensuite été coregistrées à l'image structurale T1 pour chaque sujet. Afin de minimiser l'effet des différences structurales individuelles, nous avons ensuite normalisé les images au sein d'un espace de référence standard défini par un *template* spécifique à notre population de sujets et calculé à l'aide de l'outil DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration through exponentiated lie algebra*).

La dernière étape du *preprocessing* a été le lissage (*smoothing*) qui consiste à moyenniser en utilisant un filtre spatial les valeurs locales (par exemple un nombre de voxels) avec les valeurs voisines afin de diminuer l'effet du bruit de fond et de réduire les différences inter-individuelles.

En ce qui concerne le traitement statistique nous avons utilisé le modèle linéaire général (GLM).

2.6.1. Analyses de connectivité fonctionnelle

Afin d'approcher au mieux la dynamique fonctionnelle cérébrale au cours de notre travail nous avons eu recours à plusieurs méthodes d'analyse différentes.

2.6.2. Analyses en « independent component analysis » (ICA)

L'analyse en ICA permet, au niveau d'un groupe, de décomposer le signal obtenu lors d'une acquisition en IRM fonctionnelle en une série de différentes composantes possédant le même profil d'activation en fonction du temps, permettant d'expliquer au mieux la variance de l'ensemble du signal. Ce type d'analyse est principalement utilisé dans l'étude des réseaux fonctionnels cérébraux dits intrinsèques (*intrinsic connectivity networks*).

Ce type d'approche peut être complétée par une analyse en *dual regression* afin d'obtenir une version sujet par sujet des différentes composantes afin de pouvoir comparer ces cartes de composantes au sein ou entre les groupes. Pour réaliser ces analyses (ICA et *dual regression*) nous avons utilisé le logiciel FSL implémenté dans MATLAB.

2.6.3. Analyses en seed region

L'analyse en *seed region* permet d'étudier la connectivité d'une région donnée, sélectionnée *a priori* en fonction de l'hypothèse de départ.

Pour ce faire l'activation au cours du temps de l'ensemble des voxels de cette région est réalisée afin de corrélérer (ou d'anti-corrélérer) ce pattern d'activation avec celui de voxels ayant un pattern d'activation comparable en fonction du temps. Pour réaliser ces analyses nous avons utilisé le logiciel CONN implémenté dans MATLAB.

2.6.4. *Analyses d'interaction psychophysique (PPI)*

L'analyse de l'interaction psychophysique permet d'estimer la connectivité fonctionnelle d'une région cérébrale donnée (physiologie) durant une tâche cognitive (psychologie). Ce type d'analyse permet d'explorer les réseaux cérébraux impliqués dans l'un des aspects d'un processus cognitif donné.

3. Imagerie par tomographie par émission de positons

3.1. *Généralités*

Deux des études présentées dans ce travail sont basées sur l'étude du métabolisme cérébral par tomographie par émission de positons (TEP). La TEP permet d'étudier le métabolisme cérébral au repos par le biais de l'injection d'un marqueur radioactif lié à un traceur dont la diffusion au sein du parenchyme cérébral reflète à divers degrés l'activité métabolique de celui-ci.

Le traceur utilisé dans ces deux études a été le 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG), un analogue radiopharmaceutique du glucose dans lequel le groupe hydroxyle du carbone 2 du glucose est remplacé par du fluor 18, un radioisotope du fluor qui se désintègre en émettant des positons avec une demi-vie de 110 min.

3.2. *Etudes et objectifs*

Le propos de la première étude réalisée à l'aide de la TEP au 18-FDG était d'étudier les corrélations entre les déficits observés au niveau du métabolisme cérébral de patients atteints de la maladie d'Alzheimer et des mesures comportementales de l'anosognosie et en particulier de l'anosognosie portant sur les traits de la personnalité.

L'objectif de la seconde étude était d'étudier les différences existant au sein du métabolisme cérébral entre des patients âgés sains, des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et une patiente Alzheimer souffrant du syndrome de Capgras (*vide infra*) afin de proposer un modèle conceptuel de ce trouble de la reconnaissance des visages.

3.3. *Critique méthodologique*

L'utilisation de la TEP pour l'étude du métabolisme cérébral comporte deux écueils artéfactuels principaux que sont l'effet de volume partiel et l'effet de l'atrophie.

L'effet de volume partiel s'explique par la faible résolution spatiale de la TEP pouvant entraîner des imprécisions dans la mesure des concentrations locales de traceur au sein du parenchyme cérébral. Ainsi la mesure de la concentration de traceur d'une petite structure (d'une

taille proche de celle de la résolution spatiale du tomographe) peut être contaminée par les concentrations différentes de régions cérébrales adjacentes. Il existe des outils permettant de corriger ces effets de volume partiel. En utilisant une acquisition en IRM structurale et le logiciel PVElab nous avons corrigé les effets de volume partiel dans nos analyses mais nous n'avons pas observé de différences significatives au niveau des résultats après la correction. Ceci s'explique probablement par la taille relativement importante en termes de voxels des régions hypométaboliques observées.

L'atrophie cérébrale quant à elle peut entraîner l'apparition de faux positifs dans la mesure où un hypométabolisme local observé à la TEP pourrait n'être que le fruit de l'atrophie corticale existant à ce niveau.

Il est possible d'estimer le degré d'atrophie cérébrale par des analyses de densité de matière grise. Pour ce faire nous avons réalisé à partir des images structurales des sujets (IRM) ces analyses dites VBM (*Voxel Based Morphometry*) avec le logiciel SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) et son outil DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration through exponentiated lie algebra*) implémentés dans le programme MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA).

3.4. Traitement des données

La première étape du traitement des données a été le réaligement (automatique, puis corrigé manuellement) des images structurales et des images TEP sur un *template* fourni par le logiciel SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). Les images TEP ont ensuite été coregistrées aux images structurales pour chaque sujet.

Les images structurales ont ensuite été segmentées grâce à l'outil New Segment de DARTEL. Nous avons ensuite normalisé les images TEP (coregistrées aux images structurales) en leur appliquant les champs de déformation déterminés par DARTEL lors du traitement des structurales. La dernière étape du *preprocessing* a été le lissage (*smoothing*) des images TEP.

En ce qui concerne le traitement statistique nous avons utilisé le modèle linéaire général (GLM).

Travail expérimental

PREMIERE ETUDE

S'évaluer soi-même: implication des regions préfrontales médiales dans l'investissement épistémique et émotionnel des représentations de soi

Arnaud D'Argembeau ⁽¹⁾, Haroun Jedidi ⁽²⁾, Evelyne Baiteau ⁽²⁾, Mohamed Bahri ⁽²⁾, Christophe Phillips ⁽²⁾, Eric Salmon ⁽²⁾. Valuing one's self: medial prefrontal involvement in epistemic and emotive investments in self-views, *Cerebral cortex*, 2012.

1. *Department of Cognitive Sciences, University of Liège, Belgium*
2. *Cyclotron Research Centre, University of Liège, Belgium*

1. RESUME DE L'ARTICLE

1.1. Version française du résumé

De récents travaux dans le domaine de la neuroimagerie ont démontré que le cortex médial préfrontal est significativement activé lorsque les individus forment des représentations d'eux-mêmes. Toutefois la fonction précise de cette région n'est pas encore pleinement comprise à l'heure actuelle.

Dans ce travail, nous explorons la façon dont le cortex médial préfrontal joue un rôle dans la mise en place des mécanismes d'investissements émotionnels et épistémiques, qui sont des composants essentiels des représentations de soi, qui stabilisent celles-ci et qui déterminent la façon dont un individu se situe par rapport à lui-même.

A l'aide de l'IRM fonctionnelle, nous avons démontré que le niveau d'activité au sein du cortex médial préfrontal lorsque des sujets pensent à leurs traits de personnalité (en jugeant si des adjectifs sont pertinents pour la représentation qu'ils forment d'eux-mêmes) dépend de leur investissement au sein de l'aspect particulier de la représentation de soi qui est considéré, tel que mesuré par une évaluation post-acquisition.

De surcroît, différentes formes d'investissement sont associées à des régions médiales préfrontales en partie distinctes : une région préfrontale dorsomédiale est uniquement corrélée au degré de certitude de posséder un trait de personnalité (investissement épistémique), tandis qu'une région préfrontale ventromédiale est associée spécifiquement à l'importance attachée au fait de posséder ce trait de personnalité (investissement émotionnel).

Ces résultats fournissent de nouveaux éclaircissements en ce qui concerne le rôle du cortex médial préfrontal dans la représentation de soi et suggèrent que le cortex préfrontal ventromédial intervient dans l'attribution de degrés de valeur aux aspects de la conception particulière de lui-même qu'un individu construit à un moment donné.

1.2. Abstract

Recent neuroimaging research has revealed that the medial prefrontal cortex (MPFC) is consistently engaged when people form mental representations of themselves. However, the precise function of this region in self-representation is not yet fully understood.

Here, we investigate whether the MPFC contributes to epistemic and emotive investments in self-views, which are essential components of the self-concept that stabilize self-views and shape how one feels about oneself.

Using fMRI, we show that the level of activity in the MPFC when people think about their personal traits (by judging trait adjectives for self-descriptiveness) depends on their investments in the particular self-view under consideration, as assessed by post-scan rating scales. Furthermore, different forms of investments are associated with partly distinct medial prefrontal areas: a region of the dorsal MPFC is uniquely related to the degree of certainty with which a particular self-view is held (one's epistemic investment), whereas a region of the ventral MPFC responds specifically to the importance attached to this self-view (one's emotive investment).

These findings provide new insight into the role of the MPFC in self-representation and suggest that the ventral MPFC confers degrees of value upon the particular conception of the self that people construct at a given moment.

Keywords: fMRI- medial prefrontal cortex- self - value.

2. INTRODUCTION

The ability to form mental representations of the self is a central, perhaps distinguishing, feature of the human mind. Certain other species—and even some robots (Bongard et al. 2006)—possess rudimentary self-models that allow them to distinguish themselves from their environment, but there is no certainty that they think about themselves in abstract and symbolic ways as humans routinely do (Sedikides and Skowronski 1997; Leary and Buttermore 2003). We possess many different ideas and beliefs about who we are and what we are like—our traits, abilities, preferences, and goals—and how we feel and behave is strongly influenced by these self-conceptions, for better and worse (Leary 2004).

Substantial progress has recently been made in understanding how self-conceptions are represented and processed in the human brain. Neuroimaging studies have revealed that the medial prefrontal cortex (MPFC) and other cortical midline structures (CMS) are consistently engaged when people think about their own personal characteristics, such as their traits (e.g. Johnson et al. 2002; Kelley et al. 2002; Lieberman et al. 2004; D'Argembeau et al. 2005; Moran et al. 2006) and goals (e.g. Johnson et al. 2006; Packer and Cunningham 2009; D'Argembeau et al. 2010a). A recent review (Lieberman 2010) indicates that the ventral portion of the MPFC is most frequently involved (94% of studies), followed by the posterior cingulate cortex/precuneus (63% of studies) and dorsal MPFC (53% of studies) (see also the meta-analyses of Northoff et al. 2006; Van Overwalle 2009; van der Meer et al. 2010).

These findings demonstrate that CMS somehow contribute to self-representation, but the precise function of these regions remains unclear and debated (for different perspectives, see Northoff and Bermpohl 2004; Schmitz and Johnson 2007; Legrand and Ruby 2009; Mitchell 2009; D'Argembeau and Salmon in press).

Thinking about the self involves more than the dispassionate contemplation of one's personal attributes. As William James put it more than a century ago, “the altogether unique kind of interest which each human mind feels in those parts of creation which it can call me or mine may be a moral riddle, but it is a fundamental psychological fact” (James 1890, p. 289). The interest and affective value we place on our conceptions of ourselves is an essential constituent of the self-concept that stabilizes self-views and shapes how we feel about ourselves (Pelham 1991).

Interestingly, the brain region that is most consistently recruited when people think about themselves—the ventral MPFC—is also well-known for its role in emotion (Phan et al. 2002; Schaefer et al. 2003) and valuation processes (Wallis 2007; Peters and Buchel 2010; Rangel and Hare 2010). Notably, there is evidence that activity in the ventral MPFC tracks the subjective value of various kinds of stimuli, including food, monetary rewards, and attractive faces (O'Doherty et al. 2003; Kable and Glimcher 2007; Chib et al. 2009; Hare et al. 2009), and some studies have shown that the degree of self-relatedness assigned to the stimuli correlates with activity in value-related

regions, including the ventral MPFC (Phan et al. 2004; de Greck et al. 2008). Together, these findings suggest that the ventral MPFC represents the personal value of information from diverse sources, ranging from primary rewards to complex social information (Montague et al. 2006; Peters and Buchel 2010).

Although these studies focused on the subjective value assigned to external environmental stimuli, the ventral MPFC could play a similar putative role for mental representations of the self (e.g., people's beliefs about their personal traits). An intriguing possibility is thus that activity in the ventral MPFC when people think about themselves represents the value they attach to the particular self-conception that is displayed in their minds at a given moment.

Here, we specifically set out to test this hypothesis by investigating the neural correlates of people's investments in their self-views. Furthermore, we sought to examine whether different forms of investment in self-views are supported by dissociable brain regions.

Research has revealed that people possess at least two different forms of investment in their self-conceptions: they can place more or less importance and value on particular self-views, and can hold these self-views with more or less confidence (Pelham 1991). These two forms of investment—referred to as emotive and epistemic—involve distinct processes: the extent to which a self-view is valued and considered important (emotive investment) is related to one's personal goals and motives, whereas the degree of certainty with which a self-view is held (epistemic investment) depends on the amount and consistency of information one has about this aspect of the self (Pelham 1991). For example, someone might be certain that she is generally punctual (high epistemic investment), yet consider that punctuality is not a particularly important trait for her to possess (low emotive investment). On the other hand, this person might invest much importance in being attractive (high emotive investment) but might still feel uncertain about whether or not she truly possesses this attribute (low epistemic investment).

Although the neural substrates of epistemic and emotive investments in self-views have not yet been investigated, there are reasons to suspect that they may involve at least partly distinct brain areas. There is substantial functional specialization within the MPFC (Gilbert et al. 2006) and valuation processes primarily engage the ventral portion of MPFC (Wallis 2007; Peters and Buchel 2010; Rangel and Hare 2010). We thus expected that the ventral MPFC would mainly encode emotive investments in self-views. The dorsal MPFC, on the other hand, has been related to cognitive aspects of self-referential processing (e.g., introspective or evaluation processes) (Gusnard et al. 2001; Northoff and Bermpohl 2004; Schmitz and Johnson 2007), and might thus respond preferentially to epistemic investments in self-views.

We thus hypothesized that (1) activity in the MPFC when people think about their personal characteristics would track their investments in self-views and (2) at least partly distinct portions of MPFC (ventral versus dorsal) would be associated with emotive and epistemic investments in self-views. To test these hypotheses, we measured blood oxygenation level-dependent (BOLD) signals using whole brain fMRI while participants rated the self-descriptiveness of a series of trait adjectives (e.g., sincere, lazy, punctual).

In line with previous research (Moran et al. 2006), we expected that activity in CMS would show a linear relationship with ratings of self-descriptiveness. More importantly for our purpose, we also obtained estimates of participants' epistemic and emotive investments in self-views by

having them rate, immediately after scanning, their degree of certainty in each self-view and the importance they attach to each self-view. We then correlated participants' BOLD signal obtained during the self-descriptiveness judgments with their own subsequent evaluations of certainty and importance, which allowed us to identify the brain regions that responded to epistemic and emotive investments in self-views on a trial-by-trial basis.

3. MATERIAL AND METHODS

3.1. Participants

Participants were 23 healthy, right-handed young adults (12 women; mean age = 21.5 years, range = 18-25), with no history of neurological or psychiatric disorder. They all gave their written informed consent to take part in the study, which was approved by the Ethics Committee of the Medical School of the University of Liège.

3.2. Task

During scanning, participants judged the self-descriptiveness of 240 trait adjectives selected from a published database (Anderson 1968) and translated into French (Le Barbenchon et al. 2005). The stimuli encompassed a wide range of social desirability values (range = 1.44-6.31, on a 7-point rating scale; $M = 4.01$, $SD = 1.38$). The 240 adjectives and 60 null events consisting of a fixation cross were presented in random order for 3500 msec, followed by a fixation cross of variable duration (random normal distribution with a mean duration of 1000 msec and standard deviation of 250 msec). Participants were instructed to rate each trait for self-descriptiveness (i.e., "to what extent does this trait describe you?"), using a Likert-type 4-point rating scale (pressing button 1 for "not at all," to button 4 for "completely"). Before the scanning session participants went through a series of practice trials (with a different set of adjectives) in order to familiarize them with the task. Immediately after the scanning session, participants were presented with the same set of 240 trait adjectives and were instructed to make three kinds of judgments for each trait: (1) self-descriptiveness (i.e., "to what extent does this trait describe you?"; 1 = not at all, 4 = completely), (2) certainty in the self-view (i.e., "how certain are you that you possess or do not possess this trait?"; 1 = not at all, 4 = completely), and (3) importance of the self-view (i.e., "how important is it for you to possess or not possess this trait?"; 1 = not at all important, 4 = very important).² The three kinds of judgments were self-paced, and participants were encouraged to use the four response possibilities in order to refine their judgments.

3.3. fMRI data acquisition

Functional MRI time series were acquired on a 3T head-only scanner (Magnetom Allegra, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) operated with the standard transmit-receive quadrature head coil. Multislice T2*-weighted functional images were acquired with a gradient-echo echo-planar imaging (EPI) sequence using axial slice orientation and covering the whole brain (34 slices, FoV = 192x192 mm², voxel size 3x3x3 mm³, 25% interslice gap, matrix size 64x64x34, TR = 2040 ms, TE = 30 ms, FA = 90°). Six hundred and seventy functional volumes were acquired, and the first three volumes were discarded to avoid T1 saturation effects. A gradient-recalled sequence was applied to acquire two complex images with different echo times (TE = 4.92 and 7.38

ms respectively; TR = 367 ms, FoV = 230x230 mm², 64x64 matrix, 34 transverse slices with 3 mm thickness and 25% interslice gap, FA = 90°, bandwidth = 260 Hz/pixel) and generate field maps for distortion correction of EPI data. A structural MR scan was obtained at the end of the session (T1-weighted 3D MP-RAGE sequence, TR = 1960 ms, TE = 4.4 ms, FoV 230 x 173 mm², matrix size 256 X 192 X 176, voxel size 0.9 X 0.9 X 0.9 mm³). Head movement was minimized by restraining the subject's head using a vacuum cushion. Stimuli were displayed on a screen positioned at the rear of the scanner, which the participant could comfortably see through a mirror mounted on the standard head coil.

3.4. fMRI data analyses

fMRI data were preprocessed and analyzed using SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) implemented in MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA). EPI time series were corrected for motion and distortion using Realign and Unwarp (Andersson et al. 2001) together with the Fieldmap Toolbox (Hutton et al. 2002) in SPM8. The high-resolution T1 image was then coregistered to the functional images and segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid. Functional images were spatially normalized to MNI space (voxel size: 2 X 2 X 2 mm³) using the normalization parameters obtained from the segmentation procedure, and subsequently smoothed with a Gaussian kernel with full-width at half maximum of 8 mm.

Data were analyzed using the general linear model (GLM) as implemented in SPM8. First, we sought to replicate previous research demonstrating that activity in CMS shows a linear relationship with ratings of self-descriptiveness (Moran et al. 2006). To do so, we estimated a GLM that included a regressor for the presentation of the stimuli, a parametric regressor (the participant's ratings for self-descriptiveness), and the realignment parameters to account for any residual movement-related effect. Next, our main interest was to identify the brain areas that responded to epistemic and emotive investments in self-views. To do so, we estimated a GLM that included a regressor for the presentation of the stimuli, two parametric regressors (the participant's ratings for certainty and importance of self-views), and the realignment parameters. The two parametric regressors were entered simultaneously in the GLM because there was a small positive correlation between ratings of certainty and importance (see the "Behavioral results" section) and we wanted to examine the effect of one dimension after the effect of the other dimension had been accounted for. The canonical hemodynamic response function was used and a high pass filter was implemented using a cut-off period of 128 s in order to remove the low-frequency drifts from the time series. Serial autocorrelations were estimated with a restricted maximum likelihood algorithm with an autoregressive model of order 1 (+ white noise). Contrast images coding for each parametric regressor were constructed for each participant and were then entered into second-level random-effects analyses using one-sample t-tests.

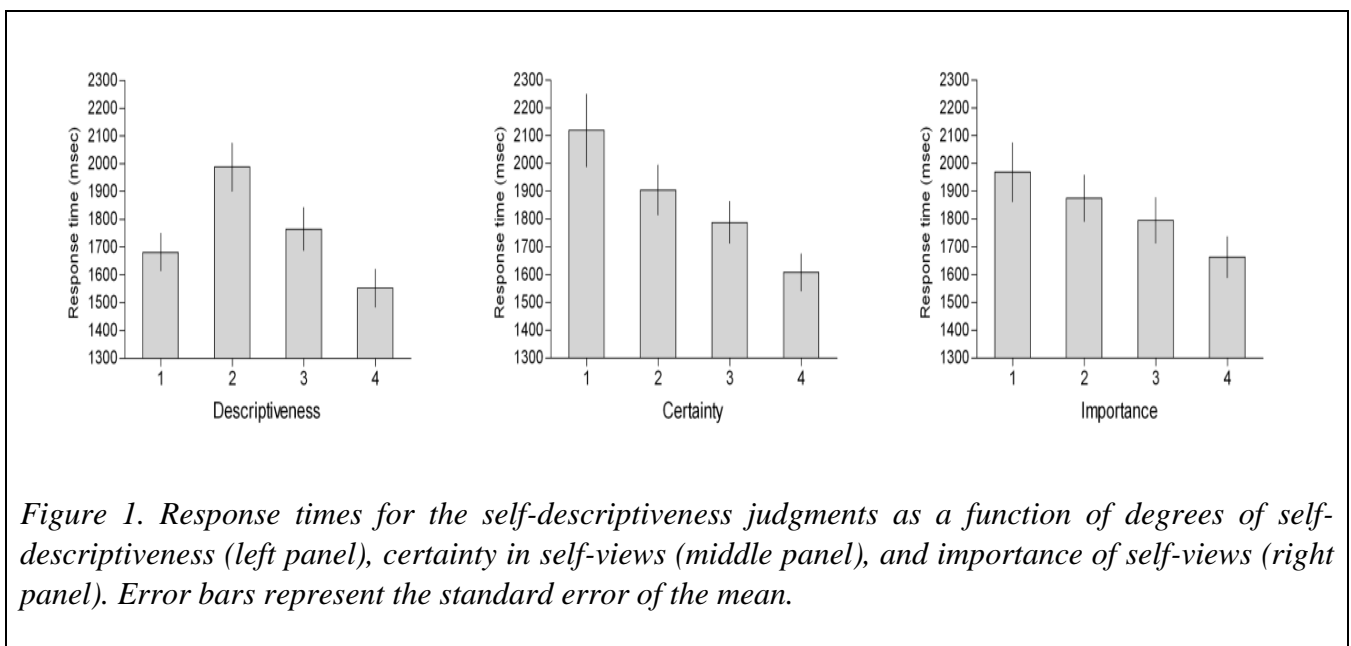
For all analyses, statistical inferences were corrected for multiple comparisons using Gaussian random field theory at the voxel level in a small spherical volume (radius, 10 mm) around a priori locations of structures of interest, taken from the literature on self-referential processing. These a priori regions of interest mainly concerned CMS areas, specifically the ventral MPFC (-6, 54, -2; 10, 52, 2) (Kelley et al. 2002; D'Argembeau et al. 2008), dorsal MPFC (-2, 56, 26; 10, 44, 24) (D'Argembeau et al. 2007, 2008), and posterior cingulate cortex (-2, -58, 26) (D'Argembeau et al.

2008). Other brain regions that have been associated with self-referential processing (though less consistently across studies) were also considered, including the inferior parietal lobe (-44, -66, 32; 46, -68, 40; 44, -54, 38) (Lou et al. 2004; D'Argembeau et al. 2010b), lateral temporal cortex (-62, -10, -12; 68, -10, -20) (Benoit et al. 2010; Rameson et al. 2010), insula (-36, 20, 4; 44, -10, 14) (Tsakiris et al. 2007; Modinos et al. 2009), and caudate nucleus (-12, 10, 12) (Enzi et al. 2009). For completeness, all brain regions outside a priori areas of interest that survived a threshold of $p < .001$ (uncorrected for multiple comparisons) with at least 30 contiguous voxels (i.e., a volume of 240 mm³) are listed in the Supplementary tables, but these regions are not discussed further.

4. RESULTS

4.1. Behavioural results

Due to a defect in the MRI-compatible response box, the response times for the self-descriptiveness judgments made during scanning were not recorded for four participants. For the remaining 19 participants, a repeated-measure analysis of variance (ANOVA) of the median response times revealed that the speed of participants responses differed as a function of self-descriptiveness ratings, $F(3, 54) = 29.28$, $p < .001$ (Figure 1). In line with previous findings (Moran et al. 2006), response times were shorter when a trait was self-descriptive or not self-descriptive (i.e., ratings of 1 and 4) compared to the graded responses (i.e., ratings of 2 and 3), $F(1, 18) = 33.42$, $p < .001$.



The response times for self-descriptiveness judgments were also influenced by epistemic and emotive investments in self-views, as measured by the post-scan ratings of certainty and importance. As shown in Figure 1, response times for self-descriptiveness judgments decreased with increasing certainty in self-views, $F(3, 54) = 17.29$, $p < .001$. In the same vein, response times decreased with increasing importance of self-views, $F(3, 54) = 15.30$, $p < .001$ (Figure 1). Thus, although participants did not explicitly reflect on epistemic and emotive investments in self-views during scanning, their investments can be objectified in terms of their influence on the speed of self-

descriptiveness judgments. These data provide support for the validity of our measures of investments in self-views.

In line with previous findings (Pelham 1991), there was a positive correlation between ratings of certainty and ratings of importance. However, this correlation was rather small: the average correlation was .26 (which is comparable to the average correlation reported by Pelham 1991), meaning that the two forms of investments shared only about 7% of their variance in this sample.

4.2. fMRI results

We first investigated the brain regions in which neural activity was correlated with ratings of self-descriptiveness. In line with previous observations (Moran et al. 2006), self-descriptiveness was positively correlated with activity in several CMS, including the ventral MPFC, dorsal MPFC, and posterior cingulate cortex (PCC) (Figure 2, Table 1). Figure 2 shows that the signal change in the peak voxel in the MPFC (which was located in the ventral MPFC; see Table 1) took the form of deactivations relative to baseline (with less decreases in activity as a function of increasing self-descriptiveness), which also replicates previous findings (Moran et al. 2006). A positive correlation with self-descriptiveness was also detected in the left inferior parietal lobe, right insula, and left caudate (Table 1).

Table 1. Brain regions in which activity correlated with self-descriptiveness MNI coordinates.

Brain region	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z-score</i>	<i>pSVC</i>
Ventral MPFC	-8	50	-10	5.37	< .001
Dorsal MPFC	-10	60	22	3.26	.044
Posterior cingulate cortex	-4	-52	28	5.10	< .001
Left inferior parietal lobe	-44	-74	38	4.86	< .001
Right insula	44	-2	10	3.86	.008
Left caudate	-10	14	8	4.20	.002

Having replicated previous findings that CMS activity correlates with self-descriptiveness, our main interest was then to identify the brain areas that responded to epistemic and emotive investments in self-views. To do so, we correlated participants BOLD signal obtained while they performed the self-descriptiveness judgments with their own subsequent evaluations of the certainty and importance of each self-view. In accord with our prediction that neural activity in the MPFC would track participants investments in their self-views, we found that ratings of personal importance were positively correlated with activity in a region of the ventral MPFC and a region of the dorsal MPFC; a positive correlation was also detected in the PCC/precuneus, inferior parietal lobe, and right insula (Table 2). Ratings of certainty were also positively correlated with neural activity in

the MPFC, in both ventral and dorsal regions; a positive correlation was also detected in the PCC, inferior parietal lobe, and lateral temporal cortex (Table 2).

Table 2. Brain regions in which activity correlated with the certainty and the importance of self-views MNI coordinates

Brain region	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z-score</i>	<i>pSVC</i>
<i>Certainty</i>					
Dorsal MPFC	-6	54	22	4.63	< .001
Ventral MPFC	-6	54	0	4.51	.001
Posterior cingulate cortex	0	-54	34	3.40	.027
Left inferior parietal lobe	-50	-62	38	4.99	< .001
Right inferior parietal lobe	50	-56	44	3.62	.014
Left middle temporal gyrus	-56	-16	-16	4.05	.003
Right middle temporal gyrus	64	-16	-14	3.53	.018
<i>Importance</i>					
Ventral MPFC	4	52	-6	4.36	.001
Dorsal MPFC	8	44	26	3.60	.015
Posterior cingulate cortex/precuneus	-2	-66	32	3.98	.004
Left inferior parietal lobe	-48	-64	40	5.30	< .001
Right inferior parietal lobe	54	-50	34	3.69	.011
Right insula	40	-12	6	3.65	.013

To allow the visual comparison of medial prefrontal areas responding to the importance of self-views with those responding to certainty, Figure 3 displays simultaneously the activation maps corresponding to each dimension. As can be seen, the two maps overlapped in a small region of the ventral MPFC. However, Figure 3 shows that certainty and importance were also associated with distinct medial prefrontal areas. Notably, certainty was associated with more extensive activation in the dorsal MPFC, whereas importance was associated with more extensive activation in the ventral MPFC.

To formally investigate the brain regions that were specifically related to each form of investment in self-views, we performed exclusive masking analyses. The contrast images coding for one dimension were exclusively masked by the contrast images coding for the other dimension, and the exclusive masks were thresholded using a liberal significance level ($p < .05$, uncorrected) in order to increase the confidence with which it can be concluded that the resulting brain activations are specific to each type of investment.

These analyses revealed a region of the dorsal MPFC that responded specifically to the certainty of self-views and a region of the ventral MPFC that responded specifically to the importance of self-views (Figure 4, Table 3). As can be seen in Figure 4, the signal change in the ventral MPFC took the form of deactivations relative to resting baseline, whereas the dorsal MPFC showed signal

increases relative to baseline. The exclusive masking analyses also revealed a region of the left lateral temporal cortex that responded specifically to certainty, whereas a region of the right posterior insula and a region of the right inferior parietal lobe responded specifically to importance (Table 3).

Table 3. Brain regions that were specifically related to either the certainty or importance of self-views MNI coordinates					
Brain region	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>Z</i> -score	<i>p</i> SVC
<i>Regions specifically related to certainty (certainty exclusively masked by importance)</i>					
Dorsal MPFC	-6	54	22	4.63	< .001
Left middle temporal gyrus	-56	-16	-16	4.05	.003
<i>Regions specifically related to importance (importance exclusively masked by certainty)</i>					
Ventral MPFC	6	48	-6	4.05	.003
Right insula	40	-12	6	3.65	.013
Right inferior parietal lobe	52	-52	34	3.57	.016

Finally, we performed an inclusive masking analysis to formally investigate the brain areas that were associated with both forms of investments in self-views (the inclusive mask was thresholded at $p < .001$, uncorrected). This analysis revealed that a region of the ventral MPFC (MNI coordinates: -2 50 -2, $Z = 4.18$, $pSVC = .002$), the PCC (MNI coordinates: 0 -54 34, $Z = 3.40$, $pSVC = .027$), and the left inferior parietal lobe (MNI coordinates: -50 -62 38, $Z = 4.99$, $pSVC < .001$) responded to both epistemic and emotive investments in self-views.

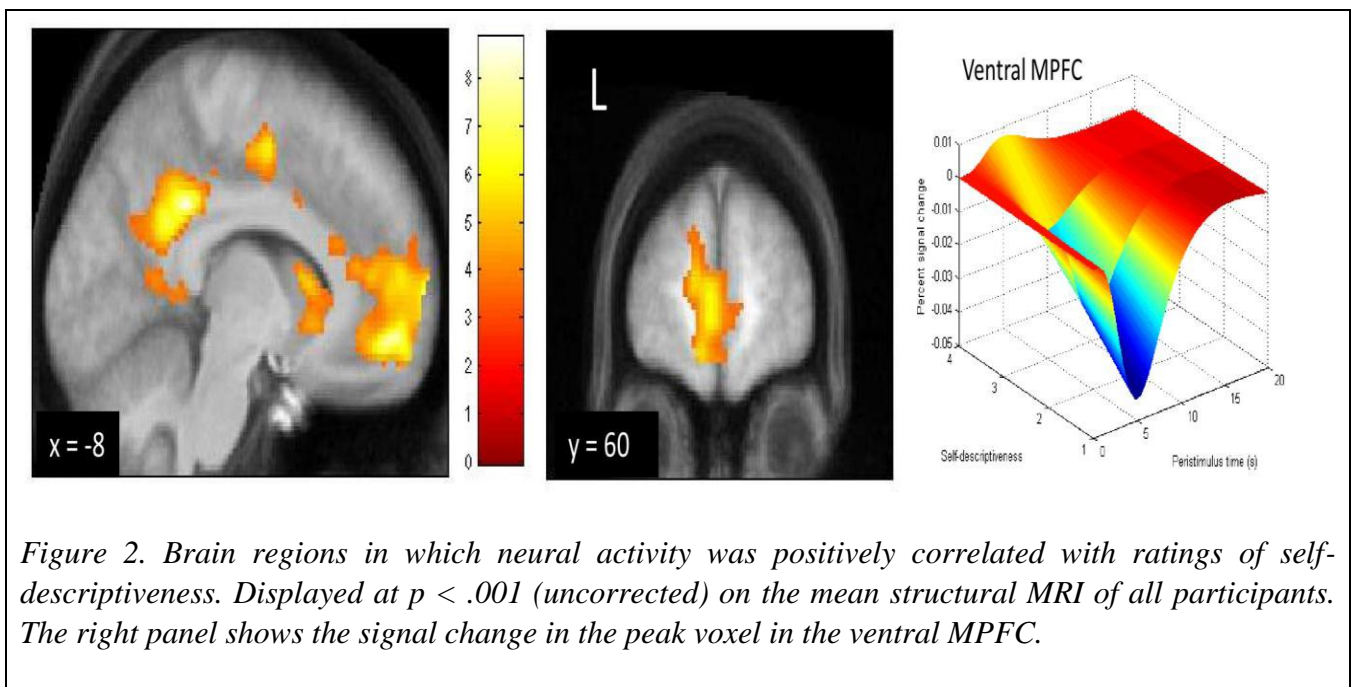
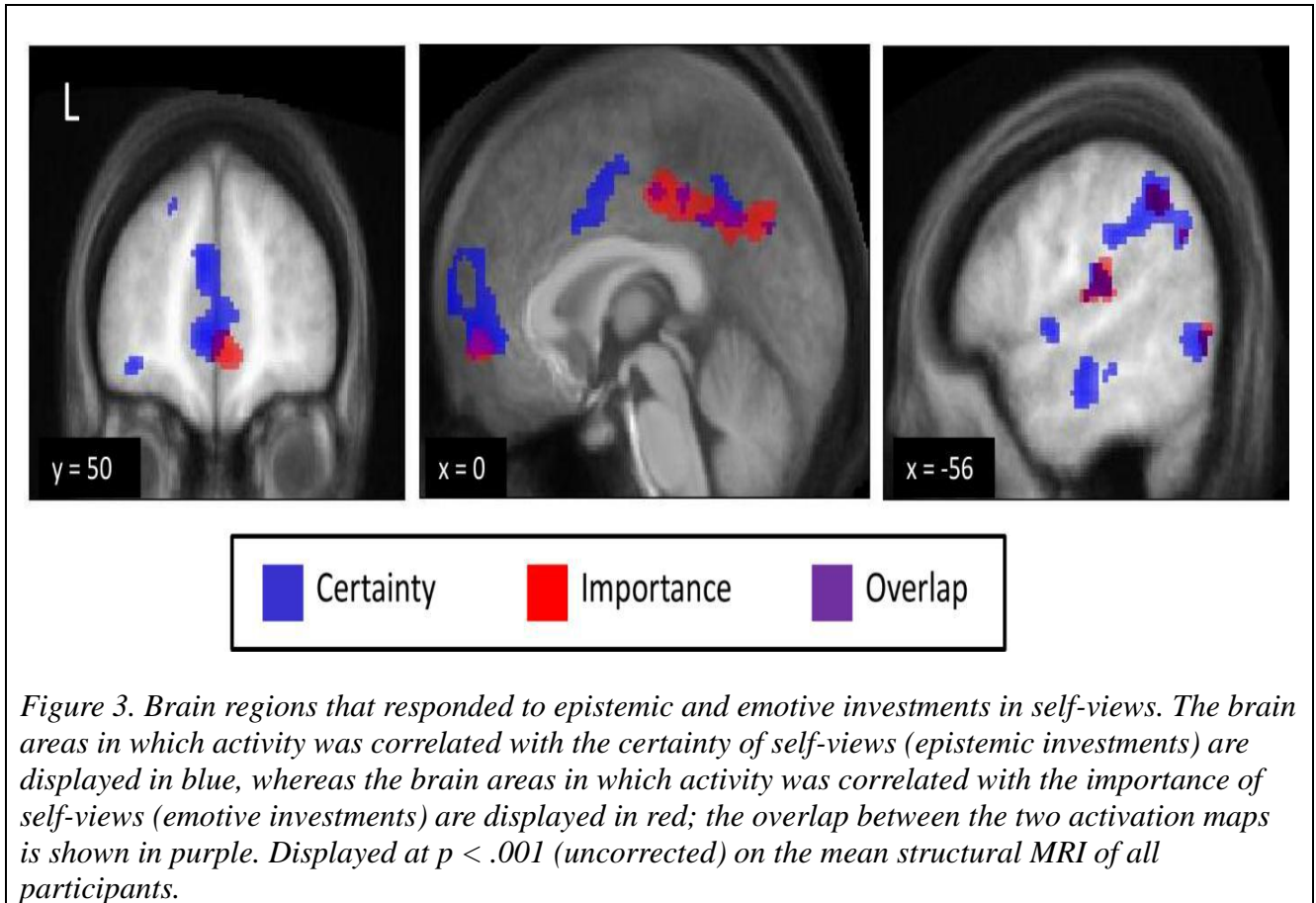


Figure 2. Brain regions in which neural activity was positively correlated with ratings of self-descriptiveness. Displayed at $p < .001$ (uncorrected) on the mean structural MRI of all participants. The right panel shows the signal change in the peak voxel in the ventral MPFC.



5. DISCUSSION

The value we attach to particular conceptions of ourselves is an important constituent of our self-concept that stabilizes self-views and shapes how we feel about ourselves (James 1890; Pelham 1991). This study provides new evidence for the role of the MPFC in this valuation process. The results demonstrate that the level of activity in the MPFC when people think about their personal traits depends on their investments in the particular self-view under consideration. Furthermore, we show that two different forms of investment in self-views—epistemic and emotive—are associated with partly distinct medial prefrontal areas: a region of the dorsal MPFC is uniquely related to the degree of certainty with which a particular self-view is held, whereas a region of the ventral MPFC responds specifically to the importance attached to this self-view.

There is growing evidence that activity in the ventral MPFC tracks the subjective value of different kinds of stimuli from the external environment, such as food, monetary rewards, and social information (O'Doherty et al. 2003; Kable and Glimcher 2007; de Greck et al. 2008; Chib et al. 2009; Hare et al. 2009; Smith et al. 2010). The current study add to these findings by showing that neural activity in a region of the ventral MPFC correlates with the importance/value people assign to their conceptions of themselves. This region is similar to the regions reported in several previous studies of valuation (e.g. Chib et al. 2009; Smith et al. 2010), which suggests the intriguing possibility that the same subjective valuation mechanisms could be applied to external stimuli from the environment and internally generated representations of the self. It should be noted, however, that there is some heterogeneity in the precise location of activation peaks across studies (Peters and

Buchel 2010) and that the value of different kinds of information could be represented by distinct neurons in the ventral MPFC, which cannot be easily detected with fMRI due to its limited spatial resolution (Grabenhorst and Rolls 2011).

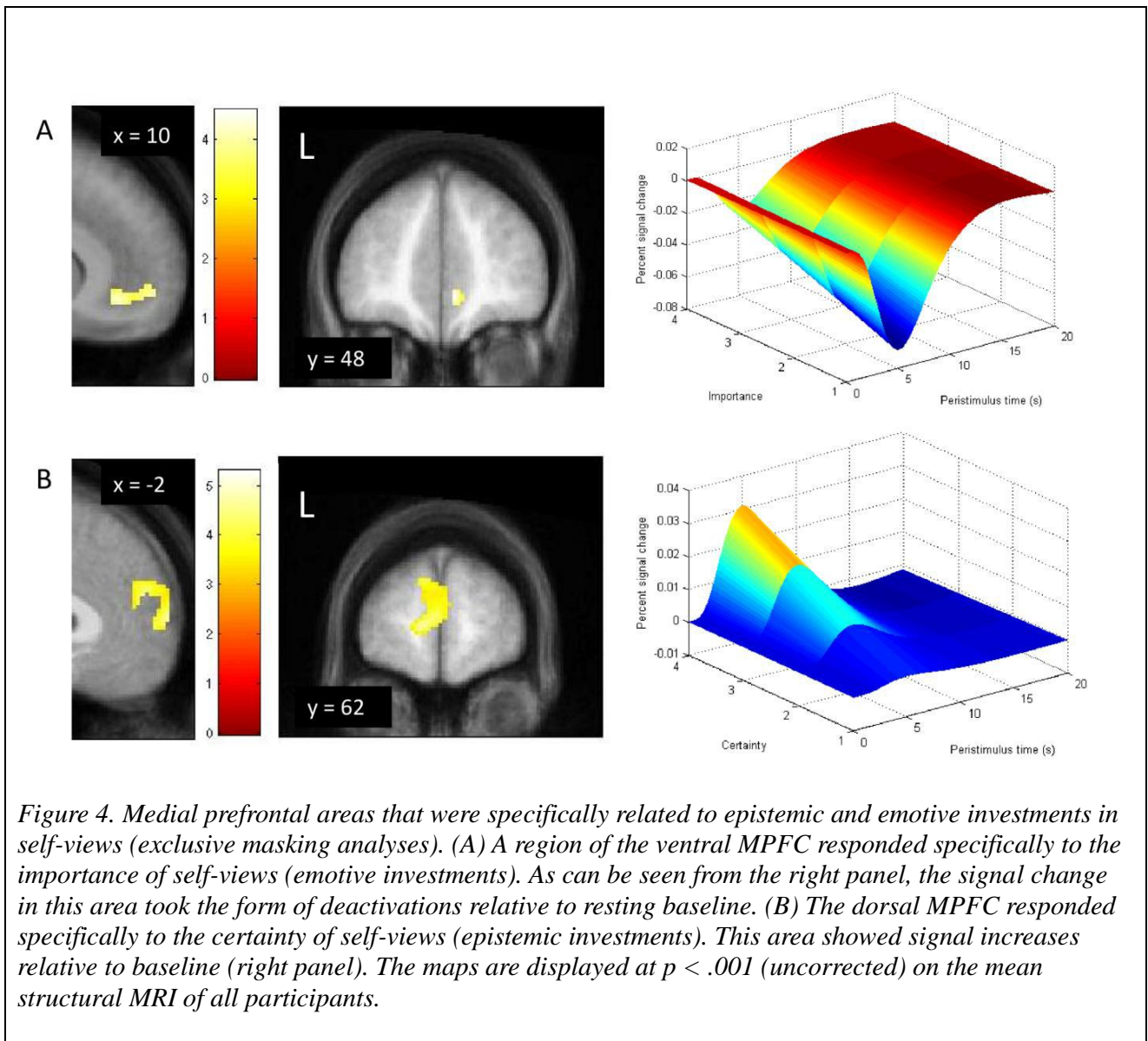


Figure 4. Medial prefrontal areas that were specifically related to epistemic and emotive investments in self-views (exclusive masking analyses). (A) A region of the ventral MPFC responded specifically to the importance of self-views (emotive investments). As can be seen from the right panel, the signal change in this area took the form of deactivations relative to resting baseline. (B) The dorsal MPFC responded specifically to the certainty of self-views (epistemic investments). This area showed signal increases relative to baseline (right panel). The maps are displayed at $p < .001$ (uncorrected) on the mean structural MRI of all participants.

Be that as it may, the present results provide new insight into the role of the ventral MPFC in self-representation. It is noteworthy that participants in this study did not explicitly reflect on the importance they attach to their self-views during scanning, such that the observed activity in the ventral MPFC is unlikely to represent the engagement of explicit evaluation processes (see also Moran et al. 2009; Rameson et al. 2010, for recent evidence that the ventral MPFC increases its activity in response to self-relevant information in the absence of explicit self-referential judgments). Instead, the ventral MPFC might automatically confer degrees of value to the conceptions of the self that people form in their minds when they think about themselves. The value assigned to self-conceptions might in turn determine their impact on people’s emotions, thoughts, and behaviors (Pelham 1991). For example, a person who considers herself shy and unattractive will feel all the more anxious when meeting new people if she considers it important to make a good impression to

others and, consequently, she will avoid going to big parties (Rapee and Heimberg 1997). By conferring degrees of value to self-conceptions, the ventral MPFC may thus play a central role in mediating the emotional and motivational impact of the self-concept. Disturbances of such valuation process may play an important role in various psychopathological states in which self-views impact emotions and behavior negatively, such as depression (Beck et al. 1979) and social anxiety disorder (Rapee and Heimberg 1997).

While emotive investments in self-views correlated specifically with activity in a region of the ventral MPFC, epistemic investments were uniquely related to a more dorsal area of the MPFC. These two areas were also dissociable in terms of their patterns of responses relative to resting baseline: in line with previous findings (Gusnard et al. 2001), the ventral MPFC showed decreased activity relative to baseline, whereas the dorsal MPFC increased its activity. These findings provide support for the idea that the dorsal MPFC mediates cognitive rather than affective aspects of self-referential processing (Gusnard et al. 2001; Schmitz and Johnson 2007). A recent meta-analysis (van der Meer et al. 2010) indicates that contrary to the ventral MPFC, the involvement of the dorsal MPFC is not unique to self-representation, but is also apparent when thinking about others (see also Lieberman 2010). The dorsal MPFC might mediate general purpose cognitive processes that contribute to self-representation, such as memory retrieval and evaluation processes (Legrand and Ruby 2009). People's degree of confidence in a particular self-view depends on the amount and consistency of information they have about this aspect of themselves (Pelham 1991). The increased activity in the dorsal MPFC that was observed in this study for more certain self-views could therefore reflect the engagement of processes that support the retrieval, evaluation, and/or integration of self-related information in order to construct coherent self-views.

The current findings could shed light on a number of previous observations that have been made regarding the neural correlates of self-representation. Although the majority of neuroimaging studies have found that the degree of activity in the ventral MPFC is higher when thinking about the self than when thinking about other persons (see the meta-analysis of van der Meer et al. 2010), the studies that have compared the self with close others have yielded more inconsistent results (Ochsner et al. 2005; Heatherton et al. 2006; D'Argembeau et al. 2007; Vanderwal et al. 2008). These divergent findings could, in part, stem from differences in the value attached to the other person. To some extent, people treat the resources, perspectives and identities of close others as their own, but this inclusion of the other in the self can be more or less pronounced (for review, see Aron et al. 2004). Whether or not one finds differences in ventral MPFC activity when people think about themselves versus another person might depend on the extent to which the other is included in (and thus valued as much as) the self.

In a similar vein, previous studies have shown that the level of activity in the ventral MPFC is lower when thinking about past and future selves than when thinking about the present self (D'Argembeau et al. 2008; Ersner-Hershfield et al. 2009; D'Argembeau et al. 2010b; Mitchell et al. 2011). These findings could also be explained in terms of the value attributed to different self-conceptions. People tend to distance themselves from psychologically remote selves, such that these are devalued and, in some ways, regarded as other persons (Wilson and Ross 2003; Pronin and Ross 2006). The reduced activity in ventral MPFC when thinking about temporally distant selves could thus reflect the diminished value that is assigned to these self-conceptions. Our findings may also be relevant for interpreting previous results concerning the neural correlates of self-referential

processing in major depression. There is evidence that depressed patients display abnormal activations in the MPFC during self-referential processing (Grimm et al. 2009; Johnson et al. 2009; Lemogne et al. 2009; Yoshimura et al. 2010), but the pattern of functional abnormalities seems to differ for ventral and dorsal portions of the MPFC (for review, see Lemogne et al. in press). This could in part be due to dissociable effects of depression on epistemic and emotive investments in self-views, although this awaits further investigation (see also Lemogne et al. in press, for other possible accounts).

Although we focused here on the MPFC, investments in self-views were correlated with activity in other brain regions as well. First, activity in the PCC was positively correlated with both epistemic and emotive investments in self-views. The PCC has been associated with self-referential processing in several previous studies (e.g. Johnson et al. 2002; Johnson et al. 2006; Moran et al. 2006; D'Argembeau et al. 2008) and has also been linked to value assignment (e.g. O'Doherty et al. 2003; Kable and Glimcher 2007; Schiller et al. 2009). This region could thus contribute to the valuation of self-views, in association with the ventral MPFC. Alternatively, the increased PCC activity that was detected in this study might reflect the retrieval and integration of autobiographical information (Svoboda et al. 2006) to support self-views that are valued more. Investments in self-views were also associated with increased activity in the inferior parietal lobe. This region is known for its role in attentional shifts to salient information (Corbetta and Shulman 2002), including retrieved memory contents (Cabeza et al. 2008). The increased activity in the inferior parietal lobe that was detected in this study could (tentatively) reflect an increased attention to self-conceptions on which people place more investments.

We also detected increased activity in the lateral temporal cortex in relation to epistemic investments in self-views. This might reflect the retrieval of semantic autobiographical knowledge (Svoboda et al. 2006), considering that the degree of confidence with which a particular self-view is held depends on the amount of information people have to support this aspect of themselves (Pelham 1991). Another notable finding was that emotive investments in self-views were associated with increased activity in the right posterior insula. This region is involved in representing primary interoceptive signals that provide the basis for the sense of the physiological condition of the body (Craig 2002). Lesion and functional neuroimaging studies suggest that the right posterior insula also contributes to the genesis of the sense of body ownership and sense of agency (Karnath and Baier 2010). For example, Tsakiris et al. found that activity in the right posterior insula (in the same region as the one detected in this study) correlated positively with the subjective feeling of owning the rubber hand in the rubber hand illusion paradigm (Tsakiris et al. 2007). The present results thus suggest the intriguing possibility that the value we attach to high-level, conceptual representations of ourselves is, in part, grounded in a more “primitive” bodily sense of self (Damasio 1999).

Finally, it should be noted that although epistemic and emotive investments are quite distinct, they are nonetheless slightly positively correlated (Pelham 1991). The present study replicated this finding and further showed that epistemic and emotive investments influenced the speed of self-descriptiveness judgments in similar ways. Moreover, although each form of investment was associated with specific neural substrates, the two forms of investment overlapped to some extent, notably in a small region of the ventral MPFC and in the PCC. These areas thus seem to constitute “core regions” for the self-concept, responding to those self-views for which one is most certain and to which one attaches most importance. It is noteworthy that these ventral MPFC and PCC regions

correspond to the “hubs” of the default network, a network of brain regions that is engaged during rest and low demand task conditions (Gusnard and Raichle 2001; Buckner et al. 2008). People experience various kinds of thoughts during so-called resting states (D'Argembeau et al. 2005) or when their mind wanders (Smallwood and Schooler 2006), and there is evidence that the default network contributes to such internally generated thoughts (Buckner et al. 2008; Spreng et al. 2009; Stawarczyk et al. 2011).

Recent findings further indicate that the default network comprises multiple, dissociated components and that the ventral MPFC and PCC represent a core set of “hubs” within this network (Andrews-Hanna et al. 2010). These core regions may contribute to a set of processes that evaluate, select, and organize mental representations on the basis of their personal relevance (Andrews-Hanna et al. 2010; D'Argembeau et al. 2010a). The present results provide support for this view and further suggest that these processes are sensitive to both epistemic and emotive aspects of self-relevance.

6. FUNDING AND ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by French speaking community of Belgium (ARC, Convention 06/11-340), the IUAP P6/29, and the National Fund for Scientific Research (FRS-FNRS), Belgium. A.D., H.J., and C.P. are supported by the FRS-FNRS.

SECONDE ETUDE

Activité du cortex préfrontal dorso-médial et altération de la conscience des traits de personnalité actuels au cours de la maladie d'Alzheimer.

Haroun Jedidi, MD ^{(1,3)*}, Dorothée Feyers, PhD ^{(1)*}, Fabienne Collette, PhD ^(1,2,3), Mohamed Ali Bahri, PhD ^(1,3), Mathieu Jaspar ⁽¹⁾, Arnaud d'Argembeau, PhD ^(1,2,3), Eric Salmon, MD, PhD ^{(1)*}, Christine Bastin, PhD ^{(1)*} Dorsomedial prefrontal metabolism and unawareness of current characteristics of personality traits in Alzheimer's disease. Under reviewing.

¹ *Cyclotron Research Center, University of Liège, Belgium.*

² *Department of Cognitive and Behavioral Neuroscience, University of Liège, Belgium.*

³ *National Fund for Scientific Research – FNRS, Belgium.*

* *Contributed equally*

1. RESUME DE L'ARTICLE

1.1 Version française du résumé

L'anosognosie est un symptôme complexe qui correspond à la perte de conscience de ses propres déficits. L'anosognosie portant sur les troubles cognitifs a été fréquemment décrite au cours de la maladie d'Alzheimer (AD), tandis que l'anosognosie portant sur les traits de personnalité a rarement été prise en compte ou explorée.

Dans cette étude, nous avons présenté un questionnaire portant sur des traits de personnalité, dérivé de travaux récents de la littérature, à 37 patients présentant une maladie d'Alzheimer probable et 25 sujets contrôles âgés, sains, afin d'évaluer leurs capacités d'auto et d'hétéro-évaluation concernant leurs traits de personnalité et avons calculé des scores différentiels entre le jugement de chaque participant et de son accompagnant.

Nous avons réalisé une analyse d'interaction cognitivo-métabolique utilisant le PET-FDG. Les données comportementales indiquaient que les patients Alzheimer présentaient une anosognosie de leurs traits de personnalité et que cette anosognosie s'expliquait principalement par une altération de la capacité à prendre une perspective à la troisième personne.

L'analyse d'interaction cognitivo-métabolique démontre une corrélation négative entre l'anosognosie des traits de la personnalité et l'activité métabolique du cortex préfrontal dorso-médial (dMPFC). Ces données comportementales et de neuro-imagerie semblent soutenir le fait que l'anosognosie des traits de la personnalité au cours de la maladie d'Alzheimer est en partie médiée par le dysfonctionnement de certains processus cognitifs impliquant le dMPFC (auto-évaluation, prise de perspective interpersonnelle, inférences concernant le comportement de soi et des autres).

1.2 Abstract

Anosognosia is a complex symptom corresponding to a lack of awareness of one's current clinical status. Anosognosia for cognitive deficits has frequently been described in Alzheimer's disease (AD), while unawareness of current characteristics of personality traits has rarely been considered.

We used a well-established questionnaire-based method in a group of 37 AD patients and in healthy controls to probe self- and hetero-evaluation of patients' personality and we calculated differential scores between each participant's and his/her relative's judgments. A brain-behavior correlation was performed using FDG-PET images.

The behavioral data showed that AD patients presented with anosognosia for current characteristics of their personality and their anosognosia was primarily explained by impaired third perspective taking.

The brain-behavior correlation analysis revealed a negative relationship between anosognosia for current characteristics of personality and dorsomedial prefrontal cortex (dMPFC) activity.

Behavioral and neuroimaging data are consistent with the view that impairment of different functions subserved by the dMPFC (self-evaluation, inferences regarding complex enduring dispositions of self and others, confrontation of perspectives in interpersonal scripts) plays a role in anosognosia for current characteristics of personality in AD patients.

Keywords: Dementia – neuroimaging – self - social cognition - unawareness.

2. INTRODUCTION

Cognitive deficits constitute a major criterion in establishing a diagnosis of probable Alzheimer's disease (AD) (McKhann G et al., 1984). However, changes in personality are also frequently reported by caregivers (Derouesne C et al., 2001; Rankin KP et al., 2005; Strauss ME et al., 1993; Talassi E et al., 2007) and may occur even before measurable cognitive loss is detected (Balsis S et al., 2005).

Lack of awareness (or anosognosia) of cognitive impairment has frequently been observed in AD. Interestingly, anosognosia is relatively heterogeneous (Gil R et al., 2001; Salmon E et al., 2008) and does not necessarily affect all the impairments reported in AD. Only one recent study has examined self-awareness and personality changes in dementia (Rankin KP et al., 2005). Ten AD patients were shown to be able to evaluate most of their current personality facets, although they underestimated their unassuredness/submissiveness and overestimated their gregariousness/extraversion. In fact, the AD patients tended to describe their personality as it was before the onset of dementia, as if they had not updated their self-image (Mograbi DC et al., 2009).

Anosognosia for cognitive symptoms has been claimed to be related to both memory loss and executive dysfunction (Agnew SK and RG Morris, 1998). Many studies have shown that impaired retrieval monitoring processes or impaired metacognitive processes are more important than memory accuracy deficits in explaining cognitive anosognosia in AD (Cosentino S et al., 2007; Dodson CS et al., 2011; Gallo DA et al., 2007).

There have been very few direct investigations of anosognosia for current characteristics of personality traits in AD (Klein SB et al., 2003; Rankin KP et al., 2005). In a study focusing on perspective taking in AD, personality trait awareness (for the self and other people) was explored in AD patients (Ruby P et al., 2009). In this experiment, AD patients and their relatives evaluated whether personality trait adjectives corresponded to their own or their relative's personality, taking their own or their relative's viewpoint in establishing the judgment. Discrepancy scores showed that the AD patients' self-judgments differed from their relatives' assessments of their personality and that the patients had impaired third perspective taking (inability to take the view point of the relative concerning their own personality traits).

Recent neuroimaging data have related anosognosia for cognitive deficits to medial temporal structures (Salmon E et al., 2006), the orbitofrontal cortex (Rosen HJ et al., 2010; Salmon E et al., 2006), the ventromedial prefrontal and posterior cingulate cortex (Mimura M and M Yano, 2006; Ries ML et al., 2006; Zamboni G et al., 2012), the superior frontal sulcus, and the temporoparietal junction (Salmon E et al., 2006). When providing self-judgments about personality trait adjectives, AD patients also showed activation of the dorsomedial prefrontal cortex (Ruby P et al., 2009).

The most frequent hypothesis concerning anosognosia in AD is that patients base their judgments on past, non-updated information and not on their current situation (Mograbi DC et al., 2009). The first aim of the present study was to reconsider this hypothesis (which was based on

observations of very few patients) and to precisely characterize unawareness of the current characteristics of personality traits in a population of 37 AD patients.

Capitalizing on previous clinical (Klein SB et al., 2003; Ruby P et al., 2007) and neuroimaging (D'Argembeau A et al., 2007; Fossati P et al., 2004; Ruby P et al., 2009) studies, we used (in a new sample of participants) a well-established questionnaire-based method which consists in comparing patients' perception of their personality traits with ratings given by their relatives. Secondly, we explored for the first time the brain metabolic correlates of unawareness of the current characteristics of personality traits in AD using resting FDG-PET. We anticipated correlation with regions that have been found to be associated with the representation of personal traits: i.e., the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC), the dorsomedial prefrontal cortex (dMPFC), the superior frontal gyrus (SFG) and the temporoparietal junction (TPJ).

3. MATERIAL AND METHODS

3.1 Subjects.

Thirty-seven patients with probable AD (McKhann G et al., 1984) were recruited from the memory clinic of the University Hospital of Liège. Diagnoses were based on interviews with the patient and a relative, neuropsychological assessment, and laboratory and neuroimaging data. FDG-PET was used as a biomarker and the AD patients showed a typical pattern of parieto-temporal and posterior cingulate cortex hypometabolism (Herholz K et al., 2002). Twenty-five healthy elderly subjects (EC), without any medical history of cognitive decline, were included in the study. The University Hospital ethics committee approved the study. Informed consent was obtained from all subjects.

For each participant, a close relative (or a good friend, referred to here as a relative) was invited to take part in the study so we could obtain patient/relative discrepancy scores. Among the relatives of the AD patients, there were 15 spouses, 21 children and 1 friend. The relatives of the ECs included 14 spouses, 5 children and 6 friends. Relatives' assessments have been found to have good validity in the literature (Salmon E et al., 2006), regardless of the caregivers' family ties with the patients (Strauss ME et al., 1993). They were taken as the best available proxy for daily reality in our clinical domain of interest, since the evaluation of personality traits cannot be objective (as neuropsychological performance can be). The term "subject" (S) will be used to refer to AD patients and their matched ECs, while (R) refers to the relatives.

Demographic data are presented in Table 1. The AD patients were older and had a lower education level than the ECs. The AD patients were also more cognitively impaired than the ECs, as measured with the Mattis Dementia Rating Scale (Mattis S, 1976). The proportion of males and females did not differ between the two groups and the score on the Geriatric Depression Scale (Yesavage JA et al., 1983) was similar between groups.

3.2 Judgment of Personality Traits

The questionnaire used to assess personality traits was taken from a previous study on frontotemporal dementia (Ruby P et al., 2007). The questionnaire is composed of 40 personality trait adjectives, taken from Kirby and Gardner's publication (Kirby DM and RC Gardner, 1972). Subjects had to assess to what extent the adjectives corresponded to their own personality by choos-

ing one of four possibilities (“not at all,” “a little,” “quite well,” “totally”). Moreover, the time period evaluated and the ability to take another person’s perspective were manipulated. First, the subjects (S) evaluated their own current personality (S1). For instance, they answered the question: “Currently, am I aggressive?” Next, they judged their past personality (S1_before); “Ten years ago, was I aggressive?” An interval of ten years was chosen to evaluate the predementia stage in all patients.

Finally, subjects had to take their relatives’ perspective (PP) by pretending to be the relative evaluating the subject’s personality (PP1). In this condition, they answered the question: “According to my relative, am I aggressive?” Accordingly, AD patients in the clinic frequently tell that their spouse report daily forgetting, but that they exaggerate. Such an “third person perspective” (PP1) was directly assessed in our study and it was feasible because our patients were in the early stages of AD. The questionnaire was done on paper, under supervision of the experimenter. The patients demonstrated a fair comprehension of the instructions when adding some comments on their spouse’s opinions.

The questionnaire was also completed by the relatives. They received the instruction to evaluate the subject’s current and past personality (R2 and R2_before). Concretely, they answered the questions: “Currently, is [subject’s name] aggressive?” and “Ten years ago, was [subject’s name] aggressive?”

The subjects’ and relatives’ answers were scored from 1 to 4 (1: “not at all,” 2: “a little,” 3: “quite well” and 4: “totally”). For each item, the difference between the answers provided by the subject and the relative was calculated and then the sum of the absolute values for all differences was calculated for the 40 personality trait adjectives. The discrepancy score was the sum of differences divided by 120 (maximum difference possible). A series of six discrepancy scores (described below) were obtained.

First, a measure of anosognosia was obtained by the difference between the subject’s answers for the current period and the relative’s answers for the current period (S1–R2). The higher the discrepancy score, the less aware subjects were of the current characteristics of their personality traits. The second discrepancy score indexed change over time, as perceived by the relative. This was calculated as the difference between the relative’s answers for the present and for the past (R2–R2_before). The third discrepancy score concerned self-evaluation of the change. The subject’s answers for the present and past were compared (S1–S1_before). The fourth discrepancy score evaluated dependency on the past and constituted the difference between the subject’s answers for the present period and the relative’s answers for the past period (S1–R2_before). A score close to zero indicated that the subject saw himself or herself as the relative thought he or she had been 10 years ago. The fifth discrepancy score concerned subjects’ perception of their past personality traits. Subjects’ answers for the past period (S1_before) were compared to their relatives’ answers for the same past period (R2_before).

The final discrepancy score concerned the ability to take another person’s perspective. It consisted in the difference between the answers that the subject gave when taking a third-person perspective (PP1) and the relative’s answers (R2) for the present period. The closer the score was to zero, the better able the subject was to take the relative’s viewpoint of his/her personality.

Table 1. Demographic characteristics and clinical data on participants

Variable	AD Patients	ECs	Group Comparisons
n	37	25	
Age, years	78.22 (6.86)	73.08 (6.99)	t = 2.87, p = .006
Education, years	9.92 (3.14)	12.64 (2.94)	t = -3.43, p = .001
Gender			$\chi^2 = 0.08$, p = .78
Male	12	9	
Female	25	16	
GDS	3.27 (2.29)	2.84 (1.34)	t = 0.84, p = .402
Mattis	119.76 (10.09)	138.32 (6.08)	t = -823, p = .000

Numbers are means with standard deviations. Group comparisons were performed with student t test or χ^2 . GDS = Geriatric Depression Scale. Mattis = Mattis Dementia Rating Scale

3.3 Behavioral Analyses

In order to examine self-assessment of personality in healthy elderly subjects, data for ECs were compared (using Student's t-tests) to a "zero" standard, corresponding to no difference between the values selected to obtain the given discrepancy score. The discrepancy scores indexing anosognosia and other clinical characteristics concerning personality traits in AD patients and ECs were compared with a one-way ANCOVA (group), in which age and years of education were included as covariates. Finally, to test the hypotheses that anosognosia is related to a perspective-taking deficit (Salmon E et al., 2005) or to a crystallized self (Mograbi DC et al., 2009), we performed a multiple regression analysis, using the anosognosia discrepancy score as the dependent variable and dependency on the past and third person's perspective as independent variables (i.e., two variables that were not significantly correlated, $r = .22$, $p = .17$).

It should be noted that the anosognosia scores for current characteristics of personality were significantly correlated with the personality change scores (i.e., patients who were the most anosognosic were those who had suffered the greatest personality change, according to their relatives).

3.4 FDG-PET Acquisition

On the testing day, PET images were acquired in all subjects on a Siemens (ECAT EXACT HR) camera. Images of brain tracer distribution (scan duration 20 min) were obtained during quiet

wakefulness with eyes closed, 30 min after an intravenous injection of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (18FDG) (147 to 290 MBq) (Lemaire C et al., 2004). Images were reconstructed using filtered backprojection including correction for measured attenuation and scatter using standard software.

3.5 Imaging Processing and Analyses

Image analyses were performed using SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK). The PET data underwent an affine and non-linear spatial normalization onto the SPM8 PET brain template. Then images were smoothed with a 12-mm full-width at half-maximum (FWHM) filter.

PET images of AD patients and ECs were compared using proportional scaling by cerebral global mean values to control for individual variation in global 18FDG uptake. Correlations between the anosognosia discrepancy score and resting brain 18FDG uptake were examined. The influence of age, severity of cognitive impairment, and modification of personality traits over time was controlled for by including the respective values as confounding variables in a single design matrix. Personality change scores were orthogonalized with respect to anosognosia scores before being introduced as a covariate. Our main contrast of interest consisted in the negative brain-anosognosia correlation in AD patients and ECs. The maps were thresholded at $p < .0005$ and the cluster's level of statistical significance was set at $p_{\text{fwe}} < .05$.

4. RESULTS

4.1 Judgment of Personality Traits

The discrepancy scores obtained by the AD patients and the ECs are presented in Table 2.

4.1.1 Anosognosia.

The analysis of the discrepancy score measuring anosognosia (S1 versus R2) showed that even the ECs did not see themselves exactly as their relatives perceived them currently. The comparison between ECs and AD patients showed that anosognosia for current characteristics of personality traits was greater for AD patients than for ECs ($p = .004$). These results suggest that patients (as a group) were less aware of the current characteristics of their personality traits than ECs.

4.1.2 Personality changes.

In ECs, the score indicating a modification of personality traits, as perceived by the relative (R2 versus R2_before), was different from zero, indicating that normal elderly subjects were likely to have experienced a change in personality during the past ten years. The scores were significantly different for the AD patients and the ECs. AD patients had experienced greater personality changes over ten years than ECs ($p = .001$), according to their respective relatives. As mentioned above, there was a positive correlation ($r = 0.742$, $p < .001$) between the discrepancy scores measuring anosognosia and personality changes, and we subsequently introduced the index of personality changes, after orthogonalization with respect to the anosognosia scores, as a confounding variable

in the FDG-PET analysis. Figure 1 illustrates the distribution of the two discrepancy scores in AD and ECs, showing that some patients had considerable anosognosia for the current characteristics of their personality traits even when their personality changes over ten years were mild. Accordingly, clinical practice shows that irritability may be an early and “constant” behavioural characteristic in AD, while patients may become unable to recognize the daily importance of their irritability over time.

4.1.3 Self-reported personality changes.

The match between the ECs’ answers regarding the current and past characteristics of their personality (S1 versus S1_before) was not perfect, as revealed by the comparison with a zero standard. This was in keeping with the fact that their relatives reported personality changes, suggesting that the ECs also perceived some changes in their own personality over a ten-year period. The discrepancy scores for the AD patients and ECs did not differ ($p = .199$). In other words, AD patients reported a similar amount of change in their own personality as ECs did. This means that the AD patients did not report more changes in their personality traits than the ECs, even though their relatives actually observed more changes.

4.1.4 Dependency on the past.

In keeping with the previous analysis, ECs did not rely on their previous personality to provide current judgments (S1 versus R2_before); that is, they did not evaluate their current personality as their relatives perceived them ten years before. The discrepancy scores for AD patients did not differ from those for ECs ($p = .741$). Contrary to expectations that they would not engage in personal knowledge updating (Mograbi et al., 2009) these early-stage AD patients (as a group) did not describe the current characteristics of their personality as their relatives had seen them ten years before.

4.1.5 Awareness of past personality.

The ECs’ perception of their past personality did not completely match their relatives’ view for the same period. The comparison of AD patients with the ECs showed no group difference ($p = .674$). Thus, the AD patients’ judgments of their past personality traits (S1_before versus R2_before) were comparable to those of the ECs. This demonstrates that patients were able to perform the judgment task accurately for their past personality traits.

4.1.6 Perspective taking.

As revealed by the comparison of the ECs’ discrepancy score (PP1 versus R2) with a standard, the ECs were unable to take their relatives’ viewpoint completely accurately. The AD patients’ perspective taking was impaired compared to that of the ECs ($p = .014$), suggesting that they had significant difficulties taking their relatives’ perspective to assess the current characteristics of their own personality traits.

4.1.7 Regression analysis.

When we tested the hypotheses that anosognosia is related to perspective-taking deficit or to a crystallized self, the independent variables included in the regression analysis explained 79.1% of the variance of anosognosia ($R^2 = 0.791$, $F(2, 34) = 64.41$, $p < .0001$). Both impaired perspective taking and dependency on the past significantly predicted anosognosia in patients (perspective taking $\beta = 0.77$, $p < .0001$ and dependency on the past $\beta = 0.29$, $p < .001$).

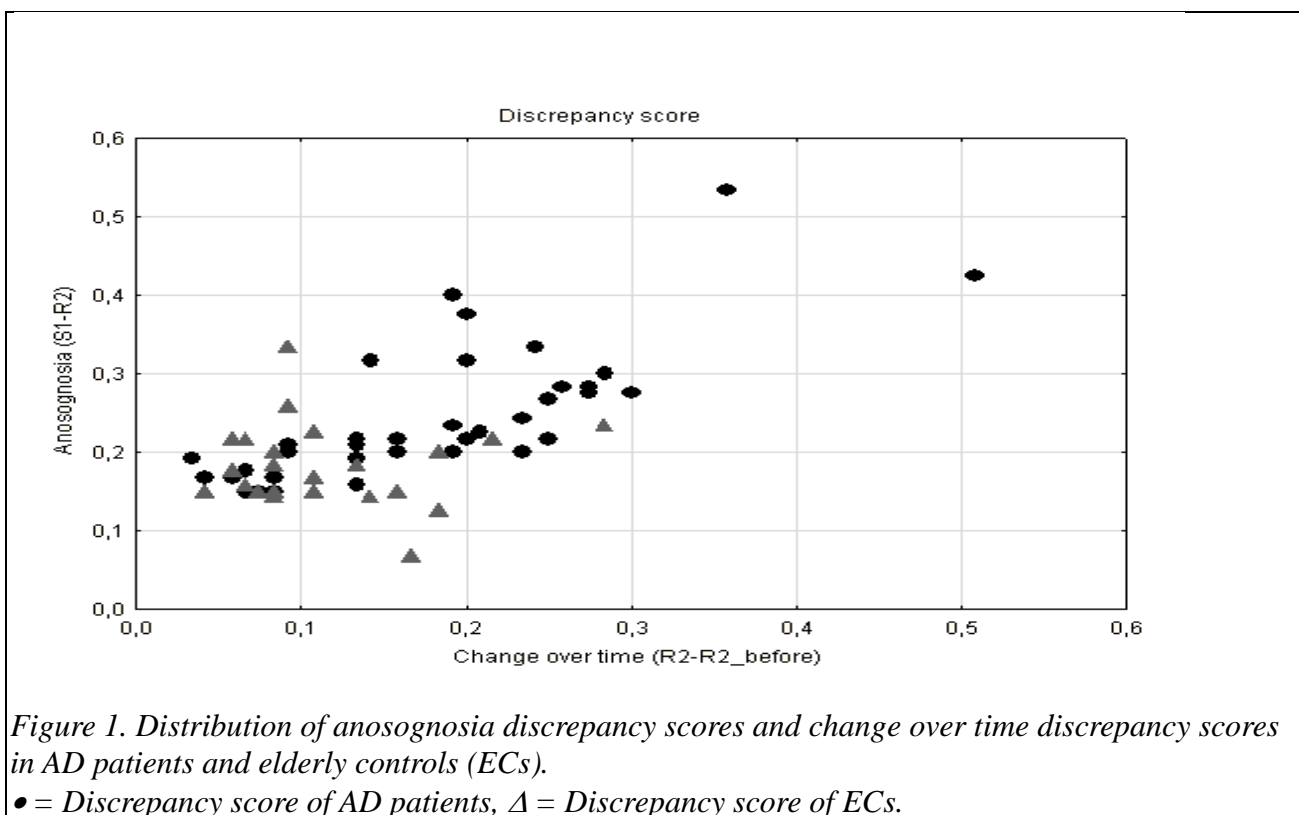
Variable	AD patients	ECs	EC comparison to a standard	Group comparison
Anosognosia (<i>S1-R2</i>)	0.244 (0.085)	0.178 (0.053)	$t = 17.493$, $p = .001$	$F = 8.801$, $p = .004$
Change over time (<i>R2-R2_before</i>)	0.182 (0.098)	0.112 (0.059)	$t = 9.519$, $p = .001$	$F = 11.967$, $p = .001$
Self-evaluation of the change (<i>S1-S1_before</i>)	0.111 (0.057)	0.101 (0.046)	$t = 10.970$, $p = .001$	$F = 1.681$, $p = .199$
Dependency on the past (<i>S1-R2_before</i>)	0.201 (0.066)	0.200 (0.071)	$t = 14.077$, $p = .001$	$F = 0.110$, $p = .741$
Self-perception of the past (<i>S1_before-R2_before</i>)	0.194 (0.064)	0.192 (0.082)	$t = 11.589$, $p = .001$	$F = 0.177$, $p = .674$
PP according to the present (<i>PPI-R2</i>)	0.231 (0.083)	0.181 (0.051)	$t = 16.170$, $p = .001$	$F = 6.354$, $p = .014$

4.2. FDG-PET Results

The results of the brain-behavior correlations are presented in Table 3. The anosognosia discrepancy score of AD patients negatively correlated with a large cluster in the dMPFC, extending to the vMPFC and to the left superior frontal sulcus (SFS). We did not see any significant negative brain-behavior correlation in the ECs. To demonstrate that the negative correlation was specific to AD patients, it was directly contrasted to that in ECs. Compared to the ECs, the AD patients' anosognosia discrepancy score was confirmed to be negatively correlated with metabolism in the dMPFC and the left SFS (Figure 2). For the sake of completeness, we also looked for positive correlations but we did not obtain any significant results.

5. DISCUSSION

We capitalized on certain well-established procedures for judgments concerning personality traits (D'Argembeau A et al., 2007; Klein SB et al., 2003) to provide discrepancy scores (Ruby P et al., 2007) that comprehensively describe various aspects of personality trait knowledge in the early stages of AD. Patients were able to make judgments since, like the healthy controls, they were aware of their past personality and they reported some changes in personality over ten years. On the other hand, the AD patients showed anosognosia for the current characteristics of their personality traits and for personality changes over ten years (as assessed by relatives), and impaired capacity to take their relative's perspective. Investigation of the cerebral metabolic impairment (measured by FDG-PET) related to anosognosia in AD showed that the dorsomedial prefrontal cortex is less active in patients who are less aware of the current characteristics of their personality traits.



These findings support the earlier observation that anosognosia in AD does affect non-cognitive domains such as personality (Klein SB et al., 2003; Rankin KP et al., 2005; Ruby P et al., 2009; Zamboni et al., 2012) and they shed some light on the mechanisms underlying this deficit. A recent hypothesis that has been proposed to explain anosognosia for clinical symptoms in AD patients is that it results, at least in part, from impaired third perspective taking (Ruby P et al., 2009; Salmon E et al., 2005). In keeping with this view, our results showed that AD patients had significantly more difficulties than ECs in taking their relative's perspective on the current characteristics of their personality traits. Moreover, a regression analysis showed that perspective taking was the best predictor of anosognosia for current characteristics of personality. The ability to take another person's perspective is important in forming a self-perception (Pfeifer JH et al., 2009). The perspective-taking deficit in AD patients suggests that they cannot take their relative's viewpoint to modu-

late the assessment of their own personality by acknowledging the observations made by the relative.

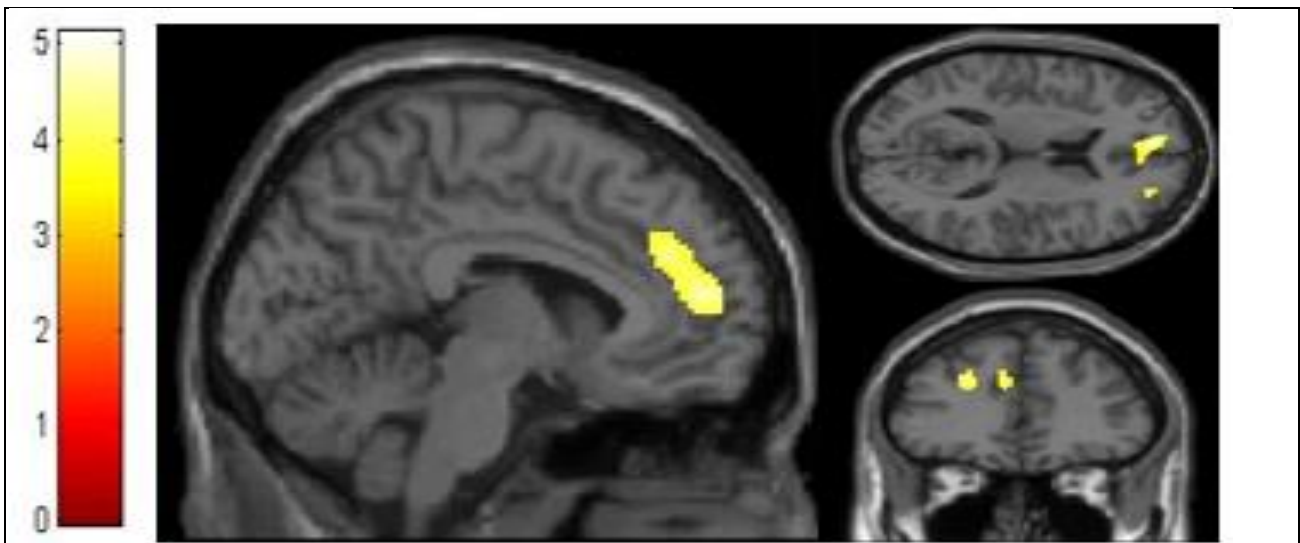


Figure 2. Brain-behavior correlation between anosognosia discrepancy scores and FDG-PET images in AD patients compared to elderly controls shows significant hypometabolism in the dMPFC. Images are displayed in the Montreal Neurological Institute (MNI) space. SPM displayed at $p < .0005$ uncorrected.

Another recent hypothesis in the literature suggests that anosognosia is due to a lack of updating of personal information in memory (Graham DP et al., 2005; Klein SB et al., 2003; Mograbi DC et al., 2009; Rankin KP et al., 2005). In that context, AD patients would base their judgment for the current characteristics of their personality on past information. Although our regression analysis showed that dependency on the past explained a significant part of the anosognosia score, the comparison between the AD patients' and ECs' discrepancy score based on the personality questionnaire does not fully support this hypothesis. Our data show that AD patients were able to assess their past personalities as well as the ECs did (S1_before–R2_before), suggesting that they were able to access information about their past self. More importantly, however, they did not depend on the past to provide their current judgments, and the score for self-reported changes suggests that they did discriminate past from present information regarding their personality.

The degree of anosognosia for current characteristics of personality traits was highly correlated with dMPFC metabolism (extending to the vMPFC and the left SFS) in our AD sample. Recent reports have essentially linked anosognosia for cognitive deficits in neurodegenerative dementia to vMPFC activity (Mimura M and M Yano, 2006; Ries ML et al., 2006; Rosen HJ et al., 2010; Zamboni G and G Wilcock, 2010; Zamboni et al., 2012).

The combined interest of our behavioral analysis is that it demonstrated that the differential score for “anosognosia” was primarily explained by impaired perspective taking in our AD population. Accordingly, the correlation is very consistent with a previous fMRI study, in which dMPFC activation was characterized by an interaction between third perspective taking and the self, in an experimental situation where participants had to take a close relative's perspective on their own personality (D'Argembeau A et al., 2007).

The differential anosognosia score for current characteristics of personality traits was also related to superior frontal metabolism in our AD population. Impaired superior frontal activity has previously been shown to be related to anosognosia in AD (Salmon E et al., 2006; Sedaghat F et al., 2010; Starkstein SE et al., 1995), and it may be involved in self-(un)awareness (Goldberg, II et al., 2006; Schmitz TW et al., 2004; Wicker B et al., 2003). A preferential relationship between the dMPFC and SFS during self-appraisal has also been previously reported (Schmitz TW and SC Johnson, 2006).

Table 3. Brain metabolic correlation of participants' anosognosia discrepancy scores

Contrast	Anatomical region	Coordinates			Cluster voxel Z-score	Cluster-level P value (corrected)	Number of voxels in cluster
		x	y	z			
AD	Dorsomedial prefrontal cortex	12	56	20	4.2	.002	903
	Dorsomedial prefrontal cortex	-6	54	16			
	Ventromedial prefrontal cortex	-8	60	8			
AD < EC	Dorsomedial prefrontal cortex	-5	40	28	4.00	.03	314
	Dorsomedial prefrontal cortex	-5	54	14			
	Superior frontal sulcus	-24	44	26	4.5	.14	167

The stereotactic coordinates refer to the Montreal Neurological Institute (MNI) space. AD and EC refer to Alzheimer's patients and elderly control subjects. The SPM{T} maps were thresholded at $p < .0005$ at peak level and $p(fwe) < .05$ at cluster level

In a previous brain-behavior correlation study, anosognosia for cognitive deficits in a large cohort of patients with mild to moderate AD was related to TPJ metabolism (Salmon E et al., 2006). Those observations and the current ones would suggest that the differential score for patients' and their relatives' judgments, reflecting anosognosia, is essentially related to regions (the dMPFC and the TPJ) involved in the evaluation of alternative (and possibly conflicting) perspectives (Mitchell JP, 2008; Van Overwalle F, 2009). The difference between the current study and the previous one is consistent with a recent meta-analysis, which found the TPJ to be involved in inferring concrete, temporary states (such as evaluating recent cognitive functioning), while the dMPFC was involved in inferring people's complex, enduring dispositions (such as the evaluation of personality traits) and interpersonal scripts (Mitchell JP, 2008).

Finally, anosognosia remains a complex syndrome rooted in the (dys)function of different, entangled neural networks taking part in self- and other-referential processing, memory and executive functions, and social and emotional abilities. Specific defects in the interaction between

different networks, combined with the specific maintenance of interactions that stabilize the self, might explain different forms and degrees of anosognosia.

6. FUNDING AND ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the French Speaking Community Concerted Research Action (ARC-06/11-340). D.F. was funded by ARC 06/11-340. C.B. is a researcher in a Belgian InterUniversity Attraction Pole (IUAP6/29 and IUAP7/11). HJ is a Research Fellow, AD is a Research Associate, F.C. is a Senior Research Associate, and M.A.B. is a Logistic Collaborator at the National Fund for Scientific Research (FNRS).

TROISIEME ETUDE

Anomalies du métabolisme cérébral au cours d'un syndrome de Capgras survenant dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer probable : une étude par PET-FDG.

H. Jedidi ^(1,2), N. Daury ⁽³⁾, R. Capa ⁽³⁾, M.A. Bahri ⁽¹⁾, F. Collette ^(1,3), D. Feyers ⁽¹⁾, C. Bastin ^(1,2), P. Maquet ⁽¹⁾, E. Salmon ^(1,2). Brain metabolic dysfunction in Capgras delusion during Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. Under reviewing.

1. Université de Liège, Centre de Recherches du Cyclotron.

2. Université de Liège, Département des sciences cliniques, Neuroimagerie des troubles de la mémoire et de la revalidation cognitive.

3. Université de Liège, Département de Psychologie: cognition et comportement.

PREAMBULE

LE SYNDROME DE CAPGRAS

1. Généralités

Il existe assez peu d'études sur le syndrome de Capgras dans la littérature et encore moins qui tentent d'étudier ce trouble à l'aide de l'imagerie cérébrale fonctionnelle.

Il n'est donc probablement pas inutile de faire ici une brève introduction en ce qui concerne l'étude que nous avons réalisée sur ce sujet et les liens qu'elle entretient avec le reste de notre travail de recherche. Nous présenterons également quelques données informatives sur ce syndrome qui n'ont pu être reprises dans l'article correspondant pour des raisons de concision.

1.1. Définition

Cliniquement le syndrome de Capgras est un trouble de la reconnaissance des visages (*misidentification syndrom*) pouvant se définir comme la conviction délirante que l'un de ses proches a été remplacé par un sosie ressemblant à s'y méprendre à la personne substituée et étant généralement perçu comme étant mal intentionné ou persécuteur (Josephs, 2007). Les symptômes peuvent être chroniques, transitoires ou récurrents (Edelstyn et Al, 1999). Il est intéressant de noter que les patients atteints demeurent le plus souvent tout à fait lucides en ce qui concerne les autres aspects de la vie quotidienne (Hirstein et Al, 1997).

Habituellement ce sont de petites différences imaginées dans le comportement, l'habillement ou l'apparence physique qui sont utilisés par les patients afin de démasquer les présumés sosies et de justifier la conviction délirante (Henriet et Al, 2008; Frazer et Al, 1994).

Le syndrome de Capgras peut, de façon intéressante impliquer des objets (Young et Al, 1994; Edelstyn et Al, 1998) ou des animaux (Paillère-Martinot et Al, 1994; Cutting, 1991) mais dans tous les cas il existe un lien affectif fort avec le patient (Henriet et Al, 2008). Le diagnostic est essentiellement clinique.

Pour mémoire, notons qu'il existe d'autres troubles délirants de la reconnaissance des visages tels que le syndrome de Fregoli (Courbon et Al, 1927), le syndrome des doubles subjectifs (Christodoulou, 1978), le syndrome d'intermétamorphose (Courbon et Al, 1932), et la paramnésie de reduplication (Pick, 1903).

Enfin, le syndrome de Capgras doit être distingué de la prosopagnosie, une altération de la reconnaissance des visages familiers (Edelstyn et Al, 1999) où il n'existe pas de délire associé.

1.2. Epidémiologie

Le syndrome de Capgras est le trouble délirant de la reconnaissance des visages le plus fréquent et le mieux décrit. Il demeure toutefois très rare au sein de la population générale. Au sein de la population psychiatrique il est en général décrit comme assez peu fréquent (Christodoulou, 1977; Walter-Ryan, 1986) mais certaines études estiment que jusqu'à 4% des patients psychotiques (Kirov et Al, 1994), 28 à 40% des patients schizophrènes (Odom-White, 1995) et 2 à 30% des

patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer présentent un syndrome de Capgras (Harwood et al, 1999 ; Förstl et Al, 1991). On estime enfin qu'un tiers des syndromes de Capgras surviennent en l'absence de maladie psychiatrique et accompagnent des lésions cérébrales, des intoxications, des démences et un grand nombre d'autres pathologies organiques depuis l'hypothyroïdie jusqu'à l'infarctus du myocarde (Förstl et Al,1991). Le syndrome survient habituellement à l'âge mûr (Bogousslavsky et Al, 1981) mais il a également été décrit chez des sujets déments (Förstl et Al, 1991) ou chez des enfants (Chabrol, 1995). Le syndrome de Capgras semble plus fréquent chez la femme avec un *sex ratio* évalué à 2:1 (Bogousslavsky et Al, 1981; Anderson et Al, 1994).

1.3. *Corrélatés neuraux*

Le syndrome de Capgras a été le plus souvent associé avec des lésions hémisphériques droites (Cutting, 1991; Förstl et Al, 1994; Silva et Al, 1993). Toutefois, la plupart des patients atteints présentent des lésions cérébrales bilatérales (Joseph, 1986; Silva et Al, 1995). Ces lésions peuvent intéresser de nombreuses régions cérébrales, comme les régions frontales (Joseph, 1986; Förstl et Al, 1994) et temporales (Joseph, 1986; Signer, 1994). Quelques études utilisant le CT-scanner et l'électroencéphalogramme ont suggéré que le syndrome de Capgras survenant au cours de la démence était associé à l'atrophie cérébrale globale (Baldwin et Al, 1995) combinée à des lésions hémisphériques droites (Förstl et Al, 1994). Au cours de la maladie d'Alzheimer ce sont surtout l'atrophie du lobe frontal droit (Förstl et Al, 1991) et des régions pariétales qui ont été associées au syndrome (Seltzer et Al, 1983).

Une étude en *single photon emission computed tomography* (SPECT) (Lebert et Al, 1994) et une étude en TEP (Paillère-martinot et Al, 1994) ont démontré de multiples et aspécifiques plages hypométaboliques corticales. A notre connaissance il n'existe aucune étude en IRMf sur le syndrome de Capgras.

Toutefois, l'existence de syndrome de Capgras transitoires ou récurrents (Förstl et Al, 1991; Tueth et Al, 1992) suggère qu'une lésion structurelle n'est pas nécessairement requise dans la genèse des symptômes (Young et Al, 1994).

1.4. *Hypothèses étiologiques*

Le syndrome de Capgras a longtemps été considéré comme un désordre d'origine fonctionnelle psychiatrique, toutefois, la description de Capgras survenant au cours de maladies organiques a rendu ces hypothèses relativement difficiles à soutenir (De Pauw, 1994; Förstl et Al, 1991).

Malgré tout certains auteurs, à la suite de Joseph Capgras lui-même (Capgras et Al, 1924), soutiennent toujours des hypothèses d'ordre psychodynamique (Ellis et Al, 1997). L'hypothèse la plus répandue part du postulat que l'antagonisme entre les sentiments de haine et d'amour envers un proche est résolu par un mécanisme délirant, l'imposteur pouvant être haï sans remords (Enoch et Al, 1991; Todd, 1981). Une autre hypothèse considère que le syndrome apparaît à la faveur d'un changement au sein de la relation entre le patient et l'un de ses proches, générant un sentiment d'étrangeté et révélant des sentiments agressifs inconscients (Berson, 1983; Christodoulou, 1991). Enfin une dernière hypothèse, se basant sur les travaux de Lacan, postule que le syndrome de

Capgras résulte d'une dysfonction au sein des processus primaires de symbolisation (Duverger, 1996).

Au fil du temps et des progrès réalisés dans le domaine de la neuropsychologie et de la neuroimagerie ces vingt dernières années, le syndrome de Capgras s'est progressivement individualisé comme une entité clinique à part entière et non plus comme le symptôme d'une autre affection (Henriet et Al, 2008). Plusieurs modèles étiologiques neuropsychologiques ont été développés afin de mieux comprendre ce désordre.

Ces modèles neuropsychologiques comprennent l'hypothèse de déconnection hémisphérique cérébrale (*cerebral hemisphere disconnection hypothesis*) (Joseph, 1986) qui soutient que le Capgras résulte d'un échec de l'intégration des processus de traitement de l'information visuelle liée à un visage. Ce modèle a toutefois été contesté par une étude tachistoscopique qui a démontré que les réponses les plus rapides lors de la présentation d'un stimulus à des patients atteints du syndrome de Capgras étaient enregistrées lorsque les stimuli étaient présentés unilatéralement, ce qui n'était pas prédit par le modèle de Joseph (Ellis et Al, 1993).

L'hypothèse de l'échec de catégorisation (*categorization failure hypothesis*) (Cutting, 1991) suggère que le syndrome de Capgras survient à la faveur d'une altération des capacités de catégorisation sémantique, subséquente à une lésion hémisphérique droite et entraînant une perturbation des jugements d'identité ou d'unicité. Quelques études tachistoscopiques semblent supporter l'hypothèse d'une dysfonction de l'hémisphère dominé au cours du syndrome de Capgras (Ellis et Al, 1993; Edelstyn et Al, 1996), toutefois, le modèle de Cutting semble plus prédictif de certaines formes d'anosognosie plutôt que du syndrome de Capgras lui-même (Ellis et Al, 1993).

L'hypothèse du déficit mnésique (*memory deficit hypothesis*) (Staton et Al, 1982; Todd et Al, 1981; Merrin et Al, 1976) postule qu'un échec dans la réactualisation de la représentation mentale de visages familiers d'un individu peut engendrer un syndrome de Capgras en raison du décalage entre ce qui est perçu et les informations obsolètes liées aux représentations mentales non réactualisées. Ce modèle permettrait d'expliquer que les patients atteints du syndrome de Capgras reconnaissent les personnes qu'ils prennent pour des sosies sur des photographies plus anciennes (Oyebode et Al, 1996; Merrin et Al, 1976) et prétendent que les imposteurs semblent plus âgés et plus épuisés que les personnes originales (Anderson, 1988).

D'autres auteurs ont suggéré qu'une dysfonction cérébrale au sens large, entraînant des sentiments de déréalisation et de dépersonnalisation, associée à un fond idéatoire paranoïde peut donner naissance au syndrome de Capgras (Christodoulou, 1977). Notons toutefois que le syndrome de Capgras n'est pas toujours précédé d'impressions de déréalisation ou de dépersonnalisation.

En outre l'altération de la reconnaissance des visages survenant au cours du syndrome de Capgras a inévitablement mené à des comparaisons entre syndrome de Capgras et prosopagnosie (Lewis, 1987; Todd et Al, 1981). Quelques auteurs ont d'abord suggéré que le syndrome de Capgras survenait à la faveur de la survenue d'un syndrome prosopagnosique au sein d'une structure psychotique (Shrager, 1979). Toutefois la prosopagnosie constitue un désordre plus global que le Capgras avec une altération chronique de la reconnaissance des visages familiers et non familiers (Edelstyn et Al, 1999).

De surcroît, bien que les capacités de traitement de l'information liée à un visage soient modérément et assez peu spécifiquement altérées au cours du syndrome de Capgras (Christodoulou, 1977; Ellis et Al, 1990; Edelstyn et Al, 1998) les mêmes anomalies ont été mises en évidence chez des sujets psychotiques ne présentant pas de syndrome de Capgras, quoiqu'à un degré moindre (Edelstyn et Al, 1998). Ceci suggère que la dysfonction hémisphérique droite peut également être mise en relation avec la psychose et pas uniquement avec le syndrome de Capgras (Cutting, 1991).

Enfin, plus récemment, un autre modèle étiologique a été exposé, développé à partir des travaux de Bauer, Tranel et Damasio sur la reconnaissance des visages au cours de la prosopagnosie (Bauer, 1984; Tranel et Al, 1985). Pour ces auteurs le syndrome de Capgras constitue l'image en miroir de la prosopagnosie (Ellis et Al, 1990; Ellis et Al, 1997, Breen et Al, 2000). En effet, selon ce modèle (s'inspirant des deux grandes voies de la reconnaissance visuelle primaire et secondaire, voie dorsale du « où ? » et voie ventrale du « quoi ? ») la reconnaissance des visages dépend de deux voies : l'une, ventrale, du cortex visuel aux lobes temporaux via le faisceau longitudinal constituerait la voie principale de la reconnaissance consciente des visages ; l'autre, dorsale, du cortex visuel au système limbique via le lobe pariétal inférieur constituerait la voie de la reconnaissance et de la signification émotionnelle des visages.

Ce modèle prévoit qu'au cours de la prosopagnosie, la voie ventrale est nécessairement atteinte mais que la voie dorsale demeure intacte et qu'au cours du syndrome de Capgras c'est la voie dorsale qui est le siège de la dysfonction, entraînant une réponse émotionnelle insuffisante ou inappropriée à la présentation d'un visage. Ainsi le délire serait la conséquence de l'attribution fallacieuse par le patient de changements survenus au sein de son monde intérieur à une modification au sein du monde extérieur (Young et Al, 1993).

Il convient de noter que ce modèle a été renforcé par la démonstration, au cours d'une étude enregistrant la conductance transcutanée, d'une réponse autonome (émotionnelle) plus faible lors de la présentation de visages familiers ou non familiers à des patients présentant un syndrome de Capgras (Ellis et Al, 1997).

2. Lien avec notre travail

Nous avons choisi d'introduire cette étude dans notre travail pour plusieurs raisons. Tout d'abord la patiente que nous avons étudié présentait une maladie d'Alzheimer débutante ainsi qu'un certain degré d'anosognosie ce qui la plaçait par définition dans notre domaine d'investigation.

Ensuite, cette étude, comme on le verra plus loin, souligne à l'instar de nos autres travaux l'importance et le rôle cognitif des régions frontales dorsomédiales dans l'intégration d'informations relatives à un visage ou une personne, la prise de perspective, les processus d'évaluation de traits de personnalité, d'auto ou d'hétéro référence et leur implication dans la genèse de certaines formes d'anosognosie. Il était donc logique selon nous de l'inclure dans le présent ouvrage.

Enfin le modèle complexe, basé sur les plus récentes données de la littérature, de reconnaissance des visages que ce travail nous a fait entrevoir nous sera certainement d'une grande utilité en ce qui concerne le futur de notre travail de recherche, notamment en ce qui concerne l'étude des capacités de prise de perspective, d'empathie et de reconnaissance des expressions de sujets présentant une démence frontale avec variante comportementale (*vide infra*).

1. RESUME DE L'ARTICLE

1.1 Version française du résumé

Le syndrome de Capgras est caractérisé par un trouble de la reconnaissance des visages et des personnes et par la conviction délirante que les personnes mal identifiées ont été remplacées par des imposteurs, généralement perçus comme des persécuteurs.

Dans ce travail, nous avons comparé la tomographie par émission de positons d'une patiente présentant un syndrome de Capgras dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer probable à celles de 24 sujets contrôles sains et de 26 patients présentant une maladie d'Alzheimer sans trouble de la reconnaissance des visages.

En comparaison avec les sujets sains et les patients Alzheimer, notre patiente présente un hypométabolisme significatif au niveau des régions préfrontales dorso-médiales.

A la lumière des modèles actuels de la reconnaissance des visages, le syndrome de Capgras que présente notre patiente pourrait être la conséquence d'un trouble de la reconnaissance des visages familiers subséquente à l'atteinte du cortex cingulaire postérieur et du précunéus et d'un dysfonctionnement des mécanismes de réflexion à propos des traits de personnalité et de la récupération des informations pertinentes liées à un visage, médiées par le cortex préfrontal dorso-médial.

1.2 Abstract

Capgras delusion is characterized by the misidentification of people and by the delirious belief that the misidentified persons have been replaced by impostors, generally perceived as persecutors.

Since little is known regarding the neural correlates of Capgras syndrome, the cerebral metabolic pattern of a patient with Alzheimer's disease (AD) and Capgras syndrome was compared with those of 24 healthy elderly subjects and 26 AD patients without delusional syndrome.

Compared to the healthy and AD groups, the patient had significant hypometabolism in frontal and posterior midline structures.

In light of current neural models of face perception, our patient's Capgras syndrome may be related to impaired recognition of a familiar face, subserved by the posterior cingulate/precuneus cortex, and impaired reflection about personally relevant knowledge related to a face, subserved by the dorsomedial prefrontal cortex.

Key words: Capgras - Delusion of misidentification - Face recognition - Brain glucose metabolism - Neuroimaging.

2. INTRODUCTION

Capgras syndrome is one of the most fascinating syndromes in neurology. It was initially identified in 1923 by French psychiatrist J.M.J. Capgras and his assistant, J. Reboul-Lachaux, in their work on the clinical case of ‘Mrs M’ (Capgras and Reboul-Lachaux, 1923). Clinically, Capgras syndrome is characterized by misidentification of one or more people and by the delirious belief that the misidentified person (generally a close relative of the patient) has been replaced by a double, an impostor with a significant resemblance to the original, who is generally perceived as a persecutor (Josephs, 2007). This belief can be recurrent, transient or sustained (Edelstyn and Oyebode 1999).

The patient most often remains mentally quite lucid in other aspects of his/her social life (Hirstein and Ramachandran, 1997). He/she usually uses small or delusional differences in the behaviour, clothing or physical appearance of the relative and the alleged impostor to justify the delusional conviction (Henriet et al., 2008; Frazer et al., 1994; Christodoulou, 1977; Todd et al., 1981). In rare cases, Capgras syndrome may involve objects (Young et al., 1994; Edelstyn et al., 1998 b) or animals (Paillère-Martinot et al., 1994; Cutting, 1991) but always things for which the patient has a strong affective bond (Henriet et al., 2008).

The misidentified target has no existence by itself and is only defined as the absence of the loved person. In fact, it is never seen at the same time as the loved one, as the perception of one excludes the perception of the other (Henriet et al., 2008). The patient is usually aggressive towards the ‘impostor’ (Henriet et al., 2008, Förstl et al., 1991). Moreover, Capgras syndrome concerns one or more misidentified persons (Edelstyn et al., 1998a; Young et al., 1993; Oyebode et al., 1996a), and indeed, the number of misidentified persons tends to increase as time goes by (Cenec-Thaly et al., 1962), possibly progressing to include all the patient’s acquaintances. Furthermore, the misidentified targets themselves are frequently replaced by other ‘impostors’ in a continuous, daily delusional process, sometimes thousands of times. Capgras delusion must be distinguished from prosopagnosia, an impairment of familiar face recognition frequently associated with right hemispheric damage (Damasio et al., 1982).

Capgras delusion generally occurs as part of a psychiatric disorder (Christodoulou, 1977; Förstl et al., 1991; Walter-Ryan, 1986), most often during paranoid schizophrenia, but over a third of cases occur subsequent to intoxications, brain injuries, dementing illnesses or various organic conditions (Förstl et al., 1991). It was long considered to be a psychopathological disorder but the observation of Capgras syndrome further to organic disorders made the initial psychodynamic hypothesis relatively difficult to sustain (De Pauw, 1994; Förstl et al., 1991).

Thanks to the advances in neuropsychology and neuroimaging over the last 20 years, Capgras syndrome has been recognized as a complex clinical entity, rather than a symptom of some other illness (Henriet et al., 2008). Thus, for many authors, Capgras delusion became an interesting paradigm for unravelling face recognition mechanisms. In fact, it was at the origin of several face processing models.

Unfortunately, given that the delusion is very rare, these models have mostly been generated by discussions of single case reports and have rarely been tested against a control population (Ellis et

al., 1997). Critically, the face recognition impairments in prosopagnosia and Capgras syndrome have been compared (Lewis, 1987; Todd et al., 1981).

Along these lines, an explanatory hypothesis was advanced, expanding on Bauer's and Tranel and Damasio's work on covert recognition in prosopagnosia (Bauer, 1984; Tranel and Damasio, 1985). According to this hypothesis, Capgras delusion could be the mirror image of prosopagnosia (Ellis and Young, 1990; Ellis et al., 1997; Breen et al., 2000). The argument is as follows: face recognition depends on two pathways. The ventral pathway, from the visual cortex to the temporal lobes via the inferior longitudinal fasciculus, is the main route for overt conscious face recognition.

The dorsal pathway, from the visual cortex to the limbic system via the inferior parietal lobule, is involved in registering the emotional significance of a face.

In prosopagnosia, the ventral route is disrupted while the dorsal one remains functional, whereas in Capgras delusion, the dorsal route is disconnected but the ventral one remains intact, generating inappropriate or insufficient affective response to a face. In other words, the delusion may consist in misattributing changes in the patient's internal world to changes in the external world (Young et al., 1993). This model was strengthened by the demonstration, in a study registering electrodermal conductance, of reduced autonomic responses to familiar faces in Capgras patients (Ellis et al., 1997).

At the cerebral level, Capgras delusion is more frequently associated with right than left hemispheric lesions (Cutting, 1991; Förstl et al., 1994; Silva et al., 1993), but the majority of Capgras patients show bilateral cerebral dysfunction (Joseph, 1986; Silva et al., 1995), involving many brain regions, notably the frontal (Joseph, 1986; Förstl et al., 1994) and temporal cortex (Joseph, 1986; Signer, 1994).

Computed tomography (CT) scans and electroencephalographic studies have demonstrated that Capgras syndrome is associated with global brain atrophy in dementia (Baldwin et al., 1995), in combination with more severe right than left hemisphere involvement (Förstl et al., 1994). In cases with Alzheimer's disease, in particular, degeneration of the right frontal lobe and a relative preservation of the left frontal lobe (Förstl et al., 1991) have been described, along with parietal damage (Seltzer and Sherwin, 1983).

A single photon emission computed tomography (SPECT) (Lebert et al., 1994) and a positron emission tomography (PET) study (Paillère-Martinot et al., 1994) have shown multiple non-specific cortical hypoactivities. To our knowledge, no functional magnetic resonance imaging (fMRI) study has yet been conducted on a patient with Capgras syndrome.

Finally, observations of transient episodes of Capgras delusion (Förstl et al., 1991; Tueth and Cheong, 1992) suggest that a structural lesion may not always be required to develop the syndrome (Young et al., 1994).

Recent advances in neural models of face recognition provide interesting avenues to explain the genesis of delusional misidentification syndromes and Capgras delusion. Recently, a neural multi-systems model for familiar face recognition has been developed (Gobbini et al., 2007), expanding Haxby's model of face recognition (Haxby et al., 2002). In this model, familiar face recognition depends on the interactions between a core system, which analyzes the visual appearance of a face, and an extended system, which extracts further personal and emotional information related to the face. The core system includes the inferior occipital gyrus, the lateral

fusiform gyrus and the superior temporal sulcus and encodes the face's perceptual characteristics (Gobbini and Haxby, 2006).

The extended system consists of two parts, the first of which is responsible for encoding and retrieving person knowledge related to a familiar face. It includes the anterior paracingulate cortex, the posterior temporo-parietal junction, the anterior temporal cortex and the precuneus/posterior cingulate cortex (PCC). The other part of the extended system comprises a set of areas involved in the representation of emotions and in emotional responses to familiar faces, including the amygdala, insula and striatum reward system (Haxby et al., 2000). In relation to the involvement of the paracingulate, other authors have emphasized the role of the medial prefrontal cortex (MPFC) in face recognition, especially in the retrieval or representation of personal knowledge of faces independently of their perceptual familiarity (Cloutier et al., 2011). Indeed, parts of the MPFC are involved in self-referential processing (Yaoi et al., 2009; D'Argembeau et al., 2007; Moran et al., 2006; Kelley et al., 2002; Johnson et al., 2002) and in forming impressions of others (Mitchell et al., 2006; Yaoi et al., 2009).

In such an integrated system, Capgras delusion might be related to (partially) impaired transfer of the visual appearance of a face to regions involved in the retrieval of the personal knowledge of people and/or emotional information that makes relatives' faces seem familiar. In addition to impaired recognition of a close relative (misidentification), a patient with Capgras syndrome is not able to modify his/her judgement by forming corrected impression of the relative based on personally relevant cues (leading to delusive impression of imposture).

In this paper, we present the case of 'F', a patient suffering from probable Alzheimer's disease (AD) who presented transient but recurrent Capgras syndrome. Our aim was to explore the functional cerebral correlates of Capgras delusion by means of FDG-PET (fluorodeoxyglucose PET) and to interpret the patient's profile of metabolic impairment in the light of the leading model of Capgras syndrome (Ellis et al., 1997; Breen et al., 2000) and of current models of face recognition (Haxby et al., 2002; Gobbini et al., 2007).

3.MATERIAL AND METHODS

3.1 Case report

At the time of presentation, 'F', a right-handed woman, was 75 years old. Her medical history was unremarkable. Her main symptom was face misidentification. She was convinced that her husband had been replaced by an impostor or by her deceased father. She used small differences in her husband's clothing or physical appearance to warrant her delusional conviction, arguing for instance that the impostor had taken her husband's watch or that they had the same mole. She also spent time searching for her vanished husband. The clinical phenomenon occurred transiently, especially when 'F' had just woken up or when her husband came back from some errand. Only her husband's face was misidentified. She also presented some non-specific memory complaints. In addition, she was quite anosognosic, minimizing her behavioural disturbances, and developed some paranoid beliefs. However, 'F' remained able to identify her husband and her father in old photographs and she recognized the differences between them. Intellectually, she understood that her father was dead, but this fact had no influence on her delusional conviction. The relationship between the patient and her father appeared unremarkable.

The neuropsychological evaluation highlighted an episodic memory deficit with problems affecting auditory-verbal learning. Visuo-spatial skills were well preserved. 'F' displayed poor lexical access, altered by perseverations during semantic fluency tasks. She performed poorly on some executive tasks (Stroop test, part B of the Trail Making Test and Luria's graphic series). She scored 27/30 on the 'Mini Mental State Examination' (Folstein et al., 1975) and 128/144 on the DRS Mattis scale (Mattis, 1976). Except for her husband, 'F''s ability to recognize faces was not altered. This was observed, for example, for famous faces. These non-specific findings seem to be common in misidentification syndromes (Breen et al., 2001).

The neurological examination was normal. Her visual fields were full to confrontation and she had no visual deficit.

A CT brain scan did not show any structural brain abnormality. A clinical magnetic resonance imaging (MRI) brain without contrast scan showed diffuse cerebral atrophy, without vascular lesions.

According to the clinical presentation and the neuropsychological and neuroradiological findings (Cummings, 2004), a diagnosis of Capgras syndrome in a context of probable AD (American Psychiatric Association, 1996; McKhann et al., 1984) was made.

3.2 Healthy elderly control group

Twenty-four FDG-PET images of right-handed healthy elderly controls were included, selected from our database (see table 1). Each subject was over 60 years old. Subjects in this group had no cognitive or psychiatric problems, were free of medication that could affect cognitive functioning, reported being in good health and did not have any relevant medical history. No structural brain imaging or psychometric testing was done for this group. The University Hospital Ethics Committee approved the study. Informed consent was obtained from all subjects.

3.3 Alzheimer group

Twenty-six FDG-PET images of right-handed patients with AD were included, selected from our database. The AD patients had been diagnosed in the memory clinic of the University Hospital, Liege. Each patient was over 60 years old. Diagnosis was made after a clinical interview with the patient and a relative, a clinical examination, neuropsychological assessment and structural brain imaging. All patients met the diagnostic criteria for mild Alzheimer's disease (American Psychiatric Association, 1996; McKhann et al., 1984) (see table 1). A characteristic PET pattern (i.e. a visual observation of posterior associative cortices hypometabolism, unilateral or bilateral, with or without involvement of other cerebral associative cortices) was used as a biomarker. No psychoactive symptoms or delirious beliefs were reported among this group. The University Hospital Ethics Committee approved the study. Informed consent was obtained from all subjects. Both Alzheimer patients and healthy elderly groups have similar age, gender, handedness, education and medical history (see table 1).

3.4 Neuroimaging data acquisition

PET scanner images were acquired on a Siemens/CTI (Knoxville, TN) ECAT HR+ scanner (3D mode; 63 slices; 15.2 cm axial field of view; 5.6 mm transaxial resolution and 2.4 mm slice

interval). Images of brain tracer distribution (scan duration 20 min) were obtained during quiet wakefulness with eyes closed, 30 min after an intravenous injection of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (123 to 290 MBq). Images were reconstructed using the filtered backprojection algorithm including correction for measured attenuation and scatter using standard manufacturer software (Siemens/Cps Ecat Pet software version 7.2.2).

MRI data were acquired on a 3-T Siemens scanner (Siemens, Allegra, Erlangen, Germany). Head movements were minimized by restraining the subject’s head with a cushion. A structural MRI image was acquired to compare regional atrophy between groups. It consisted in a high-resolution T1-weighted image (3D MP-RAGE sequence) with the following parameters: TR = 7.92 ms, TE = 2.4 ms, TI = 910 ms, FA = 15°, FoV = 256 x 224 x 176 mm³, 1 mm isotropic spatial resolution.

It is interesting to note that the patient still suffered from delusional symptoms when she was scanned

Table 1. Demographic characteristics and clinical data of participants

Variable	AD Patients	EC	Capgras Patient
n	26	24	1
Age, years	77.73 (6.94)	71.85 (6.89)	75
Education, years	10.27 (3.14)	12.80 (2.91)	12
Gender			
Male	7	9	
Female	19	15	
Mattis DRS	123.30 (7.45)	139.21 (5.42)	128

Numbers are means with standard deviations.

3.5 Data analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Parametric Mapping SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), implemented in MATLAB (Mathworks Inc., Sherborn, MA). To make sure that the impaired regional metabolism observed in our patient was not explained by cerebral atrophy, we conducted a voxel-based morphometry (VBM) study using SPM8 and its Diffeomorphic Anatomical Registration toolbox (DARTEL) to extract and compare regional grey matter density.

Each PET image was registered to its corresponding MRI image. Then we applied DARTEL, an algorithm for accurate diffeomorphic image registration, to create a set of group-specific templates. The brain MRI images were segmented, normalized, and modulated by using these

templates. The output images were still in the average brain space. Additional warping from the MNI space was given to brain images. In order to avoid differences due to the normalization process or the use of different referential templates, PET data were normalized using the flow-fields parameters generated by DARTEL. GM probability images and normalized PET images were then smoothed with a 12 mm Gaussian kernel (FWHM).

PET images of the patient were compared to those of the control subjects and AD patients using proportional scaling by cerebral global mean values to control for individual variation in global FDG uptake. Age and sex were introduced as covariates. Given the specificities of our study, and the a priori hypothesis concerning the systems involved, $p < .001$ uncorrected was used as the threshold of significance. Note that all the stereotaxic coordinates given below will therefore refer to MNI space.

4. RESULTS

4.1 Structural MRI

To make sure that the differences in cerebral metabolism were not due to cerebral atrophy, 'F's structural MRI image was compared with the structural MRI images from the healthy control group and from the AD group, using VBM in SPM8 and a statistical threshold $p < .001$ uncorrected for multiple comparisons. This comparison did not show any significant differences in regional brain atrophy. The comparison between structural images from the AD group and the healthy elder control group, performed at a "liberal" statistical threshold of $p < .01$ showed expected large clusters of atrophy in precuneus, posterior cingulate cortex and temporo-parietal regions. Finally, the comparison, at $p < .01$ between 'F' structural image and structural images from the control group showed an atrophy in the posterior cingulate cortex and precuneus.

4.2 Resting FDG-PET

Brain metabolic images of the three groups were introduced in a single design matrix. The comparison between 'F' and the healthy elderly controls revealed a hypometabolic cluster in 'F's left dorsal and posterior medial prefrontal cortex (dorsal posterior MPFC, $-15, 21, 63$) and left upper precuneus/PCC ($-9, -72, 33$) (see figure 1 and table 2). The comparison between the AD group and the healthy elderly controls yielded a typical AD pattern of hypometabolism involving the left and left PCC/precuneus ($-3, -57, 27$), left inferior temporal regions ($-54, -27, -30$), and parts of the posterior parietal cortex (L: $-48, -63, 33$; R: $57, -54, 39$) (see figure 1 and table 3). The comparison between 'F' and the AD group showed that 'F' presented hypometabolism involving the left dorsal posterior MPFC ($-12, 21, 63$) and upper left precuneus/PCC ($-10, -75, 33$) (see figure 1 and table 4). Beyond the statistical analysis, the visual observation of "F" FDG-PET image showed a discrete hypometabolism in the inferior temporal lobe suggesting a dysfunction in the visual ventral pathway.

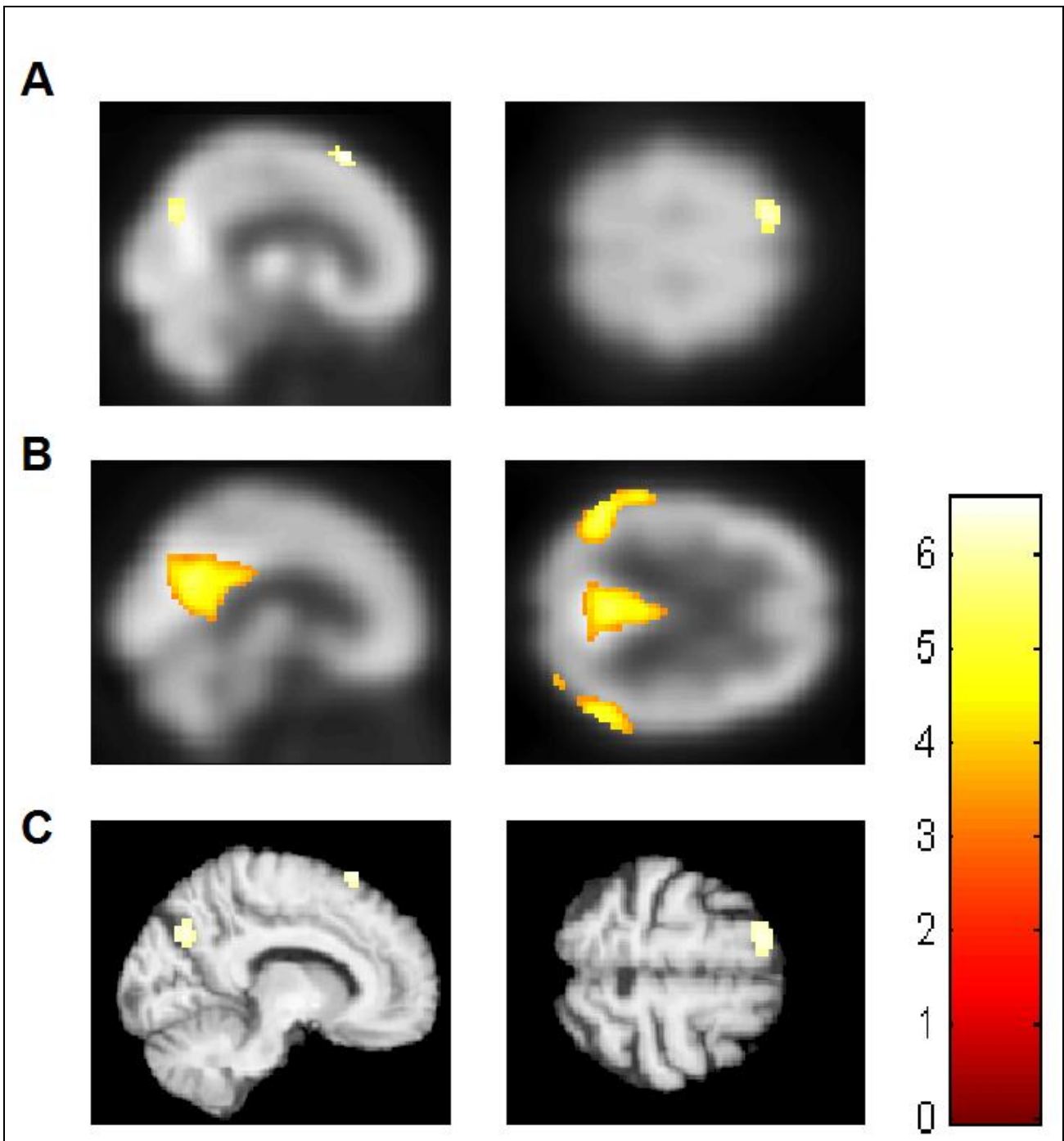


Figure 1. Discrepancy in resting state brain metabolism between 'F', AD group and healthy elderly control group. (A) Displayed at $p < .001$ uncorrected, on the mean PET of all participants. Results of the comparison 'F' < controls: hypometabolic cluster in the dorsal and posterior medial prefrontal cortex (dorsal posterior MPFC) and the upper precuneus/posterior cingulate. (B) Displayed at $p < .001$ uncorrected, on the mean PET of all participants. Results of the comparison AD group < controls: hypometabolism in the posterior cingulate cortex/precuneus, inferior temporal regions, and parts of the posterior parietal lobe. (C) Displayed at $p < .001$ uncorrected, on the patient's normalized structural MRI. Results of the comparison 'F' < AD group: hypometabolism involving the dorsal posterior MPFC and upper precuneus/posterior cingulate cortex.

5. DISCUSSION

According to the two pathways face recognition model (Ellis and Young, 1990; Ellis et al., 1997; Breen et al., 2000), Capgras delusion results from a dysfunction of the dorsal route, that generates insufficient affective response to recognize a somehow familiar face as personally relevant. The delusion could result from the patient's attributing changes in his/her internal world to a change in the external world (Young et al., 1993). To our knowledge, this is the only Capgras delusion model that is experimentally supported by an electrodermal conductance study (Ellis et al., 1997). In the current study, we tested whether this model can explain the profile of resting-state hypometabolism demonstrated by a probable AD patient presenting with Capgras delusion. Contradictory to the model-based hypothesis, the results did not show significant hypometabolism in the dorsal path assumed to support covert/emotional face recognition, namely in the visual cortex, inferior parietal lobule and emotional nodes of the limbic system.

Actually, when compared to the control and AD groups, and taking into account age and sex as confounding variables, the Capgras patient's PET image was mainly characterized by hypometabolism of the dorsal posterior MPFC and PCC/precuneus regions. Our data thus suggest that an impaired activity in the theoretical dorsal route is not mandatory to generate Capgras delusion. However, this does not invalidate the two-pathway model, which has been experimentally supported (Ellis et al., 1997; Hirstein and Ramachandran, 1997); rather, we tentatively suggest that affective representations and person knowledge related to face recognition may pass through different neurological pathways from those considered originally.

Table 2. Metabolic differences between brain regions of Capgras patient 'F' and the healthy elderly control group, coordinates, *p* and *Z* values.

<i>Brain region</i>	<i>MNI Coordinates</i>			<i>Z score</i>	<i>Peak level</i>	
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>pFWEcorr</i>	<i>Voxels</i>
L dMPFC	-15	21	63	3.73	0.162 ^a	51
L PCC/Precuneus	-9	-72	33	3.47	0.320 ^a	41

L = Left hemisphere; dMPFC = dorsal medial prefrontal cortex with z coordinate > 10 mm. PCC = posterior cingulate cortex with z coordinate > 10 mm. ^a for a p value uncorrected < .001.

Our results are consistent with previous reports of frontal (Forstl et al, 1991) and parietal (Seltzer et al., 1983) involvement in Capgras – Alzheimer patients, and with the recent model for familiar face recognition (Haxby et al., 2002; Gobbini et al., 2007). In this model, familiar face

recognition depends on the interactions between a core system that analyzes the visual appearance of a face and an extended system that extracts further information related to this face.

Table 3. Metabolic differences between brain regions of the AD group and the healthy elderly control group, coordinates, *p* and *Z* values.

<i>Brain region</i>	<u><i>MNI Coordinates</i></u>			<i>Z score</i>	<u><i>Peak level</i></u>	
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>pFWEcorr</i>	<i>Voxels</i>
R/L PCC/Precuneus	-3	-57	27	4.66	0.006	110
L Posterior parietal	-48	-63	33	4.75	0.005	264
L Inferior temporal	-54	-27	-30	5.47	0.001	98
R Posterior parietal	57	-54	39	5.17	0.009	106

R = Right hemisphere; L = Left hemisphere; PCC = posterior cingulate cortex with *z* coordinate > 10 mm.
^a for a *p* value uncorrected < .001.

Table 4. Metabolic differences between brain regions of Capgras patient ‘F’ and the AD group, coordinates and *p* and *Z* values.

<i>Brain region</i>	<u><i>MNI Coordinates</i></u>			<i>Z score</i>	<u><i>Peak level</i></u>	
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		<i>pFWEcorr</i>	<i>Voxels</i>
L dMPFC	-12	21	63	3.05	0.69 ^a	19
L PCC/Precuneus	-10	-75	33	3.09	0.65 ^a	21

L = Left hemisphere; dMPFC = dorsal medial prefrontal cortex with *z* coordinate > 10 mm. PCC = posterior cingulate cortex with *z* coordinate > 10 mm. ^a for a *p* value uncorrected < .001.

Some authors have emphasized the role of the MPFC in the retrieval or representation of personal knowledge about faces (Cloutier et al., 2011). The posterior dorsal MPFC is also involved in forming impressions of others (Mitchell et al., 2006), in self- and other-referential processing (Moran et al., 2006; Kelley et al., 2002; Johnson et al., 2002) and in perspective taking (D’Argembeau et al., 2007).

All those processes may be involved in flexibly reflecting on personal information related to a familiar face. A number of studies have also demonstrated activation of the PCC/precuneus during perception of familiar faces (Gobbini and Haxby, 2006) or voices (Shah et al., 2001). More

generally, both the MPFC and the PCC/precuneus form part of the so-called social brain (Adolphs, 2009).

In keeping with the impaired reflection on delusional beliefs characteristic of Capgras syndrome, impaired MPFC activity (Ries et al., 2007; Rosen et al., 2010; Zamboni and Wilcock, 2010) and PCC activity (Mimura, 2008) have also been found to be related to anosognosia in neurodegenerative diseases, a clinical condition in which patients do not recognize their erroneous functioning.

Our findings suggest that precuneus/PCC and dorsal MPFC (dMPFC) dysfunction play a role in Capgras syndrome. Considering the putative role of these regions in face recognition according to Gobbini et al.'s model, an interpretation could be that Capgras delusion results from a defect in subsystems dedicated to retrieval of face-related person knowledge and/or representation and to reflection about familiar face-related social information, even if the structural recognition of faces remains unaltered. Following this, the delusion would arise when the subject cannot properly monitor familiar face-related person knowledge or social representations and misattributes an internal self-dysfunction to an external world change. Anecdotally, the clinical description of the Capgras delusion of voices could also be explained by the PCC/precuneus dysfunction, as this region is also activated when hearing familiar voices (Shah et al., 2001).

It has been emphasized that the dMPFC mediates cognitive rather than affective aspects of self-referential processing (D'Argembeau et al., 2012; Gusnard et al., 2001; Schmitz and Johnson, 2007), and in a recent review, van der Meer suggested that activation of the dMPFC is not specific to self-representation, but is also apparent when thinking about others (van der Meer et al., 2010). In keeping with our interpretations, the precuneus and the dMPFC have recently been claimed to belong to a cerebral network that subserves thinking about the traits, mental states, and intentions of others (Meyer et al., 2012). Yaoi et al. (2009) have also demonstrated that the dMPFC and PCC are activated when evaluating the personalities of both close and distant other people. In addition, the dMPFC is more involved in judgements of dissimilar others than of similar others (Mitchell et al., 2006). According to this literature, in Capgras syndrome, the delusion itself could result from the dMPFC dysfunction, corresponding to impairment of an integrative cognitive subsystem participating in both self-reference and judgement about others and their mental states and intentions.

It is fair to say that these hypometabolic regions are not specific for visual delusions in Capgras syndrome and that there are probably other metabolic disturbances or disconnections in the system that cannot be demonstrated on a single subject statistic analysis (i.e. in the core "face" visual system or between core and extended systems).

Along these lines, one could hypothesize that any lesion or dysfunction of a person-knowledge or emotional-related subsystem taking part in the extended system for face identification or in the paths connecting the core to the extended system could possibly lead to Capgras delusion. This could explain the wide variety of lesion/dysfunction patterns observed in Capgras delusion imaging (Cutting, 1991; Förstl et al., 1994, 1991; Silva et al., 1993; Joseph, 1986; Silva et al., 1995; Signer, 1994; Seltzer and Sherwin, 1983; Lebert et al., 1994; Paillère-Martinot et al., 1994).

According to our data, the ‘two pathways’ face recognition model of Capgras delusion (Ellis and Lewis, 2001; Tranel et al., 1985; Breen et al., 2000), although experimentally based and predictive, must be more detailed in terms of its neural correlates.

According to Ellis (2007), studies of Capgras syndrome and delusional misidentification syndromes by functional imaging could be an irreplaceable means of exploring face recognition and the social brain network and integrating clinical findings with our knowledge of neuroanatomy and neurophysiology much more precisely. Further investigations are necessary to more finely characterize the cerebral lesions resulting in Capgras delusion and to specify the exact role of each component of the networks involved in the genesis of the delusion.

To reach this objective, additional functional imaging studies exploring groups of Capgras patients performing complex visual tasks involving faces are also required. The comparison of functional differences between demented and schizophrenic Capgras patients during these tasks could be especially interesting. The main difficulty that currently remains is the relative scarcity of Capgras syndrome and other delusional misidentification syndromes among the general population and the difficulty of diagnosing them.

6. ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the FRS-FNRS. HJ is FRS-FNRS Aspirant, D.F. is funded by ARC 06/11-340. C.B. is a researcher in a Belgian InterUniversity Attraction Pole (IUAP6/29 and IUAP7), F.C. is a Senior Research Associate, M.A.B. is a Logistic Collaborator at the National Fund for Scientific Research (FNRS) and PM is research director. All authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Discussion

DISCUSSION

La thématique centrale qui a été le *fil rouge* de notre travail a été l'étude du rôle des structures préfrontales médiales dans l'anosognosie portant sur les traits de personnalité, dans les processus de représentation de soi et dans la référence à soi et à autrui. Notre dernier chapitre présente un résumé succinct des résultats obtenus au cours de nos différents travaux avant d'en discuter brièvement les implications globales. Enfin, sur base de ces résultats, nous présenterons notre conclusion générale et aborderons quelques perspectives de recherches.

1. Résumé des études

1.1. Etude de l'évaluation du Self

Notre première étude avait pour objectif d'étudier l'activité et la spécialisation fonctionnelle des régions préfrontales médiales au cours de la réflexion sur soi.

Notre hypothèse de départ était que l'activité au sein du cortex médial préfrontal devait refléter le degré d'investissement des sujets lorsqu'ils pensaient à leurs traits de personnalité et qu'au moins deux régions de ce cortex médial préfrontal (le cortex préfrontal ventromédial et le cortex préfrontal dorsomédial), devaient être respectivement associées au caractère émotionnel ou cognitif (épistémique) de l'investissement dans la représentation de soi.

Pour ce faire nous avons présenté à des volontaires jeunes une série de 240 adjectifs descriptifs. Durant l'acquisition en IRMf les sujets devaient juger à quel point ces adjectifs les décrivaient ou non en utilisant une échelle graduée de type Likert. Juste après l'acquisition fonctionnelle, les sujets devaient à nouveau juger à quel point les mêmes adjectifs les décrivaient et de surcroît, ils devaient préciser, toujours par le moyen d'une échelle graduée de type Likert à quel point ils avaient la certitude de posséder ou non ce trait de caractère et à quel point il était important pour eux de le posséder ou non.

Les analyses de régression réalisées à partir de ces données ont démontré qu'il existait une spécialisation fonctionnelle au sein du cortex préfrontal médial. L'activité au sein du cortex préfrontal dorsomédial étant corrélée à une évaluation de nature cognitive (certitude de posséder un trait de personnalité) et l'activité du cortex préfrontal ventromédial paraissant associée à des processus de nature émotionnelle (importance de posséder un trait de personnalité).

1.2. Etude de l'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuels

Notre seconde étude avait comme objectif d'explorer les corrélats neuraux de l'anosognosie portant sur les traits de personnalité dans la maladie d'Alzheimer. Notre hypothèse de départ était que les patients anosognosiques devaient nécessairement se distinguer des autres patients et des sujets contrôles par un pattern hypométabolique spécifique et que l'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuels relevait probablement d'autres mécanismes que ceux découlant d'un

déficit de réactualisation des informations autobiographiques tels que postulé dans le modèle de conscience cognitive (Agnew et Morris, 1998 ; Morris et Mograbi 2012).

Nous avons donc étudié une population de sujets présentant une maladie d'Alzheimer débutante et une population de sujets âgés sains à laquelle nous avons présenté divers questionnaires de jugement de personnalité. Nous avons également acquis une image du métabolisme cérébral de repos à l'aide de la TEP au 18 FDG chez ces patients et ces contrôles.

Sur base des différentes conditions des épreuves de jugement de personnalité, des scores différentiels ont pu être calculés. Le résultat de ces analyses démontre que nos patients avec maladie d'Alzheimer sont relativement anosognosiques concernant leur personnalité actuelle par rapport aux sujets de contrôle, mais qu'ils restent capables de percevoir des modifications au niveau de leur personnalité ce qui semble contredire l'hypothèse d'un déficit de réactualisation des données du Self. En revanche ces analyses suggèrent que c'est lorsqu'ils évaluent leur personnalité en prenant une perspective tierce (celle d'un proche) que ces patients anosognosiques présentent des difficultés.

Ces résultats suggèrent donc que l'anosognosie portant sur les traits de personnalité ne repose probablement pas entièrement sur un déficit de réactualisation des informations autobiographiques et du Self (Mograbi et al., 2009) mais peut également être le fruit d'un déficit au niveau des capacités de prise de perspective à la troisième personne. Cette étude suggère également que le cortex préfrontal dorsomédial joue probablement un rôle dans ces mécanismes de prise de perspective et qu'il agit vraisemblablement comme un intégrateur (au sens exécutif du terme) d'informations liées à la représentation de soi.

1.3. Etude du syndrome de Capgras

Notre troisième étude avait pour but de déterminer quelles différences au niveau structurel et métabolique existaient entre une patiente présentant une maladie d'Alzheimer avec un syndrome de Capgras et une population de sujets sains et de sujets présentant une maladie d'Alzheimer débutante et, à la lumière de celles-ci et des données les plus récentes de la littérature en ce qui concerne les mécanismes de la reconnaissance des visages, d'évaluer le modèle dit « à deux voies » du syndrome de Capgras (Ellis et Young, 1997) qui constitue le modèle dominant de ce trouble dans la littérature.

Nous avons pu également étudier l'implication des régions préfrontales médiales dans les processus de récupération des informations liées à un visage, de prise de perspective et de référence à autrui ou à soi-même. Notre hypothèse de départ était que la patiente devait probablement présenter une dysfonction au niveau de ces régions cérébrales impliquées dans le traitement et l'intégration des informations liées à la reconnaissance d'un visage.

Pour ce faire nous avons acquis une image structurelle (en IRM) et une image fonctionnelle au repos (à l'aide de la TEP) du cerveau de notre patiente et nous avons comparé ces images à celles d'un groupe de sujets sains et de sujets présentant une maladie d'Alzheimer débutante.

L'analyse en VBM des images structurelles n'a pas permis de démontrer de différence significative en termes d'atrophie cérébrale entre la patiente et les sujets Alzheimer.

L'analyse des images TEP démontre en revanche chez la patiente Capgras un hypométabolisme au niveau du precuneus et du cortex préfrontal dorsomédial par rapport aux sujets de contrôle et par rapport aux sujets Alzheimer.

Ces données remettent quelque peu en question les corrélats anatomiques du modèle à deux voies du syndrome de Capgras (Ellis et Lewis, 2001; Tranel et al., 1985; Breen et al., 2000 ; Ellis et al., 1997) et compte tenu des mécanismes actuellement connus de la reconnaissance des visages (Gobbini et al., 2007 ; Haxby et al., 2002) semblent apporter de nouveaux arguments à l'hypothèse d'un rôle de centre d'intégration des informations liées à un visage et de la représentation d'autrui pour le cortex dorsomédial préfrontal (Cloutier et al., 2011).

2. Discussion générale

L'intégration des différents résultats résumés ci-dessus nous permet de présenter quelques réflexions générales concernant notre travail et ses implications.

2.1. De l'anosognosie

La prévalence de l'anosognosie au sein de la population de patients que nous avons étudiée semble soutenir l'hypothèse selon laquelle l'anosognosie n'est pas systématique au cours de la maladie d'Alzheimer et qu'elle peut être présente dès les premiers stades de la maladie (Starkstein et al., 2006 ; Turro-Garriga et al., 2012).

A la lumière des données fournies par les travaux que nous avons présentés nous rejoignons la tendance actuelle selon laquelle l'anosognosie ne constitue pas un symptôme monolithique mais se présente au contraire comme un continuum pouvant entreprendre et intéresser un grand nombre de domaines de la cognition (Ansell et al., 2006 ; Salmon et al., 2008 ; Amanzio et al., 2011 ; Morris et al., 2012 ; Antoine et al., 2004).

Le modèle de conscience cognitive (Agnew et al., 1998 ; Morris et al., 2004), qui est à l'heure actuelle le seul modèle théorique de l'anosognosie, prévoit que la conscience d'un individu de ses capacités cognitives résulte de l'interaction de quatre grands composants qui prennent en charge des opérations cognitives distinctes: le composant mémoire de travail/mémoire épisodique (*working memory/episodic memory*), le composant base de données personnelles (*personal data base*), le composant du mécanisme comparateur (*comparator mechanism*) et le composant du système de conscience métacognitive (*metacognitive awareness system*).

Le composant de mémoire de travail/mémoire épisodique, rassemblant les données issues des systèmes perceptifs, comprend l'ensemble des connaissances correspondant aux capacités actuelles du sujet. Le composant base de données personnelles rassemble notamment les données que possède l'individu sur ses propres capacités en une sémantisation de données épisodiques. Le composant comparateur, de nature exécutive, compare les données du composant mémoire de travail/mémoire épisodique avec celles du composant base de données personnelles afin de tester la cohérence entre les capacités actuelles et les capacités antérieures. Le composant du système de conscience métacognitive, en fonction de la cohérence entre les données issues des composants mémoire de travail/mémoire épisodique et base de données personnelles, peut renforcer ou

réactualiser les données du composant base de données personnelles dans le but de les rendre cohérentes avec les capacités actuelles.

Les auteurs décrivent également une voie annexe permettant des modifications comportementales et affectives, résultant des déficits cognitifs, via une voie implicite (inconsciente).

Ce modèle prédit trois types d'anosognosie en fonction des atteintes portées au système de conscience cognitive. On définit ainsi une anosognosie *exécutive* résultant d'un dysfonctionnement du composant du mécanisme comparateur (ou de ses afférences/efférences) incapable d'évaluer la cohérence entre les données du composant mémoire de travail/mémoire épisodique et du composant base de données personnelles; une anosognosie *mnésique* consécutée à la dysfonction du composant base de données personnelles (ou de ses afférences/efférences); et enfin une anosognosie dite *primaire* qui correspond à la défaillance du composant du système de conscience métacognitive (ou de ses afférences/efférences).

Ce modèle de conscience cognitive a récemment été réactualisé (Morris et Mograbi, 2012), intégrant notamment un nouveau composant (système mnésique générique) pouvant agir comme Self de remplacement (*surrogate self*) permettant aux patients anosognosiques de prendre conscience de leurs déficits via une prise de perspective à la troisième personne.

Toutefois au vu des résultats de nos travaux il nous semble que le rôle accordé à ce nouveau composant et par corolaire aux mécanismes de prise de perspective à la troisième personne, demeure encore trop limité dans la mesure où il n'agit que comme un mécanisme compensatoire dont la dysfonction ne peut à elle seule entraîner l'apparition d'une anosognosie. Or, au vu des résultats de notre seconde étude, il semble bien que le défaut de prise de perspective puisse expliquer l'apparition de certains types d'anosognosie et ce même si les capacités de réactualisation du Self semblent encore fonctionnelles.

A notre sens, la capacité de prise de perspective, permettant d'ajuster et de consolider les représentations du Self, devrait occuper une position plus critique et davantage prendre part au fonctionnement du composant comparateur dans ce modèle. La dysfonction de ces capacités de prise de perspective devant provoquer (à l'instar de la dysfonction du composant du système comparateur), une anosognosie de nature exécutive.

Il faut toutefois reconnaître que ce modèle réactualisé de conscience cognitive a certainement le mérite de considérer davantage l'anosognosie comme un symptôme plurimodal que comme une entité monolithique.

2.2. Du rôle des structures corticales préfrontales médiales

Au cours du travail que nous avons présenté nous avons pu nous rendre compte du rôle complexe assumé par le cortex préfrontal médial. Outre le fait que ces régions ont déjà été associées à l'anosognosie (Ries et al., 2007; Rosen et al., 2010; Zamboni et Wilcock, 2010). L'activité au sein de cette région corticale a également été corrélée avec de nombreux processus cognitifs de haut niveau ainsi qu'avec des fonctions d'ordre métacognitif (Johnson et al. 2002; Kelley et al. 2002; Lieberman et al. 2004; D'Argembeau et al. 2005; Moran et al. 2006 ; Johnson et al. 2006; Packer et

Cunningham 2009; D'Argembeau et al. 2010 ; Northoff et al. 2006; Northoff et Bermpohl 2004; Schmitz et Johnson 2007; Legrand et Ruby 2009; Mitchell 2009).

Au sein de ces fonctions, le cortex préfrontal dorsomédial semble posséder un caractère d'intégrateur cognitif (Gusnard et al., 2001; Schmitz et Johnson, 2007 ; Legrand et Ruby 2009) alors que le cortex préfrontal ventromédial quant à lui semble davantage impliqué dans des processus d'évaluation à caractère émotionnel (Phan et al. 2002; Schaefer et al. 2003 ; O'Doherty et al. 2003; Kable et Glimcher 2007; de Greck et al. 2008; Chib et al. 2009; Hare et al. 2009; Smith et al. 2010).

Ainsi le cortex préfrontal dorsomédial à été impliqué dans des processus d'autoreprésentation mais également de réflexion au sujet d'autrui (van der Meer et al., 2010 ; Lieberman 2010), de ses états mentaux (théorie de l'esprit) et de ses intentions (Meyer et al., 2012). Il a également été associé à des processus d'évaluation de la personnalité de personnes distantes ou proches (Yaoi et al. 2009 ; Mitchell et al., 2006). Enfin le cortex préfrontal médial constitue également une des régions prenant part au réseau cérébral par défaut (Vanhaudenhuyse et al., 2010 ; Raichle et al., 2001 ; Shulman et al., 1997 ; Buckner et al. 2008 ; Beason-Held, 2011 ; Esposito et al., 2006).

Au sein du modèle de reconnaissance des visages de Haxby (Gobbini et Haxby, 2006 ; Hxby et al., 2000), la reconnaissance des visages dépend de l'interaction entre un système central (*core system*) qui analyse l'apparence visuelle d'un visage et un système étendu (*extended system*) qui récupère les informations personnelles et émotionnelles liées au visage. Le système central comprend le gyrus occipital inférieur, le gyrus fusiforme latéral et le sillon temporal supérieur. Le système étendu est divisé en deux parties. La première partie, responsable de l'encodage et de la récupération des connaissances relatives à un visage, comprenant le cortex paracingulaire antérieur, la jonction temporo-pariétale, le cortex temporal antérieur et le cortex cingulaire postérieur/précuneus.

La seconde partie du système étendu, prenant en charge les représentations émotionnelles liées à un visage, comprend notamment l'amygdale, l'insula et le système de récompense striatal (Haxby et al., 2000). Récemment, Cloutier a complété ce modèle en soulignant le rôle du cortex médial préfrontal dans la reconnaissance des visages et en particulier dans la récupération des informations liées à un visage (Cloutier et al., 2011), l'intégrant donc au sein du système étendu (*extended system*).

On entrevoit donc bien le rôle multiple et intégrateur de ces régions préfrontales médiales qui constituent donc l'un des points de connexion entre différents réseaux cérébraux en charge de processus de haut niveau en rapport avec des capacités d'évaluation de soi et des autres et d'aptitudes sociales (*social brain*) (Adolphs, 2009). Ceci laisse également entrevoir la possibilité d'interactions et d'interdépendance entre ces différents circuits neuraux.

2.3. Du rôle des autres dans la conscience de soi

Le fait que l'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuelle puisse s'expliquer par un défaut dans la capacité à adopter le point de vue d'un autre nous suggère, comme il avait été précédemment supposé (Salmon et al., 2005), l'importance du point de vue d'autrui dans la perception que nous pouvons avoir de nous-mêmes. Ceci rejoint l'apport de nombreuses études démontrant que la capacité à se représenter au travers du regard des autres constitue un processus

important pour le développement et la construction de son identité au cours de l'enfance (Martini et Dion, 2001).

Cette dernière notion a d'ailleurs été nouvellement intégrée, quoique de manière indirecte comme on l'a vu plus haut par Morris et Mograbi (Morris et Mograbi, 2012), au sein du modèle de conscience cognitive réactualisé, au niveau du système mnésique générique qui pourrait jouer le rôle d'un Self de remplacement permettant aux patients de prendre conscience de leurs déficits via une prise de perspective à la troisième personne.

2.4. De l'émotion

On considère souvent au sein des différents modèles de la conscience de soi (Conway et Pleydell-pearce, 2000) ou de l'anosognosie (Morris et Mograbi, 2012) que la connotation émotionnelle, en particulier positive, facilite l'intégration d'une information et facilite sa récupération.

Une étude récente a suggéré que la valence émotionnelle, et en particulier la valence négative, associée à des adjectifs portant sur les traits de personnalité était associée à un renforcement des capacités autoévaluatives lors des processus d'auto référence, ce qui semble indiquer que la valence émotionnelle d'une information autobiographique permet aux propriétés du Self de se stabiliser chez les patients Alzheimer alors que des informations neutres au niveau émotionnel ne permettent pas aux processus autoévaluatifs de se maintenir (Kalenzaga et al, 2012).

Malgré tout, le rôle des processus de nature émotionnelle n'a qu'assez peu été étudié de manière directe en ce qui concerne l'anosognosie et il serait probablement intéressant à la lumière des données fournies par notre première étude d'explorer le rôle potentiel du cortex préfrontal ventromédial (qui semble impliqué dans les processus d'évaluation émotionnelle du Self) dans certains domaines où l'anosognosie peut s'exercer, notamment au niveau de la personnalité et du comportement social qui constituent des domaines possédant généralement une connotation émotionnelle forte.

2.5. Des applications cliniques

A l'heure actuelle il n'existe aucun traitement préventif ou curatif pour la maladie d'Alzheimer. Le traitement symptomatique n'est pas toujours efficace, ne peut être introduit chez tous les patients (intolérance, critères de remboursement...) et même s'il l'est, n'a pas toujours un impact sensible au niveau clinique. Il est donc primordial de concevoir et de développer des approches (non médicamenteuses) de rééducation plus efficaces et plus adaptées.

Les données issues de notre travail apportent une base scientifique au développement de prises en charges de l'anosognosie intégrant des techniques empathiques, de prise de perspective ou d'ajustement (*coping*) au sein du suivi de rééducation fonctionnelle, dans la mesure où ce type d'approche visant à pallier le déficit de prise de perspective pourrait améliorer la façon dont ces patients se perçoivent eux-mêmes et par là même modifier leur comportement.

L'intégration de telles techniques permettrait peut-être d'améliorer la prise en charge des patients anosognosiques, souvent réticents à une prise en charge ou à un traitement et ainsi de diminuer le risque encouru par ces patients ou par leurs proches.

Les résultats de nos différents travaux supportent également l'hypothèse selon laquelle l'étude du réseau cérébral par défaut, et en particulier des régions corticales préfrontales médiales pourrait constituer un biomarqueur intéressant afin de déterminer quels sont les sujets à risques de développer une maladie d'Alzheimer (Beason Held, 2011).

2.6. Vers une conception plus complexe

L'intégration de l'ensemble des résultats apportés par les différentes études de ce travail, nous permet d'entrevoir, au-delà de ses sous spécialisations fonctionnelles, toute la complexité du rôle assumé par les régions préfrontales médiales et en particulier par le cortex préfrontal dorsomédial qui apparaît comme un carrefour intégratif (*hub*) de nombreux processus complexes ayant trait aux représentations du Self, à la théorie de l'esprit, et à l'intégration d'informations liées à la reconnaissance d'autrui (*vide supra*).

Cette constatation plaide à nouveau à notre sens pour une conception distribuée de l'information au sein du cerveau et pour l'hypothèse selon laquelle les fonctions cognitives de très haut niveau telles que la conscience de soi résultent de façon émergente de la connectivité entre de nombreuses aires cérébrales (Morris et al., 2012 ; Tononi, 2012) impliquées dans des processus cognitifs distincts mais pouvant posséder un corrélât neural en partie commun.

Cette conception devrait inciter à la réalisation d'études plus élaborées dont les hypothèses de départ intégreraient les différents aspects fonctionnels des régions cérébrales étudiées afin de pouvoir véritablement approcher la complexité du fonctionnement cérébral, ce qui a été assez peu considéré (en partie probablement pour des raisons méthodologiques) à notre sens jusqu'à présent.

2.7. Du paradigme scientifique

Qu'il nous soit permis avant de présenter la conclusion de ce travail d'aborder une dernière réflexion qui dépasse (largement) le cadre de notre modeste ouvrage. Au cours de notre travail de recherche, nous avons en effet été amenés à considérer quelques problématiques relatives au paradigme scientifique actuel qu'il nous semble intéressant de relever.

Il nous semble tout d'abord (1) qu'il existe un certain manque d'intégration en ce qui concerne l'implication de régions cérébrales au sein de différents processus cognitifs lors de la genèse des différentes hypothèses ayant trait à leurs implications fonctionnelles. Les modèles ainsi construits étant loin d'approcher la complexité du fonctionnement cérébral.

Ensuite (2) nous constatons que la plupart des résultats obtenus après la réalisation d'un protocole de recherche sont souvent interprétés en *post hoc* ce qui obère quelque peu leur robustesse au niveau épistémologique en faisant courir le risque du paralogisme. Nous voyons là l'un des effets néfastes de la pression de publication qui règne actuellement au sein du monde scientifique. Il faut

noter que ce *modus operandi* se justifie toutefois dans le cas où il constitue l'étape préliminaire au stade de la génération d'hypothèses (qui ne sauraient être élaborées *ex nihilo*).

De plus (3) il serait souhaitable que la corrélation entre les modifications du signal BOLD enregistré et les états mentaux d'un individu soit encore davantage précisée dans la mesure où une grande partie des acquis en neurosciences se fondent sur ce type d'acquisition et où les mécanismes physiques qui sous-tendent la modification de ce signal au cours du temps sont encore imparfaitement connus à ce jour.

Enfin, il convient de remarquer que (4) si nombre de chercheurs étudient la conscience au travers de ses multiples facettes, il faut toutefois bien garder à l'esprit que la conscience elle-même constitue un phénomène subjectif par excellence et qu'en conséquence il est (à l'heure actuelle du moins) impossible d'affirmer (scientifiquement, au sens Poppérien du terme) si un individu est conscient ou non. Il est important de préciser ce point dans la mesure où certains auteurs avancent déjà comme objectif la mise au point d'une science de la conscience et affirment pouvoir mesurer le degré de conscience d'un individu.

Ceci constitue peut-être une prise de position présomptueuse et peu modeste si nous considérons l'œuvre innombrable de nos prédécesseurs et contemporains, qui nous dépassent de loin par leur savoir et leur compétence, toutefois il nous semble que la vérité n'est que rarement affaire d'autorité et nous trouvons là, dans notre naïveté (au sens maïeutique du terme), une manière de justification.

Conclusion

CONCLUSION

1. Conclusion générale

L'ensemble de notre travail de recherche démontre encore une fois combien les mécanismes de l'anosognosie et ceux de la conscience de soi sont complexes, intriqués et encore largement méconnus. A ce titre il est intéressant de rappeler que bien que l'anosognosie et la conscience de soi fassent l'objet de nombre de travaux de la littérature scientifique actuelle, il n'existe aucune définition consensuelle de l'anosognosie. La notion de Self elle-même, bien que mieux définie demeure malgré tout assez vague et peut varier selon les auteurs.

L'impact de l'anosognosie au niveau clinique n'est plus à démontrer tant elle peut compliquer la prise en charge de certains patients voire mettre leur vie ou celle de leurs proches en danger. Il est donc bien nécessaire de poursuivre les investigations dans ce domaine afin de permettre de proposer une prise en charge plus adaptée, car fondée sur une meilleure compréhension des mécanismes en jeu, à ces patients.

Au cours de notre travail nous avons pu souligner l'importance du cortex préfrontal médial dans les processus de réflexion sur soi et d'évaluation du Self et en préciser la sous spécialisation fonctionnelle en fonction de la nature de l'investissement réalisé, l'activité au sein du cortex préfrontal dorsomédial étant corrélée à une évaluation de nature cognitive et l'activité du cortex préfrontal ventromédial paraissant associée à des processus de nature émotionnelle.

Nous avons également pu démontrer que l'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuelle semble davantage liée à une altération des capacités de prise de perspective tierce qu'à un déficit de réactualisation des informations autobiographiques (*petrified Self*). Ce dysfonctionnement des capacités de prise de perspective a également pu être corrélé à un dysfonctionnement (hypométabolisme) des régions préfrontales dorsomédiales.

La dernière étude de ce travail nous permet en outre d'envisager et de mieux comprendre la complexité du rôle de ces structures préfrontales médiales et en particulier du cortex préfrontal dorsomédial, qui, en plus de son rôle au niveau des processus de réflexion sur soi, d'évaluation de sa personnalité et du Self en général, semble constituer, comme l'ont déjà suggéré plusieurs auteurs un carrefour d'intégration important pour un ensemble complexe de processus cognitifs impliqués dans la représentation d'autrui, de ses intentions et de ses états mentaux, constituant ainsi une partie prenante du réseau cérébral ayant souvent été désigné par le terme de cerveau social (*social brain*).

A la lumière des données fournies par les travaux que nous avons présentés nous pouvons également nous rendre compte que l'anosognosie ne constitue pas un symptôme monolithique mais au contraire peut entreprendre et intéresser un grand nombre de domaines de la cognition.

L'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuelle (et par extension l'anosognosie au sens large) semble être un phénomène trop complexe pour dépendre uniquement d'un déficit de réactualisation des informations autobiographiques (*petrified Self*) au sens du modèle de conscience

cognitive (Agnew et Morris 1998 ; Morris et Mograbi, 2012). Elle semble également être, du moins en partie, le fruit d'une dysfonction des processus de prise de perspective à la troisième personne et par là des capacités d'auto et d'hétéro-référence, notion que n'intègre encore qu'imparfaitement ce modèle réactualisé.

Ceci n'est pas sans importance dans la mesure où ces données suggèrent que des techniques de rééducation fonctionnelle faisant appel à des mécanismes d'ordre empathique (prise de perspective, distanciation) pourraient être intégrées avec fruit dans la prise en charge de ces patients anosognosiques.

Enfin, considérant les rôles respectifs, démontrés par notre première étude, des structures préfrontales ventromédiales et dorsomédiales il est également possible que des facteurs d'ordre émotionnel interviennent dans la genèse de l'anosognosie portant sur les traits de personnalité actuels, ce qui a été fort peu investigué jusqu'à présent.

2. Perspectives

Dans la continuité de notre travail, nous nous proposons de poursuivre l'exploration des mécanismes de l'anosognosie et de la conscience de soi en étudiant les modifications au sein des activations ainsi qu'au niveau de la connectivité cérébrale induites par une réflexion au sujet de soi chez des sujets âgés sains et des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade débutant.

Ceci permettait peut-être d'amorcer le développement de prises en charges plus adaptées en ce qui concerne ce domaine particulier où peut s'exercer l'anosognosie.

Il serait également intéressant d'étudier à la suite de Ruby (Ruby et al., 2007), qui avait suggéré que l'anosognosie portant sur les troubles du comportement social au cours de la démence fronto-temporale résultait d'un déficit d'intégration des informations autobiographiques à caractère émotionnel ainsi que d'un déficit de prise de perspective, et selon le même paradigme les mécanismes de l'anosognosie (et notamment de l'anosognosie portant sur les traits de personnalité) chez des sujets atteints d'autres formes de démence s'accompagnant souvent d'une anosognosie tels que les patients présentant une démence frontale ou fronto-temporale.

De même, l'étude de l'implication des régions préfrontales médiales dans les processus d'empathie chez des sujets sains et des patients frontaux, à la lumière des plus récentes données de la littérature dans le domaine de la reconnaissance des visages, telles qu'abordées dans notre troisième étude, s'avérerait certainement enrichissante et permettrait peut être de proposer des solutions thérapeutiques plus adaptées (stimulation magnétique transcrânienne par exemple) dans cette pathologie qui en est cruellement dépourvue à l'heure actuelle, dans la mesure où les troubles comportementaux qui caractérisent souvent ces patients relèvent probablement en partie d'un dysfonctionnement dans les processus de perception et de représentation d'autrui et de ses émotions. Ainsi, la stimulation magnétique des régions cérébrales préfrontales médiales chez ces patients permettrait peut être de restaurer temporairement les capacités de prise de perspective et de diminuer en conséquence leurs troubles du comportement social ou de pallier quelque peu leurs capacités empathiques.

L'étude des aspects émotionnels de l'anosognosie afin de déterminer l'implication exacte de ceux-ci dans l'étiologie de certaines formes d'anosognosie constituerait un sujet de travail aussi

utile qu'intéressant. Nous pensons que les patients anosognosiques auront plutôt tendance à éloigner leur représentation d'eux-mêmes d'informations possédant une valence émotionnelle négative et à se rapprocher de représentations possédant une valence émotionnelle positive.

Enfin, si l'opportunité nous en est donnée, une étude plus fine des dysfonctionnements cérébraux qui sont impliqués dans la genèse du syndrome de Capgras, notamment au cours de tâches visuelles complexes en IRMf, ou encore en étudiant des populations présentant un tel syndrome dans le cadre de processus pathologiques différents (schizophrénie, démence, traumatisme...), constituerait également un sujet d'investigation de choix puisqu'elle permettrait sans doute de mieux comprendre les mécanismes de la reconnaissance des visages et plus généralement la façon dont les informations liées à un visage reconnu sont intégrées au contexte social et émotionnel qui l'accompagnent. Ce type d'approche permettrait probablement également de mieux déterminer la sous spécialisation régionale fonctionnelle des régions corticales impliquées dans ces processus et en particulier celle du cortex préfrontal dorsomédial.

Références

CHAPITRE 10

REFERENCES

- Achi EY, Rudnicki SA, ALS and Frontotemporal Dysfunction: A Review, *Neurol Res Int.*, 2012:806306. Epub 2012 Aug 7.
- Adolphs, R., The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol*, 2009. 60: p. 693-716.
- Agnew SK, Morris RG, The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: A review of the literature and a proposed model, *Aging & Mental Health*, Vol 2(1), Feb 1998, 7-19.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH, 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.* 2011, May; 7(3):270-9. Epub 2011 Apr 21.
- Alves L, Correia AS, Miguel R, Alegria P, Bugalho P, Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review, *Front Neurol.* 2012 ; 3:63. Epub 2012 Apr 20.
- Amanzio M, Torta DM, Sacco K, Cauda F, D'Agata F, Duca S, Leotta D, Palermo S, Geminiani GC, Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: role of the cingulate cortex, *Brain*, 2011, Apr; 134(Pt 4):1061-76. Epub 2011 Mar 7.
- American Psychiatric Association, DSM-IV, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, traduction française. Paris, Masson, 1996.
- Anderson DN, The delusion of inanimate doubles, Implications for understanding the Capgras phenomenon, *Br. J. Psychiatry*, 1988 ;153: 694-699.
- Anderson NH, Likableness ratings of 555 personality-trait words, *J Pers Soc Psychol.*, 1968, 9:272-279.
- Andersson JL, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K, Modeling geometric deformations in EPI time series, *Neuroimage*, 2001, 13:903-919.
- Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL, Functional-anatomic fractionation of the brain's default network, *Neuron*, 2010, 65:550-562.
- Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, Buckner RL. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron*, 2007; 56(5):924–935.

Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B, Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease, *Encephale*, 2004, Nov-Dec; 30(6):570-7.

Anton G. Ueber Herderkrankungen des Gehirnes, welche von Patienten selbst nicht wahrgenommen worden, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1898; 11:227–229.

Aron A, McLaughlin-Volpe T, Mashek D, Lewandowski G, Wright SC, Aron EN, Including others in the self. *European Review of Social Psychology*, 2004, 15:101-132.

Atri A, Effective pharmacological management of Alzheimer's disease, *Am J Manag Care*. 2011, Nov; 17 Suppl 13:S346-55.

Attali E, De Anna F, Dubois B, Dalla Barba G, Confabulation in Alzheimer's disease: poor encoding and retrieval of over-learned information, *Brain*, 2009, Jan;132(Pt 1):204-12. Epub 2008 Oct 1.

Baars BJ and Banks WP, Introduction: The evidence for Anosognosia, *Consciousness and Cognition*, 1992, 1: 148–151.

Babinski J, Contribution a l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique cérébrale (anosognosie). *Revue Neurologique*, 12, 1914, 845 – 847.

Baldwin RC, Snowden, JS, Mann MA., Delusional misidentification in association with cortical Lewy body disease – a case report and overview of possible mechanisms. *Int J Geriat Psychiat*, 1995(10): p. 893-898.

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E, Alzheimer's disease, *cet*, 2011, Mar 19;377(9770):1019-31. Epub 2011 Mar 1.

Balsis S, Carpenter BD, Storandt M, Personality change precedes clinical diagnosis of dementia of the Alzheimer type. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2005, 60: P98-P101.

Barrett AM, Eslinger PJ, Ballentine NH, Heilman KM, Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects, *Neurology*, 2005, Feb 22;64(4):693-9.

Barton JJS, Press DZ, Keenan JP and O'Connor M, Lesions of the fusiform face area impair perception of facial configuration in prosopagnosia. *Neurology*, 2002; 58: 71-78.

Barton JS, and Cherkasova M, Face imagery and its relation to perception and covert recognition in prosopagnosia, *Neurology*, 2003; 61: 220-225.

Bauer RM, Autonomic recognition of names and faces in prosopagnosia: a neuropsychological application of the Guilty Knowledge Test. *Neuropsychologia*, 1984; 22(4): 457-69.

Beason-Held LL, Dementia and the default mode, *Curr Alzheimer Res*. 2011 Jun; 8(4):361-5.

- Bechara A, Damasio AR, The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, 2005, 52:336-372.
- Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G, *Cognitive therapy of depression*, 1979, New York: Guilford Press.
- Bennett MR, Development of the concept of mind, *Aust N Z J Psychiatry*, 2007, Dec; 41(12):943-56.
- Benoit RG, Gilbert SJ, Volle E, Burgess PW, When I think about me and simulate you: medial rostral prefrontal cortex and self-referential processes, *Neuroimage*, 2010, 50:1340-1349.
- Berson RJ, Capgras' syndrome, *Am. J. Psychiatry*, 1983, 140(8): 969-78.
- Bisiach E, Geminiani G, Anosognosia related to hemiplegia and hemianopia, In: Prigatano GP, Schacter DL (eds), *Awareness of Deficit After Brain Injury*, Oxford University Press, New York, 1991; 17–39.
- Bisiach E, Vallar G, Perani D, Papagno C, and Berti A, Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: Anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia, *Neuropsychologia*, 1986, 24(4): 471–482.
- Blits KC, Aristotle: form, function, and comparative anatomy, *Anat Rec*, 1999, Apr 15;257(2): 58-63.
- Bogousslavsky J, and Salvador A, Le syndrome de Capgras. Clinique et problèmes organiques: une réévaluation, *Ann. Med. Psychol.* 1981; 139(9): 949-64.
- Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, Moxham T, Davis S, Thokala P, Wailoo A, Jeffreys M, Hyde C, The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model, *Health Technol Assess*, 2012; 16(21):1-470, doi: 10.3310/hta16210.
- Bongard J, Zykov V, Lipson H, Resilient machines through continuous self-modeling, *Science*, 2006, 314:1118-1121.
- Breen N, Caine D, Coltheart M, Mirrored-self misidentification: two cases of focal onset dementia, *Neurocase*, 2001; 7: 239-254.
- Breen N, Caine D, Coltheart M, Models of face recognition and delusional misidentification: a critical review, *Cogn. Neuropsychol*, 2000; 17(1): 55-71.

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.

Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, Mc Intosh AR, Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults, *Neuroimage*, 2002;17(3):1394–1402.

Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR, Moscovitch M. 2008. The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nat Rev Neurosci*. 9:613-625.

Cacchione PZ, Powlishta KK, Grant EA, Buckles VD, Morris JC, Accuracy of collateral source reports in very mild to mild dementia of the Alzheimer type, *J Am Geriatr Soc*. 2003 Jun;51(6):819-23.

Canagasabay B, and Katona CL, Capgras syndrome in association with lithium toxicity, *Br.J. Psychiatry*, 1991, Dec ; 159: 879-881.

Capgras J, Reboul.-Lachaux J, L'illusion des 'sosies' dans un délire systématisé chronique, *Bull Soc Clin Med Mentale*, 1923(2): p. 6-16.

Capgras J, and Carette P, Illusion des sosies et complexe d'Edipe, *Ann. Médico-psychol*, 1924; 82: 48-68.

Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, DePeau K, Rentz DM, Selkoe DJ, Blacker D, Albert MS, Sperling RA. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis, *J Neurosci*. 2006; 26(40):10222–10231.

Cenec-Thaly H, Frelot C, Guinard M, Tricot JC, And Lacour MA, L'illusion des sosies, *Ann Med Psychol.*,1962 ;120(2): 481-94.

Chabrol H, and Bonnet D, Syndrome de Capgras et adolescence: revue a propos d'un cas, *Encephale*, 1995 ; 21(6): 477-80.

Chauvet D, Sainte-Rose C, Boch AL, The mystery of prehistoric trepanations: Is neurosurgery the world eldest profession? *Neurochirurgie*, 2010 Oct; 56(5):420-5.

Chib VS, Rangel A, Shimojo S, O'Doherty JP, Evidence for a common representation of decision values for dissimilar goods in human ventromedial prefrontal cortex, *J Neurosci.*, 2009, 29:12315-12320.

Christodoulou GN, The delusional misidentification syndromes, *Br. J. Psychiatry Suppl.*, 1991;(14): 65-9.

Christodoulou, GN, Treatment of the "syndrome of doubles", *Acta Psychiatr Belg*, 1977. 77(2): p. 254-9.

Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U, Alzheimer and his disease: a brief history, *Neurol Sci*, 2011 Apr;32(2):275-9. Epub 2010 Dec 11.

Clare L, Awareness in early-stage Alzheimer's disease: a review of methods and evidence, *Br J Clin Psychol*. 2004 Jun; 43(Pt 2):177-96.

Clare L, Developing awareness about awareness in early-stage dementia: the role of psychosocial factors, *Dementia*, 1(3), 295-312.

Clare L, Nelis SM, Martyr A, Roberts J, Whitaker CJ, Markova IS, Roth I, Woods RT, Morris RG, The influence of psychological, social and contextual factors on the expression and measurement of awareness in early-stage dementia: testing a biopsychosocial model, *Int J Geriatr Psychiatry*, 2012 Feb;27(2):167-77. doi: 10.1002/gps.2705. Epub 2011 Mar 21.

Cloutier J, Kelley WM, and Heatherton TF, The influence of perceptual and knowledge-based familiarity on the neural substrates of face perception, *Soc Neurosci*, 2011, 6(1): p. 63-75.

Collerton D, Perry E, and McKeith I, Why people see things that are not there: a novel percepton and attention deficit model for recurrent complex visual hallucinations, *Behavioural and brain sciences*, 2005; 28: 737-794.

Conway MA, Pleydell-Pearce CW, The construction of autobiographical memories in the self-memory system, *Psychol Rev*, 2000, Apr;107(2):261-88.

Corbetta M, Shulman GL, Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.*, 2002, 3:201-215.

Cosentino S, Metcalfe J, Butterfield B, Stern Y, Objective metamemory testing captures awareness of deficit in Alzheimer's disease, *Cortex*, 2007, 43: 1004-1019.

Courbon P and Fail G, Syndrome d'illusion de Fregoli et schizophrénie, *Bull. Soc. Clin. Med. Ment.*, 1927; 15: 121-125.

Courbon P, and Tusques J, Illusions de métamorphose et de charme, *Ann. Med. Psychol.*, 1932; 14: 401-406.

Craig AD, How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci.*, 2002, 3:655-666.

Critchley M, Neurology's Debt to F. J. Gall (1758-1828), *Brit. med. Jt.*, 1965, 2, 775-781.

Cummings JL, Alzheimer's disease, *New England journal of medicine*, 2004, 351:56-67.

Cutting J, Delusional misidentification and the role of the right hemisphere in the appreciation of identity, *Br J Psychiatry Suppl.*, 1991; 14: 70-75.

Dalla Barba G, Parlato V, Iavarone A, Boller F, Anosognosia, intrusions and 'frontal' functions in Alzheimer's disease and depression, *Neuropsychologia.*, 1995 Feb; 33(2):247-59.

Damasio AR, Damasio H, and Von Hoesen GW, Prosopagnosia: Anatomical basis and behavioural mechanisms, *Neurol*, 1982; 32: 331-341.

Damasio AR, *The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness*, 1999, New York: Harcourt Brace.

Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Rombouts SA, Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging, *Cereb Cortex*, 2007.

Daniel DG, Swallows A, and Wolff F, Capgras delusion and seizures in association with therapeutic dosages of disulfiram, *South. Med. J.*, 1987, Dec; 80(12):1577-1579.

D'Argembeau A, Collette F, Van der Linden M, Laureys S, Del Fiore G, Degueldre C, Luxen A, Salmon E, Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage*, 2005, 25:616-624.

D'Argembeau A, Feyers D, Majerus S, Collette F, Van der Linden M, Maquet P, Salmon E, Self-reflection across time: cortical midline structures differentiate between present and past selves, *Soc Cogn Affect Neurosci.*, 2008, 3:244-252. 22

D'Argembeau A, Ruby P, Collette F, Degueldre C, Baeteau E, Luxen A, Maquet P, Salmon E, Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective-taking, *J Cogn Neurosci*, 2007, 19: 935-944.

D'Argembeau A, Salmon E, *The neural basis of semantic and episodic forms of self-knowledge: insights from functional neuroimaging*, 2011, In: Lopez-Larrea C, ed., *Sensing systems in nature* Austin: Landes Bioscience.

D'Argembeau A, Stawarczyk D, Majerus S, Collette F, Van der Linden M, Feyers D, Maquet P, Salmon E, The neural basis of personal goal processing when envisioning future events. *J Cogn Neurosci.*, 2010, 22:1701-1713.

D'Argembeau A, Stawarczyk D, Majerus S, Collette F, Van der Linden M, Salmon E, Modulation of medial prefrontal and inferior parietal cortices when thinking about past, present, and future selves, *Soc Neurosci.*, 2010, 5:187-200.

D'Argembeau A, Jedidi H, Baeteau E, Bahri M, Phillips C, Salmon E, Valuing one's self: medial prefrontal involvement in epistemic and emotive investments in self-views, *Cereb Cortex*, 2012, 22(3): p. 659-67.

De Deyn PP, Goeman J, Vervaet A, Dourcy-Belle-Rose B, Van Dam D, Geerts E, Prevalence and incidence of dementia among 75-80-year-old community-dwelling elderly in different districts of

Antwerp, Belgium: the Antwerp Cognition (ANCOG) Study, *Clin Neurol Neurosurg.*, 2011 Nov; 113(9):736-45. Epub 2011 Aug 20.

de Greck M, Rotte M, Paus R, Moritz D, Thiemann R, Proesch U, Bruer U, Moerth S, Tempelmann C, Bogerts B, Northoff G, Is our self based on reward? Self-relatedness recruits neural activity in the reward system. *Neuroimage*, 2008, 39:2066-2075.

de Pauw KW, Psychodynamic approaches to the Capgras Delusion: Acritical historical review, *Psychopath.*, 1994; 27(3-5): 154-160.

De Smet Y, *La neuropsychologie précorticale*, Ed. Ciaco, Bruxelles, 1986.

Ecklund-Johnson E, Torres I, Unawareness of Deficits in Alzheimer's Disease and Other Dementias: Operational Definitions and Empirical Findings, *Neuropsychology Review*, 2005, Vol. 15, No. 3, DOI: 10.1007/s11065-005-9026-7.

Derouesné C, Apathy: a useful but limited concept, *Psychol Neuropsychiatr Vieil.*, 2004 Mar; 2(1):19-28.

Derouesné C, Piquard A, Thibault S, Baudouin-Madec V, Lacomblez L, Noncognitive symptoms in Alzheimer's disease, A study of 150 community- dwelling patients using a questionnaire completed by the caregiver, *Rev Neurol (Paris)*, 2001, 157: 162-177.

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 Dec; 14(12):1019-30.

Dodson CS, Spaniol M, O'Connor MK, Deason RG, Ally BA, Budson AE, Alzheimer's disease and memory-monitoring impairment: Alzheimer's patients show a monitoring deficit that is greater than their accuracy deficit, *Neuropsychologia*, 2011, 49: 2609-2618.

Dunn PM, Aristotle (384-322 BC): philosopher and scientist of ancient Greece, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 2006 Jan; 91(1):F75-7.

Dunn PM, Galen (AD 129-200) of Pergamun: anatomist and experimental physiologist, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 2003 Sep; 88(5):F441-3.

Duval C, Desgranges B, Eustache F, Piolino P, Looking at the self under the microscope of cognitive neurosciences: from self-consciousness to consciousness of others, *Psychol Neuropsychiatr Vieil.*, 2009 Mar;7(1):7-19.

Duverger P, Le syndrome de Capgras: commentaires, *Can. J. Psychiatry*, 1996; 41(10): 667-9.

Edelstyn NM., Riddoch MJ, Oyebode F, Humphreys GW, Forde E, Visual processing in patients with Frégoli syndrome, *Cogn. Neuropsychiatry*, 1996; 1(2): 103-124.

Edelstyn NMJ, and Oyeboode F, A review of the phenomenology and cognitive neuropsychological origins of the Capgras syndrome, *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999; 14: 48-59.

Edelstyn NMJ, Oyeboode F, and Barrett K, Delusional misidentification: a neuropsychological case study in dementia associated with Parkinson's disease, *Neurocase*, 1998; 4(3): 181-188.

Edelstyn NMJ, Oyeboode F, Booker E, Humphreys GW, Facial processing and the delusional misidentification syndromes, *Cog. Neuropsychiat.*, 1998; 3 : 4 : 299-314.

Edelstyn NM, and Oyeboode F, A review of the phenomenology and cognitive neuropsychological origins of the Capgras syndrome, *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999. 14(1): p. 48-59.

Ellis HD, Quayle AH, and Young A, The emotional impact of faces (but not names): face specific changes in skin conductance responses to familiar and unfamiliar people, *Current psychology* 1999; 18, N°1, 88-97.

Ellis HD, Young A, Quayle AH, and De Pauw KW, Reduced autonomic responses to faces in Capgras delusion, *Proc. R. Soc. Lond. B*, 1997; 264: 1085-1092.

Ellis HD, and Young AW, Accounting for delusional misidentifications, *Br. J. Psychiatry*, 1990; 157: 239-248.

Ellis HD, de Pauw KW, Christodoulou GN, Papageorgiou L, Milne AB, Joseph AB, Responses to facial and non-facial stimuli presented tachistoscopically in either or both visual fields by patients with the Capgras delusion and paranoid schizophrenics, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1993; 56(2): 215-9.

Ellis HD, and Lewis MB, Capgras delusion: a window on face recognition. *Trends Cogn. Sci.*, 2001, 5(4): p. 149-156.

Ellis HD, Delusions: A suitable case for imaging? *Int J Psychophysiol*, 2007, 63(2): p. 146-51.

Enoch D, Delusional jealousy and awareness of reality, *Br J Psychiatry Suppl.* 1991;(14): 52-6.

Enzi B, de Greck M, Prosch U, Tempelmann C, Northoff G, Is our self nothing but reward? Neuronal overlap and distinction between reward and personal relevance and its relation to human personality, *PLoS ONE*, 2009, 4:e8429.

Ersner-Hershfield H, Wimmer GE, Knutson B, Saving for the future self: neural measures of future self-continuity predict temporal discounting, *Soc Cogn Affect Neurosci.*, 2009, 4:85-92.

Esposito F, Bertolino A, Scarabino T, Latorre V, Blasi G, Popolizio T, Tedeschi G, Cirillo S, Goebel R, Di Salle F, Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking, *Brain Res Bull.*, 2006;70(4-6):263-269.

- Feyers D, Bastin C, Jedidi , Collette F , Salmon E, Evaluation de la conscience de soi dans le vieillissement normal et pathologique, in Brédart S & Van Der Linden M, *Identité et cognition*, Bruxelles, de Boeck, 2012, Chap 13, pp 231-250.
- Folstein MF, Folstein SE, and McHugh PR, "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J Psychiatr Res.*, 1975; 12: 189–198.
- Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF, Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease, *BMC Med.*, 2010, Dec 22;8:89.
- Förstl H, Almeida OP, Owen AM, Burns A, and Howard R, Psychiatric, neurological and medical aspects of misidentification syndromes: a review of 260 cases, *Psychol Med*, 1991; 21(4): 905-10.
- Förstl H, Besthorn C, Burns A, Geiger-Kabisch C, Levy R, and Sattel A, Delusional misidentification in Alzheimer's disease: a summary of clinical and biological aspects, *Psychopathology*, 1994; 27(3-5): 194-9.
- Fossati P, Hevenor SJ, Lepage M, Graham SJ, Grady C, Keightley ML, Craik F, Mayberg H, Distributed self in episodic memory: neural correlates of successful retrieval of self-encoded positive and negative personality traits, *Neuroimage*, 2004, 22: 1596-1604.
- Frazer SJ, Roberts JM, Three cases of Capgras' syndrome, *Brit. J. Psychiat*, 1994; 164, 557-559.
- Gallo DA, Chen JM, Wiseman AL, Schacter DL, Budson AE, Retrieval monitoring and anosognosia in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2007, 21: 559-568.
- Garnier M, Delamare J, Delamare J, Delamare F, *Dictionnaire des termes techniques de médecine*, 21^e édition, deuxième tirage, 1986, Paris, Maloine.
- Gil R, Arroyo-Anllo EM, Ingrand P, Gil M, Neau JP, Ornon C, Bonnaud V, Self-consciousness and Alzheimer's disease, *Acta Neurol Scand.*, 2001, Nov;104(5):296-300.
- Gil R, Self-consciousness, consciousness of the other and dementias, *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2007, Jun; 5(2):87-99.
- Gilbert SJ, Spengler S, Simons JS, Steele JD, Lawrie SM, Frith CD, Burgess PW, Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): a meta-analysis. *J Cogn Neurosci.*, 2006, 18:932-948.
- Giovannetti T, Libon DJ, Hart T, Awareness of naturalistic action errors in dementia, *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2002, 8, 633–644.
- Gobbini MI, and Haxby JV, Neural response to the visual familiarity of faces, *Brain Res Bull*, 2006, 71(1-3): p. 76-82.

Goldberg II, Harel M, Malach R, When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing, *Neuron*, 2006, 50: 329-339.

Grabenhorst F, Rolls ET, Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex, *Trends Cogn Sci.*, 2011, 15:56-67.

Grady CL, Springer MV, Hongwanishkul D, McIntosh AR, Winocur G, Age-related changes in brain activity across the adult lifespan, *J Cogn Neurosci*, 2006, 18(2):227–241.

Graham DP, Kunik ME, Doody R, Snow AL, Self-reported awareness of performance in dementia. *Brain Res Cogn Brain Res.*, 2005, Sep; 25(1):144-52.

Greicius MD, and Menon V, Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation, *J Cogn Neurosci.*, 2004; 16(9):1484–1492.

Grimm S, Ernst J, Boesiger P, Schuepbach D, Hell D, Boeker H, Northoff G, Increased self-focus in major depressive disorder is related to neural abnormalities in subcortical-cortical midline structures, *Hum Brain Mapp.*, 2009, 30:2617-2627.

Gusnard DA, Raichle ME, Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain, *Nat Rev Neurosci.*, 2001, 2:685-694.

Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME, Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(7): p. 4259-64.

Hare TA, Camerer CF, Rangel A, Self-control in decision-making involves modulation of the vmPFC valuation system, *Science*, 2009, 324:646-648. 23

Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Duara R, Prevalence and correlates of Capgras syndrome in Alzheimer's disease, *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999; 14:415–20.

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, Nov; 13(11):934-41.

Hauptmann S, Keil U, Scherping I, Bonert A, Eckert A, Muller WE, Mitochondrial dysfunction in sporadic and genetic Alzheimer's disease, *Experimental Gerontology* 41 (2006) 668–673.

Haxby JV, Hoffman EA, and Gobbini MI, Human neural systems for face recognition and social communication, *Biol Psychiatry*, 2002, 51(1): p. 59-67.

Haxby JV, Hoffman EA, and Gobbini MI, The distributed human neural system for face perception, *Trends Cogn Sci*, 2000. 4(6): p. 223-233.

Heatherton TF, Wyland CL, Macrae CN, Demos KE, Denny BT, Kelley WM. Medial prefrontal activity differentiates self from close others. *Soc Cogn Affect Neurosci.*, 2006, 1:18-25.

Henriet K, Haouzir S, Petit M, Capgras' syndrome: a delusional interpretation of a deficit of affective identification of face, *Revue of literature and proposition of sequential model*, *Ann Med Psychol.*, 2008, (166): p. 147-56.

Henriet K, L'illusion des sosies de Capgras: syndrome ou symptôme? *Revue de la littérature et étude de deux cas*, *Mémoire en vue de l'obtention du diplôme d'études spécialisées en psychiatrie*, 2003.

Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, Schonknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zundorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schroder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD, Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, 2002, 17: 302-316.

Herrmann N, Gauthier S, Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease, *CMAJ.*, 2008, Dec 2;179(12):1279-87.

Hirstein W, The misidentification syndromes as mindreading disorders, *Cognitive Neuropsychiatry*, 2010; 15: 233-260.

Hirstein W, and Ramachandran VS, Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons, *Proc Biol Sci*, 1997. 264(1380): p. 437-44.

Hutton C, Bork A, Josephs O, Deichmann R, Ashburner J, Turner R, Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation, *Neuroimage*, 2002, 16:217-240.

Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH, Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease, 2011, May; 7(3):257-62. Epub 2011 Apr 21.

Jacob HG, Grand JHG, Caspar S, MacDonald SWS, Clinical features and multidisciplinary approaches to dementia care, *J Multidiscip Healthc.*, 2011; 4: 125–147, Published online 2011 May 15. doi: 10.2147/JMDH.S17773.

Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL, Dementia of the Alzheimer type, *Epidemiol Rev.*, 2008; 30:15-34. Epub 2008 Jul 16.

James W, *The principles of psychology*, 1890, New York: Holt.

Jedidi AB, *Les fondements de la biologie cartésienne*, 1991, Ed. la pensée universelle, Paris.

- Jedidi H, Jedidi Z, Salmon E, La vignette thérapeutique de l'étudiant: la maladie d'Alzheimer, *Rev Med Liège*, 2010, 65 (3), 163-168.
- Johnson MK, Nolen-Hoeksema S, Mitchell KJ, Levin Y, Medial cortex activity, self-reflection and depression, *Soc Cogn Affect Neurosci.*, 2009, 4:313-327.
- Johnson MK, Raye CL, Mitchell KJ, Touryan SR, Greene EJ, Nolen-Hoeksema S, Dissociating medial frontal and posterior cingulate activity during self-reflection. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2006, 1:56-64.
- Johnson SC, Baxter LC, Wilder LS, Pipe JG, Heiserman JE, Prigatano GP, Neural correlates of self-reflection, *Brain*, 2002, 125:1808-1814.
- 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, *Psychol Med.*, 1994, May; 24(2):365-74.
- Joseph AB, Focal central nervous system abnormalities in patients with misidentification syndromes, *Bibl. Psychiatr.*, 1986; (164): 68-79.
- Joseph AB, Observations on the epidemiology of the delusional misidentification syndromes in the Boston Metropolitan area: April 1983-1984. *Psychopath*, 1994; 27(3-5): 150-153.
- Josephs KA, Capgras syndrome and its relationship to neurodegenerative disease, *Archives of neurology*, 2007; 64;12: 1762-1766.
- Kable JW, Glimcher PW, The neural correlates of subjective value during intertemporal choice. *Nat Neurosci.*, 2007, 10:1625-1633.
- Kalenzaga S, Bugajska A, Clarys D, Self-Reference Effect and Auto-noetic Consciousness in Alzheimer Disease: Evidence for a Persistent Affective Self in Dementia Patients, *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 2012, May 16. [Epub ahead of print].
- Karnath HO, Baier B, Right insula for our sense of limb ownership and self-awareness of actions. *Brain Struct Funct.*, 2010, 214:411-417.
- Kashiwa Y, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Ueda H, Fukui K, Anosognosia in Alzheimer's disease: association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits, *Psychiatry Clin Neurosci.*, 2005, Dec; 59(6):697-704.
- Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherton TF, Finding the self? An event-related fMRI study, *J Cogn Neurosci.*, 2002, 14:785-794.
- Kirby DM, Gardner RC, Ethnic stereotypes: norms on 208 words typically used in their assessment, *Canad J Psychol.*, 1972, 26: 140-154.

- Kirov G, Jones P, and Lewis SW, Prevalence of delusional misidentification syndromes, *Psychopathology*, 1994; 27(3-5):148-9.
- Klein SB, Cosmides L, Costabile KA, Preserved knowledge of self in a case of Alzheimer's dementia, *Soc Cogn.*, 2003, 21: 157-165.
- Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ, The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment, *Alcohol Alcohol.*, 2009, Mar-Apr; 44(2):148-54. Epub 2009 Jan 16.
- Korsakoff SS, Disturbance of psychic function in alcoholic paralysis and its relation to the disturbance of the psychic sphere in multiple neuritis of non-alcoholic origin, 1887, Quoted by Victor M, Adams RD, Collins GH, *The Wernicke–Korsakoff Syndrome*, 1971, Oxford: Blackwell.
- Korsakoff SS, Psychic disorder in conjunction with peripheral neuritis, 1889, Translated by Victor M, Yakovlev PI, *Neurology*, 1995, 5:394–406.
- Kumbier E, Haack K, Gabriel Anton's (1858–1933) contribution to the history of neurosurgery, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005;76:441 doi:10.1136.
- Le Barbenchon E, Cambon L, Lavigne F, Désirabilité et utilité sociale de 308 adjectifs de personnalité et 297 professions, *L'Année Psychologique*, 2005, 105:307-322.
- Leary MR, Buttermore NR, The evolution of the human self: Tracing the natural history of self-awareness, *Journal for the Theory of Social Behavior.*, 2003, 33:365-404.
- Leary MR, *The curse of the self: self-awareness, egotism, and the quality of human life*, 2004, New York: Oxford University Press.
- Lebert F, Pasquier F, Steinling M, Cabaret M, Caparros-Lefebvre D, and Petit H, SPECT data in a case of secondary Capgras delusion, *Psychopathology*, 1994; 27(3-5): 211-214.
- Lebrun Y, Anosognosia in aphasics, *Cortex*, 1987, Jun; 23(2):251-63.
- Legrand D, Ruby P, What is self-specific? Theoretical investigation and critical review of neuroimaging results, *Psychol Rev.*, 2009, 116:252-282.
- Lehmann HE, Unusual psychiatric disorders, atypical psychosis and brief reactive psychoses, In *Comprehensive textbook of psychiatry (Kaplan H.I. Et Al)*, 1988, William & Wilkins, Baltimore.
- Lemaire C, Damhaut P, Lauricella B, Mosdzianowski C, Morelle JL, Monclus M, Fast [18F]FDG synthesis by alkaline hydrolysis on a low polarity solid phase support. *J Label Compd Radiopharm*, 2004, 45: 435-447.
- Lemogne C, le Bastard G, Mayberg H, Volle E, Bergouignan L, Lehericy S, Allilaire JF, Fossati P, In search of the depressive self: extended medial prefrontal network during self-referential processing in major depression, *Soc Cogn Affect Neurosci.*, 2009, 4:305-312.

- Lewis SW, Brain imaging in a case of Capgras' syndrome, *Br. J. Psychiatry*, 1987 ; 150:117-21.
- Lieberman MD, Jarcho JM, Satpute AB, Evidence-based and intuition-based self-knowledge: an fMRI study, *J Pers Soc Psychol.*, 2004, 87:421-435.
- Lieberman MD, Social cognitive neuroscience. In: Fiske ST, Gilbert DT, Lindzey G, eds. *Handbook of social psychology* (5th ed.), 2010, New York: McGraw-Hill p 143-193.
- Lopez OL, The growing burden of Alzheimer's disease, *Am J Manag Care.*, 2011, Nov;17 Suppl 13:S339-45.
- López-Muñoz F, Molina JD, Rubio G, Alamo C, An historical view of the pineal gland and mental disorders, *J Clin Neurosci.* 2011 Aug;18(8):1028-37. Epub 2011 Jun 28.
- Lou HC, Luber B, Crupain M, Keenan JP, Nowak M, Kjaer TW, Sackeim HA, Lisanby SH, Parietal cortex and representation of the mental Self, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2004, Apr 27;101(17):6827-32. Epub 2004 Apr 19.
- Schaefer A, Collette F, Philippot P, Van der LM, Laureys S, Delfiore G, Degueldre C, Maquet P, Luxen A, Salmon E. 2003. Neural correlates of "hot" and "cold" emotional processing: a multilevel approach to the functional anatomy of emotion. *Neuroimage*, 2004, 18:938-949.
- Maguire EA, Frith CD, and Cipolotti L, Distinct neural systems for the encoding and recognition of topography and faces, *Neuroimage*, 2001; 13: 743-750.
- Mandressi R, The brain and its representations in early modern Europe, *Med Sci (Paris)*, 2011 Jan;27(1):89-93.
- Marková IS, Clare L, Wang M, Romero B, Kenny G, Awareness in dementia: conceptual issues, *Aging Ment Health.*, 2005, Sep;9(5):386-93.
- Martini TS, Dion KL, Developmental expectations of personal change for the self and others, *Basic Appl Soc Psychol*, 23, 21-28.
- Mattis S, Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In: *Geriatric psychiatry* (Bellack L, Karasu B, eds.), pp 77-121, 1976, New York: Grune & Stratton.
- McGlynn, SM, and Schacter DL, Unawareness of deficits in neuropsychological syndromes, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1989, 11(2): 143–205.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM, Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS- ADRDA workgroup under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease, *Neurology*, July, 1984, 34(7):939-44.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH, 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.*, 2011, May; 7(3):263-9. Epub 2011 Apr 21.

Merrin EL, and Silberfarb PM, The Capgras phenomenon, *Arch Gen Psychiatry*, 1976; 33(8): 965-8.

Meyer ML, Masten CL, Ma Y, Wang C, Shi Z, Eisenberger NI, Han S, Empathy for the social suffering of friends and strangers recruits distinct patterns of brain activation. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2012, doi: 10.1093/scan/nss019, First published online: February 21, 2012.

Michon A, Deweer B, Pillon B, Agid Y, & Dubois B, Relation of anosognosia to frontal lobe dysfunction in Alzheimer's disease, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1994, 57, 805-809.

Mimura M, Memory impairment and awareness of memory deficits in early-stage Alzheimer's disease, *Tohoku J Exp Med.*, 2008, Jun; 215(2):133-40.

Mimura M, Yano M, Memory impairment and awareness of memory deficits in early-stage Alzheimer's disease, *Rev Neurosci*, 2006, 17: 253-266.

Mitchell JP, Activity in right temporo-parietal junction is not selective for theory-of-mind. *Cereb Cortex*, 2008, 18: 262-271.

Mitchell JP, Social psychology as a natural kind. *Trends Cogn Sci.*, 2009, 13:246-251.

Mitchell JP, Macrae CN, and Banaji MR, Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others, *Neuron*, 2006, 50(4): p. 655-63.

Mitchell JP, Schirmer J, Ames DL, Gilbert DT, Medial prefrontal cortex predicts intertemporal choice. *J Cogn Neurosci.*, 2011, 23:857-866.

Modinos G, Ormel J, Aleman A, Activation of anterior insula during self-reflection, *PLoS One*, 2009; 4(2):e4618. doi: 10.1371/journal.pone.0004618. Epub 2009 Feb 26.

Mograbi DC, Brown RG, Morris RG, Anosognosia in Alzheimer's disease--the petrified self, *Conscious Cogn*, 2009, 18: 989-1003.

Montague PR, King-Casas B, Cohen JD, Imaging valuation models in human choice, *Annual Review of Neuroscience*, 2006, 29:417-448.

Moon K, Filis AK, Cohen AR, The birth and evolution of neuroscience through cadaveric dissection, *Neurosurgery*, 2010 Sep;67(3):799-809; discussion 809-10.

Moraes SR, Silva LS, *Cad Saude Publica*, An evaluation of the burden of Alzheimer patients on family caregivers, 2009, Aug; 25(8):1807-15.

Moran JM, Heatherton TF, Kelley WM, Modulation of cortical midline structures by implicit and explicit self-relevance evaluation. *Soc Neurosci.*, 2009, 4:197-211.

Moran JM, Macrae CN, Heatherton TF, Wyland CL, Kelley WM, Neuroanatomical evidence for distinct cognitive and affective components of self, *J Cogn Neurosci*, 2006, 18:1586-1594.

Morris RG, Hannesdottir K, Insight and cognition in Alzheimer's disease, In Morris R.G, Becker J, *The cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease*, Oxford university press, Oxford, 2004, (pp275-296).

Morris RG, Mograbi DC, Anosognosia, autobiographical memory and self knowledge in Alzheimer's disease, *Cortex*, 2012, Oct 5, [e-pub ahead of print].

Northoff G, Bermpohl F, Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci.*, 2004, 8:102-107.

Northoff G, Heinzl A, de GM, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J, Self-referential processing in our brain-A meta-analysis of imaging studies on the self, *Neuroimage*, 2006, 31:440-457.

Ochsner KN, Beer JS, Robertson ER, Cooper JC, Gabrieli JD, Kihlstrom JF, D'Esposito M, The neural correlates of direct and reflected self-knowledge, *Neuroimage*, 2005, 28:797-814.

O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ, Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia*, 2003, 41:147-155.

Odom-White A, de Leon J, Stanilla J, Cloud BS, and Simpson GM, Misidentification syndromes in schizophrenia: case reviews with implications for classification and prevalence, *Aust. N. Z. J. Psychiatry.*, 1995 ;29(1):63-68.

Oyebode F, and Sargeant R, Delusional misidentification syndromes: a descriptive study, *Psychopathology*, 1996; 29 (4): 209-14.

Oyebode F, Edelstyn NMJ, Patel A, Riddoch MJ, And Humphreys G.W. Capgras syndrome in vacular dementia: recognition memory and visual processing, *Int. J. Geriat. Psychiat.*, 1996; 11: 17-73.

Packer DJ, Cunningham WA, Neural correlates of reflection on goal states: the role of regulatory focus and temporal distance, *Soc Neurosci.*, 2009, 4:412-425.

Paillère-Martinot ML, Dao-Castellana MH, Masure MC, Pillon B and Martinot JL, Delusional misidentification: a clinical, neuropsychological and brain imaging case study, *Psychopathology*, 1994; 27(3-5): 200-210.

- Pelham BW, On confidence and consequence: the certainty and importance of self-knowledge, *J Pers Soc Psychol.*, 1991, 60:518-530.
- Persson J, Lustig C, Nelson JK, Reuter-Lorenz PA, Age differences in deactivation: a link to cognitive control? *J Cogn Neurosci.*, 2007; 19(6):1021–1032.
- Peters J, Buchel C, Neural representations of subjective reward value. *Behav Brain Res.*, 2010, 213:135-141.
- Petersen RC Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E, Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome, *Archives of neurology*, Mars, 1999, 56(3):303-8.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, Smith GE, Jack CR Jr, Mild cognitive impairment: ten years later, *Arch Neurol.*, 2009 Dec; 66(12):1447-55.
- Petrella JR, Prince SE, Wang L, Hellegers C, Doraiswamy PM. Prognostic value of posteromedial cortex deactivation in mild cognitive impairment, *PLoS One.* 2007; 2(10):e1104.
- Pfeifer JH, Masten CL, Borofsky LA, Dapretto M, Fuligni AJ, Lieberman MD, Neural correlates of direct and reflected self-appraisals in adolescents and adults: when social perspective-taking informs self-perception. *Child Dev.*, 2009, 80: 1016-1038.
- Phan KL, Taylor SF, Welsh RC, Ho SH, Britton JC, Liberzon I, Neural correlates of individual ratings of emotional salience: a trial-related fMRI study. *Neuroimage*, 2004, 21:768-780.
- Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I, Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 2002, 16:331-348.
- Pia L, Tamietto M, Unawareness in schizophrenia : neuropsychological and neuroanatomical findings, *Psychiatry Clin Neurosci.*, 2006, Oct;60(5):531-7.
- Pick A, Clinical studies: III, On reduplicative paramnesia, *Brain*, 1903; 26: 260-267.
- Potts SG, Lithium intoxication presenting as a mixed misidentification syndrome, *Behav. Neurol.*, 1992; 5(1): 19-22.
- Poulin MJ, Brown SL, Ubel PA, Smith DM, Jankovic A, Langa KM, Does a helping hand mean a heavy heart? Helping behavior and well-being among spouse caregivers, *Psychol Aging.*, 2010, Mar; 25(1):108-17.
- Prigatano GP, Anosognosia: clinical and ethical considerations, *Curr Opin Neurol.*, 2009 Dec; 22(6):606-11.
- Pronin E, Ross L, Temporal differences in trait self-ascription: when the self is seen as an other. *J Pers Soc Psychol.*, 2006, 90:197-209.

Querfurth HW, LaFerla FM, Alzheimer's disease, *N Engl J Med.*, 2010, Jan 28; 362(4):329-44.

Quintanilla RA, Dolan PJ, Jin YN, Johnson GV, Truncated tau and A β cooperatively impair mitochondria in primary neurons, *Neurobiol Aging*, 2012, Mar; 33(3):619.e25-35. Epub 2011 Mar 29.

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.

Rameson LT, Satpute AB, Lieberman MD, The neural correlates of implicit and explicit self-relevant processing, *Neuroimage*, 2010, 50:701-708.

Rangel A, Hare T, Neural computations associated with goal-directed choice, *Curr Opin Neurobiol.*, 2010, 20:262-270.

Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C, Kramer JH, Miller BL, Self awareness and personality change in dementia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 632-639.

Rapee RM, Heimberg RG, A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia, *Behav Res Ther.*, 1997, 35:741-756. 25

Reed BR, Jagust WJ, Coulter L, Anosognosia in Alzheimer's disease: relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion, *J Clin Exp Neuropsychol.*, 1993, Mar;15(2):231-44.

Reisberg B, Gordon B, McCarthy M, and Ferris S, Clinical symptoms accompanying progressive cognitive decline and Alzheimer's disease: Relationship to "denial" and ability to give informed consent. In: Melnick, V. L., and Dubler, N. N. (eds.), *Alzheimer's Dementia*, Humana Press, Clifton, NJ, 1985, pp. 19–39.

Reitz C, Brayne C, Mayeux R, Epidemiology of Alzheimer disease, *Nat Rev Neurol.*, 2011, Mar; 7(3):137-52. Epub 2011 Feb 8.

Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, Sager MA, Gleason CE, Asthana S, Johnson SC, Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review, *J Am Geriatr Soc.*, 2008, May; 56(5):920-34. Epub 2008 Apr 9.

Ries ML, Schmitz TW, Kawahara TN, Torgerson BM, Trivedi MA, Johnson SC, Task-dependent posterior cingulate activation in mild cognitive impairment, *Neuroimage*, 2006, 29: 485-492.

Ries ML, Jabbar BM, Schmitz TW, Trivedi MA, Gleason CE, Carlsson CM, Rowley HA, Asthana S, Johnson SC, Anosognosia in mild cognitive impairment: Relationship to activation of cortical midline structures involved in self-appraisal, *J Int Neuropsychol Soc.*, 2007, May;13(3):450-61.

- Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu GQ, Mucke L, Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model, *Science.*, 2007 May 4; 316(5825):750-4.
- Rocca J, Galen and the ventricular system, *J Hist Neurosci.*, 1997, Dec;6(3):227-39.
- Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp.*, 2005; 26(4):231–239.
- Rosen HJ, Alcantar O, Rothlind J, Sturm V, Kramer JH, Weiner M, Miller BL, Neuroanatomical correlates of cognitive self-appraisal in neurodegenerative disease, *Neuroimage*, 2010, Feb 15;49(4):3358-64. Epub 2009 Dec 1.
- Rossion B, Caldara R, Seghier M, Schuller AM, Lazeyras F, and Mayer E, A network of occipito-temporal face sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing, *Brain*, 2003; 126: 2381-2395.
- Ruby P, Collette F, D'Argembeau A, Péters F, Degueldre C, Balteau E, Luxen A, Maquet P, Salmon E, Perspective taking to assess self-personality: what's modified in Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging.*, 2009, Oct; 30(10):1637-51. Epub 2008 Feb 6.
- Ruby P, Schmidt C, Hogge M, D'Argembeau A, Collette F, Salmon E, Social mind representation: where does it fail in frontotemporal dementia? *J Cogn Neurosci.*, 2007, 19: 671-683.
- Sabat S, Excess disability and malignant social psychology: a case study of Alzheimer's disease, *Journal of community and applied social psychology*, 1994, 4, 157-166.
- Sabat S, *The experience of Alzheimer's disease: life through a tangled veil*, Blackwell, 2001, Oxford, UK.
- Sadik K, Wilcock G, The increasing burden of Alzheimer disease, *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2003; 17(suppl): S75–9.
- Salmon E, Perani D, Collette F, Feyers D, Kalbe E, Holthoff V, Sorbi S and Herholz K, A comparison of unawareness in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008, 79; 176-179; originally published online 26 Sep 2007.
- 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, Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer's disease, *Hum Brain Mapp.*, 2006, Jul; 27(7):588-97.
- Salmon E, Ruby P, Perani D, Kalbe E, Laureys S, Adam S, Collette F, Two aspects of impaired consciousness in Alzheimer's disease, *Prog Brain Res.*, 2005; 150:287-98.

- Schacter DL, Toward a cognitive neuropsychology of awareness: Implicit knowledge and anosognosia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1990, 12(1): 155–178.
- Schiller D, Freeman JB, Mitchell JP, Uleman JS, Phelps EA, A neural mechanism of first impressions. *Nat Neurosci*, 2009, 12:508-514.
- Schmitz TW, Johnson SC, Self-appraisal decisions evoke dissociated dorsal-ventral aMPFC networks, *Neuroimage*, 2006, 30: 1050-1058.
- Schmitz TW, Kawahara-Baccus TN, Johnson SC, Metacognitive evaluation, self-relevance, and the right prefrontal cortex, *Neuroimage*, 2004, 22: 941-947.
- Schmitz TW, and Johnson SC, Relevance to self: A brief review and framework of neural systems underlying appraisal, *Neurosci Biobehav Rev.*, 2007, 31(4): p. 585-96.
- Schulz R, McGinnis KA, Zhang S, Martire LM, Hebert RS, Beach SR, Zdaniuk B, Czaja SJ, Belle SH, Dementia patient suffering and caregiver depression, *Alzheimer Dis Assoc Disord.*, 2008, Apr-Jun; 22(2):170-6.
- Sedaghat F, Dedousi E, Baloyannis I, Tegos T, Costa V, Dimitriadis AS, Baloyannis SJ, Brain SPECT findings of anosognosia in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.*, 2010, 21: 641-647.
- Sedikides C, Skowronski JJ, The symbolic self in evolutionary context, *Personality and Social Psychology Review*, 1997, 1:80-102.
- Seltzer B, and Sherwin I, A comparison of clinical features in early -and late- onset primary degenerative dementia, One entity or two? *Arch Neurol.*, 1983, 40(3): p. 143-6.
- Sevush S and Leve N, Denial of memory deficit in Alzheimer's disease, *American Journal of Psychiatry*, 1993, 150(5): 748–751.
- Sevush S, Relationship between denial of memory deficit and dementia severity in Alzheimer disease, *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.*, 1999, Apr; 12(2):88-94.
- Shah NJ, Marshall JC, Zafiris O, Schwab A, Zilles K, Markowitsch HJ, Fink GR, The neural correlates of person familiarity. A functional magnetic resonance imaging study with clinical implications, *Brain*, 2001, 124(Pt 4): p. 804-15.
- Shibata K, Narumoto J, Kitabayashi Y, Ushijima Y, Fukui K, Correlation between anosognosia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease, *Neurosci Lett.*, 2008, Apr 11;435(1):7-10. Epub 2008 Feb 6.
- Shoja MM, Tubbs RS, The history of anatomy in Persia, *J Anat.*, 2007, Apr; 210(4):359-78.
- Shrager D, and Weitzel WD, Prosopagnosia and the Capgras syndrome, *J. Clin. Psychiatry*, 1979; 40(7): 313-6.

Shulman G, Fiez J, Corbetta M, Buckner R, Miezin F, Raichle M, Petersen SE, Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: 11. Decreases in Cerebral Cortex, *J Cogn Neurosci.*, 1997; 9(5):648–663.

Signer SF, Localization and lateralization in the delusion of substitution, Capgras symptom and its variants, *Psychopathology*, 1994; 27(3-5): 168-76.

Silva JA, Leong GB, Lesser IM, and Boone KB, Bilateral cerebral pathology and the genesis of delusional misidentification, *Can. J. Psychiatry.*, 1995, Oct; 40(8): 498-9.

Silva JA, Leong GB, and Wine DB, Misidentification delusions, facial misrecognition, and right brain injury, *Can J Psychiatry*, 1993. 38(4): p. 239-41.

Smallwood J, Schooler JW, The restless mind, *Psychol Bull.*, 2006, 132:946-958.

Smith DV, Hayden BY, Truong TK, Song AW, Platt ML, Huettel SA, Distinct value signals in anterior and posterior ventromedial prefrontal cortex, *J Neurosci.*, 2010, 30:2490-2495.

Sorg C, Riedl V, Muhlau M, Calhoun VD, Eichele T, Laer L, Drzezga A, Forstl H, Kurz A, Zimmer C, Wohlschlagel AM, Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007; 104(47):18760–18765.

Souchay C, Isingrini M, Gil R, Alzheimer's disease and feeling-of-knowing in episodic memory, *Neuropsychologia*, 2002; 40(13):2386-96.

Spreng RN, Mar RA, Kim AS, The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci.*, 2009, 21:489-510.

Starkstein SE, Chemerinski E, Sabe L, Kuzis G, Petracca G, Tesón A, Leiguarda R, Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease, *Br J Psychiatry*, 1997, Jul;171:47-52.

Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, and Robinson RG, A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2006; 77;719-725; originally published online 20 MarS 2006.

Starkstein SE, Sabe L, Chemerinski E, Jason L, Leiguarda R, Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, Nov; 61(5):485-90.

Starkstein SE, Vázquez S, Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Leiguarda R, A single-photon emission computed tomographic study of anosognosia in Alzheimer's disease, *Arch Neurol.*, 1995, Apr; 52(4):415-20.

Staton RD, Brumback RA, and Wilson H, Reduplicative paramnesia: a disconnection syndrome of memory, *Cortex*, 1982 ; 18(1): 23-35.

Stawarczyk D, Majerus S, Maquet P, D'Argembeau A, Neural correlates of ongoing conscious experience: both task-unrelatedness and stimulus-independence are related to default network activity, *PLoS ONE*, 2011, 6:e16997.

Strauss ME, Pasupathi M, Chatterjee A, Concordance between observers in descriptions of personality change in Alzheimer's disease, *Psychol Aging*, 1994, Sep;9(3):413.

Sunderland A, Harris JE, and Baddeley AD, Do laboratory tests predict everyday memory? A neuropsychological study, *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 1983, 22: 341–357.

Svoboda E, McKinnon MC, Levine B, The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia.*, 2006, 44:2189-2208.

Takata K, Kitamura Y, Molecular Approaches to the Treatment, Prophylaxis, and Diagnosis of Alzheimer's Disease: Tangle Formation, Amyloid- β , and Microglia in Alzheimer's Disease, *J Pharmacol Sci.*, 2012, 118: 331 – 337.

Talassi E, Cipriani G, Bianchetti A, Trabucchi M, Personality changes in Alzheimer's disease, *Aging Ment Health.*, 2007, Sep;11(5):526-31.

Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, Dunn E, St. George-Hyslop PH, Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study, *Neurology*, 1996, 46, 661–665.

Todd J, Dewhurst K, and Wallis G, The syndrome of Capgras, *Brit. J. Psychiat.* 1981; 139: 319-327.

Todorov A, Gobbini MI, Evans KK, Haxby JV, Spontaneous retrieval of affective person knowledge in face perception, *Neuropsychologia*. 2007 Jan 7;45(1):163-73. Epub 2006 Jun 6.

Tononi G, The integrated information theory of consciousness: an updated account, *Arch Ital Biol.*, 2012, Jun; 150(2-3):56-90.

Tranel D, and Damasio AR, Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics, *Science*, 1985; 228(4706): 1453-1454.

Tranel D, Fowles DC, and Damasio AR, Electrodermal discrimination of familiar and unfamiliar faces: a methodology, *Psychophysiology*, 1985; 22: 4: 403-408.

Tsakiris M, Hesse MD, Boy C, Haggard P, Fink GR, Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness, *Cereb Cortex*, 2007, 17:2235-2244.

Tubbs RS, Riech S, Verma K, Loukas M, Mortazavi M, Cohen-Gadol A, Emanuel Swedenborg (1688-1772): pioneer of neuroanatomy, *Childs Nerv Syst.*, 2011, Aug; 27(8):1353-5.

- Tueth MJ, and Cheong JA, Successful treatment with pimozide of Capgras syndrome in an elderly male, *J. Geriatr. Psychiatry Neurol*, 1992 Oct-Dec; 5(4): 217-219.
- Tung YT, Wang BJ, Hu MK, Hsu WM, Lee H, Huang WP, Liao YF, Autophagy: a double-edged sword in Alzheimer's disease, *J. Biosci.*, 2012, Mar; 37(1):157-65.
- Turró-Garriga O, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Evaluation of anosognosia in Alzheimer's disease, *Rev Neurol.*, 2012, Feb 16;54(4):193-8.
- van der Meer L, Costafreda S, Aleman A, David AS, Self-reflection and the brain: A theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia, *Neurosci Biobehav Rev.*, 2010, 34:935-946.
- Van Overwalle F, Social cognition and the brain: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp.*, 2009, 30: 829-858.
- Vanderwal T, Hunyadi E, Grupe DW, Connors CM, Schultz RT, Self, mother and abstract other: an fMRI study of reflective social processing, *Neuroimage*, 2008, 41:1437-1446.
- Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, Soddu A, Perlberg V, Ledoux D, Brichant JF, Moonen G, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M, Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients, *Brain*, 2010, Jan;133(Pt 1):161-71. Epub 2009 Dec 23.
- Vishal S, Sourabh A, Harkirat S, Alois Alzheimer (1864-1915) and the Alzheimer syndrome, *J Med Biogr.*, 2011, Feb; 19(1):32-3.
- Vogel A, Hasselbalch SG, Gade A, Ziebell M, and Waldemar G, Cognitive and functional neuroimaging correlates for anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease, *Int J Geriatr Psychiatry*, 2005; 20: 238–246.
- von Staden H, The discovery of the body: human dissection and its cultural contexts in ancient Greece, *Yale J Biol Med.*, 1992, May-Jun;65(3):223-41.
- Wallis JD, Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making, *Annu Rev Neurosci.*, 2007, 30:31-56.
- Walter-Ryan, W.G., Capgras' syndrome and misidentification, *Am J Psychiatry*, 1986, 143(1): p. 126.
- Weinstein EA, and Kahn RL, *Denial of illness*, Springfield, 1955, IL: Charles C. Thomas.
- Weinstein EA, Anosognosia and denial of illness. In: Prigatano, GP and Schacter, DL (eds.), *Awareness of Deficit After Brain Injury: Clinical and Theoretical Issues*, Oxford University Press, 1991, New York, pp. 240–257.

Wernicke C, Der aphasische symptomenskomplex, 1874.

Wesson DW, Nixon RA, Levy E, and Wilson DA, Mechanisms of Neural and Behavioral Dysfunction in Alzheimer's disease, *Mol Neurobiol*, 2011, June; 43(3): 163–179, Published online 2011 March 22. doi: 10.1007/s12035-011-8177-1.

Wicker B, Ruby P, Royet JP, Fonlupt P, A relation between rest and the self in the brain? *Brain Res Brain Res Rev.*, 2003, 43: 224-230.

Wilson AE, Ross M, The identity function of autobiographical memory: time is on our side. *Memory*, 2003, 11:137-149.

Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA, Treatment of Alzheimer disease, *Am Fam Physician.*, 2011, Jun 15;83(12):1403-12.

Witkowski T, Pitel AL, Beaunieux H, Viader F, Desgranges B, Eustache F, Sergeï Sergeïevich Korsakov (1854-1900): le savant, le penseur, le psychiatre, l'humaniste, *Rev Neurol (Paris).*, 2008, Dec;164(12 Suppl): F291-8.

Wolk DA, Klunk W. Update on amyloid imaging: from healthy aging to Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 2009; 9(5):345–352.

Yaoi, K., N. Osaka, and M. Osaka, Is the self special in the dorsomedial prefrontal cortex? An fMRI study. *Soc Neurosci*, 2009. 4(5): p. 455-63.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO, Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report, *J Psychiatr Res.*, 1983, 17: 37-49.

Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, Matsunaga M, Ueda K, Suzuki S, Shigetoyamawaki, Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity, *J Affect Disord.*, 2010, 122:76-85.

Young AW, Hellowell D, Wright S, and Ellis HD, Reduplication of visual stimuli, *Behav. Neurol.*, 1994; 7: 135-142.

Young AW, Reid I, Wright S, and Hellowell DJ, Face-processing impairments and the Capgras delusion. *Br J Psychiatry*, 1993 ;162 : 695-8.

Young G, In what sense 'familiar'? Examining experiential differences within pathologies of facial recognition, *Consciousness and cognition*, 2009; 18: 628-638.

Zamboni G, Drazich E, McCulloch E, Filippini N, Mackay CE, Jenkinson M, Tracey I, Wilcock GK, Neuroanatomy of impaired self-awareness in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Cortex*, 2012, May 8. [Epub ahead of print].

Zamboni G, and Wilcock G, Lack of awareness of symptoms in people with dementia: the structural and functional basis, *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(8): p. 783-92.

Zarit SH, Kim K, Femia EE, Almeida DM, Savla J, Molenaar PC, Effects of adult day care on daily stress of caregivers: a within-person approach, *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.*, 2011, Sep;66(5):538-46. Epub 2011 Jun 3.

