



HAL
open science

Actualités sur l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer

Jean-Pierre Jacus, Virginie Voltzenlogel, Audric-Joël Farrié, Pascal Antoine,
Christine-Vanessa Cuervo-Lombard

► To cite this version:

Jean-Pierre Jacus, Virginie Voltzenlogel, Audric-Joël Farrié, Pascal Antoine, Christine-Vanessa Cuervo-Lombard. Actualités sur l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer. *Gériatrie et psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 2023, 21 (1), pp.107-115. 10.1684/pnv.2023.1080 . hal-04214302

HAL Id: hal-04214302

<https://hal.science/hal-04214302>

Submitted on 8 Dec 2023

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

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

Actualités sur l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer

Updates on anosognosia in Alzheimer's disease

Jacus Jean-Pierre¹, Voltzenlogel Virginie², Farrié Audric-Joël², Antoine Pascal^{3,4}, Cuervo-Lombard Christine-Vanessa²

¹ Psychologue, Chercheur-associé Univ. Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000 Lille, France.

² CERPPS, Centre d'Etudes et de Recherche en Psychopathologie et Psychologie de la Santé, EA7411, Université Jean Jaurès, Toulouse, France.

³ Univ. Lille, CNRS, CHU Lille, UMR 9193 - SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives, F-59000 Lille, France.

⁴ Laboratoire d'Excellence DISTALZ - Développement de stratégies innovantes pour une approche transdisciplinaire de la maladie d'Alzheimer - F-59000 Lille, France.

Auteur correspondant : Jacus J. Pierre, France.

✉ jpj.pro@laposte.net ☎

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts en rapport avec l'article.

- Nombres de caractères, espaces et notes de bas de page compris (à l'exclusion de la présente page de titre) : 47 364
- Nombre de références : 80

Résumé

L'anosognosie aggrave la dépendance du patient souffrant de Maladie d'Alzheimer (MA) et le fardeau de l'aidant, mais reste pourtant insuffisamment évaluée en pratique clinique. Il existe de multiples conceptualisations et trois méthodologies d'évaluation sont majoritairement usitées : écart entre appréciation du patient et son proche, évaluation par le clinicien et écart entre prédiction du patient à un test et performance obtenue. Cependant, l'évaluation du clinicien est souvent subjective et certaines échelles restent à valider en français. Pour autant, la majeure partie des récentes études rapportent des associations positives avec la sévérité de la MA, l'apathie et des associations négatives avec la dépression. Ces associations sont quasi-indépendantes du mode d'évaluation et/ou des dimensions de l'anosognosie explorées avec ces trois méthodes. Ainsi, en dépit d'évaluations par différents outils, l'anosognosie apparaîtrait associée de façon stable à la dépression et l'apathie du patient au regard du stade de sa pathologie. Nous discuterons de ces associations et des bases symptomatologiques et neurales communes entre apathie et anosognosie, soulignant les intérêts et limites des méthodes d'évaluations quantitatives classiques ainsi que d'approches plus qualitatives.

Mots clés : Anosognosie ; Apathie ; Dépression ; Evaluation ; Maladie d'Alzheimer

Abstract

Impaired awareness increases dependency of patients suffering from Alzheimer's Disease (AD) and caregiver burden but remains insufficiently evaluated in clinical practice. The numerous conceptualisations of this symptomatology (anosognosia, denial, insight...) have only a slight impact on the three main assessment methodologies which are: the patient-caregiver discrepancy; the clinician rating of patients' awareness of illness; and the prediction of performance discrepancy methods. Nevertheless, most of evaluating tools are not validated

yet, in particular concerning the clinician rating, leading to contrasted results. Most of recent studies reported positive correlations with apathy and AD severity, and negative relationships with depressive symptoms. Therefore, impaired awareness seems to be mainly influenced by patient's depression and apathy. We discuss these correlates and shared aspects of apathy and impaired awareness from neuroanatomical, clinical and conceptual viewpoints. We also highlight the relevance and limits of quantitative and qualitative assessment methods, in particular phenomenological.

Key-words: Alzheimer's disease, Apathy, Assessment methods, Awareness, Depression.

Points clés

1. L'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer est une symptomatologie insuffisamment évaluée malgré son importance dans la prise en soin du patient.
2. Les principales méthodologies quantitatives rapportent essentiellement des associations avec la dépression et surtout l'apathie, indépendamment des dimensions explorées, suggérant notamment des facteurs communs entre anosognosie et apathie.
3. Bien que plus contraignantes d'utilisation, les approches phénoménologiques et qualitatives sont probablement plus discriminantes, mais doivent être validées et comparées aux approches quantitatives.

1. Introduction

L'intérêt pour l'anosognosie dans la Maladie d'Alzheimer (MA) est en plein essor au regard de récentes études rapportant des associations quasi systématiques avec des symptômes thymiques et comportementaux [1-4]. De nombreux auteurs soulignent son hétérogénéité tant aux niveaux conceptuel, qu'opérationnel, que clinique. Cette hétérogénéité conceptuelle est source de différentes terminologies utilisées pour qualifier et expliquer cette symptomatologie [5-8] et semble à l'origine de son hétérogénéité opérationnelle, relative à ses différentes

méthodologies d'évaluations [7-8]. Ces deux premiers niveaux d'hétérogénéité sont également supposés influencer sur l'hétérogénéité clinique de cette symptomatologie [7-8]. Cette dernière concerne aussi bien les dimensions de l'anosognosie, soit les différents domaines affectés (cognitifs, comportementaux...) [5, 7-10], que sa fréquence [1,11-12] et sa sévérité en fonction du stade de la MA considéré [6-8].

En dépit de cette hétérogénéité multiple, la littérature rapporte de façon congruente les conséquences de l'anosognosie sur la perte d'autonomie du patient [2,13], ainsi que sur la majoration du fardeau de l'aidant [11], à même de précipiter l'institutionnalisation du patient [14]. L'anosognosie est donc une symptomatologie centrale dans la MA et la qualité de vie du patient et de son entourage. Elle reste néanmoins insuffisamment évaluée car complexe, appréciée de façon subjective et parfois binaire [5].

Cette revue de littérature non systématique a utilisé les mots clés « Alzheimer's disease-dementia » et « awareness-anosognosia » et « apathy-behavioral disturbances » et « anxiety-depression », dans la base de données Pubmed au cours de ces vingt dernières années. Nos objectifs étaient : (1) de rappeler les différents modèles et terminologies afférentes, (2) de présenter les principales méthodes d'évaluations utilisables notamment en France en les rendant ici accessibles et (3) d'exposer les principaux facteurs associés à l'anosognosie. Nous avons ensuite engagé une discussion relative à ces associations en fonction des dimensions de l'anosognosie ainsi que de ses principales méthodologies d'évaluation dans la MA. Enfin, nous avons évoqué des pistes de réflexions s'agissant notamment de sa conceptualisation et de son opérationnalisation sous des modalités plus qualitatives, en présentant une approche phénoménologique, soit centrée sur l'expérience subjective du patient et validée en langue française.

2. Hétérogénéité conceptuelle

A la différence de la langue anglaise distinguant les termes « *awareness* » (« *conscience implicite et immédiate du champ* ») et « *consciousness* » (« *conscience réflexive, observatrice, attentive de ce qui est là* ») [15], la langue française ne possède que le terme « *conscience* » dont les perturbations désignent un champ nosologique beaucoup plus vaste que « *impaired* » ou « *lack of awareness* », renvoyant au manque de conscience implicite des troubles. En revanche, nous possédons de multiples terminologies en lien avec différentes conceptualisations de la conscience des troubles.

Le terme le plus usité reste celui d'anosognosie selon la définition proposée par Kotler-Cope & Camp [16], soit « *un manque de capacité à reconnaître la présence ou à apprécier la sévérité de déficits dans le fonctionnement sensoriel, perceptif, moteur, affectif ou cognitif* ». Elle est généralement associée à des modélisations cognitivistes tel le « *Cognitive Awareness Model* » [17-20], suggérant d'abord un processus métacognitif. Ainsi, les fonctions cognitives, conceptualisées sous forme de modules de connaissances seraient en interaction avec un système de conscience (*Consciousness Awareness System*), auquel est adjoind un système comparateur. Leurs dysfonctionnements rendraient compte de trois types d'anosognosie :

- L'anosognosie mnémonique résultant de l'incapacité à actualiser en mémoire autobiographique les connaissances sur soi.
- L'anosognosie exécutive résultant d'une défaillance du mécanisme comparateur lui-même.
- L'anosognosie primaire résultant de l'atteinte d'un système de conscience ne permettant pas d'accéder au résultat du système comparateur.

Ces modèles métacognitifs sont aptes à rendre compte de l'hétérogénéité liée aux dimensions de l'anosognosie. Néanmoins, conçus à partir de pathologies de survenue brutale (traumatiques ou vasculaires), ils n'intègrent pas nécessairement de composantes psychologiques et/ou sociales propres à une maladie neuro-évolutive comme la MA [13].

Le déni, conceptualisé comme le refus inconscient d'admettre une réalité trop douloureuse [21], fait référence à des modélisations psycho-dynamiques à même d'expliquer la variabilité de cette symptomatologie d'un patient à l'autre, sa fluctuation, ainsi que son étiologie psychologique et sociale. Néanmoins, cette conceptualisation reste difficilement objectivable et a bien souvent été posée à l'exclusion de tout autre mécanisme explicatif possible [12] et alors même que plusieurs d'entre eux sont à même d'interagir [6,22]. On retiendra cependant le modèle motivationnel de Weinstein et al. [23], associant l'absence de conscience (d'étiologie organique) et le déni (d'étiologie fonctionnelle) déterminé par les expériences antérieures et la personnalité du patient. En dépit de spécifications quant à l'expression du déni il s'avère impossible, en pratique clinique, de distinguer ce qui relève des champs organique et fonctionnel [13].

Le concept anglo-saxon d'insight initié par David [24] puis Amador [25] a montré son intérêt dans les pathologies psychiatriques aux symptomatologies positives. En revanche, son application aux pathologies déficitaires telle la MA s'avère plus difficile. Marková [8] a suggéré de considérer l'insight sous deux sens :

- 1) Un sens large relatif à l'insight en psychiatrie, et impliquant la nature des jugements que le patient appose sur ses troubles, déterminée par les états mentaux ainsi que les construits théoriques que celui-ci a pu élaborer autour de sa pathologie.
- 2) Un sens étroit relatif à l'insight des états déficitaires, et impliquant la perceptivité que le patient peut avoir de ses déficits, déterminée par la perte ou l'altérations de fonctions.

De fait, l'insight au sens étroit s'apparente au concept d'anosognosie défini par Kotler-Cope & Camp [16].

Il convient également de rappeler les modèles cognitivo-sociaux basés sur le concept de *self*, entendu comme un « *ensemble de processus mentaux qui sous-tendent nos sentiments de singularité, cohérence, individualité et unité, et qui nous définissent comme des êtres humains uniques.* » [26-29]. Néanmoins, leur opérationnalisation au travers d'échelles de *self* dans la MA reste complexe, ne permettant pas nécessairement des comparaisons à d'autres populations cliniques ou contrôles sans modifications des critères de cotation des réponses [13,30]. Notons aussi le *Self-Memory System* de Conway permettant d'associer l'anosognosie aux troubles de la mémoire épisodique de par l'impossibilité de mettre à jour des informations nécessaires à diverses composantes du *self* et notamment le *working self* (*self* exécutif) [29,31-33]. Ce dernier, constitué par les buts de vie, les désirs et motivations du sujet, intervient dans la reconstruction des souvenirs autobiographiques de par l'utilisation de processus complexes principalement exécutifs [34]. Dans ce modèle où la mémoire épisodique est une des composantes de la mémoire autobiographique, l'association entre anosognosie et mémoire autobiographique a pu être illustrée par le paradigme de référence à soi (*self-other appraisal*), proposant d'indicer un mot à apprendre avec la question : « Ce mot vous décrit-il ? », mettant alors en évidence un effet facilitateur dans la remémoration consciente. Pour autant, des troubles de la mémoire épisodique seraient insuffisants pour expliquer l'anosognosie dans la MA [32].

Chacun de ces modèles s'est donc avéré inapte à rendre compte de l'anosognosie dans la MA, incitant Clare et al. à proposer un modèle multidimensionnel, dit « bio-psycho-social » [6,22]. Les interactions entre les composantes biologiques, psychologiques (personnalité du sujet, style de coping, etc.) et sociales (environnement, représentations sociales de la maladie, etc.) rendraient ainsi compte de la singularité de chaque patient dont les réactions à la maladie

s'expriment sur un continuum allant du maintien à l'ajustement du *self*. Ce modèle propose une définition plus vaste de l'anosognosie (*impaired awareness*) comme étant « *le manque de perception réaliste de sa situation personnelle, de ses performances et de son fonctionnement.* » [1]. Cependant, au regard de la multiplicité des facteurs explicatifs, il ne permet pas toujours de déterminer des cibles particulières dans une perspective prophylactique.

Précisons enfin qu'une approche multidimensionnelle a été également proposée par Toglia et al. sous l'intitulé « *Dynamic Comprehensive Model of Awareness* » [35-36]. Destiné non-spécifiquement aux patients cérébrolésés, ce modèle suggère un « *self awareness* » résultant de relations dynamiques entre connaissances, croyances, facteurs personnels, expertises cognitives, tâches requises ainsi que leur contexte. Il propose de rendre compte de la singularité de chaque patient en situation écologique de par un système de connaissances métacognitives séparé d'un système de croyances non lié à la tâche requise. Cette conceptualisation a particulièrement été utilisée dans la prise en soins de patients traumatisés crâniens en insistant sur la nécessaire mise en situation (bénéfique), au détriment de la persuasion (délétère), créant alors les conditions d'une prise de conscience de son fonctionnement si la situation est notamment d'une difficulté suffisante à faire apparaître un nombre restreint d'erreurs (expérience maîtrisée) [37]. Cette perspective multidimensionnelle aura sans doute pu inspirer, au moins partiellement, le modèle bio-psycho-social, bien que son application à une maladie neuro-évolutive soit rendue complexe de par les changements continus affectant le patient souffrant de MA.

3. Hétérogénéité opérationnelle

Dans la MA, trois grandes méthodologies d'évaluation de l'anosognosie sont habituellement usitées et parfois croisées entre-elles [1-4,11-13] :

- 1) La méthode « *écart patient-proche* » désigne le différentiel entre l'appréciation du patient et celle d'un aidant s'agissant des compétences (ou difficultés) de ce premier. Cette méthode a souvent été jugée comme la plus fiable [38] bien que potentiellement biaisée par la qualité de la relation entre le patient et son aidant [11]. Les outils les plus connus en la matière sont l'*Anosognosia Questionnaire in Dementia*[•] (A-QD) de Starkstein et al. [39], explorant les dimensions « fonctionnement intellectuel » et « troubles psycho-comportementaux » et ne disposant d'aucune validation en français. Signalons également la *Patient Competency Rating Scale*[•] (PCRS) [40], plus volontiers destinée aux patients souffrant d'une atteinte frontale et évaluant les dimensions « activités de la vie quotidienne », « cognition », « relations interpersonnelles » et « émotions ». Cette échelle ne dispose également d'aucune validation en français. Précisons enfin que l'A-QD et la PCRS sont plus adaptées pour les patients aux stades légers de la MA [41] en raison de la pluralité de leurs modalités de réponses et de leur nombre de questions, sollicitant particulièrement l'attention et la mémoire de travail [2].
- 2) L'*évaluation par le clinicien* est probablement la méthodologie expliquant la plus grande part de diversité dans les résultats d'études sur l'anosognosie, chacun utilisant son propre entretien d'évaluation [8,11-12]. Hormis les échelles d'insight propres aux pathologies psychiatriques (opérationnalisées sous forme d'entretiens semi-structurés et s'avérant peu adaptées à la MA), aucune échelle structurée n'a été développée. Signalons cependant la *Self Consciousness Scale in Alzheimer's Disease*[•] de Gil et al. [30], explorant la conscience de soi au travers d'un entretien structuré par 14 questions allant de la conscience de ses troubles cognitifs jusqu'à la conscience de ses postures corporelles en passant par des dimensions aussi variées que la conscience de ses états affectifs ou de ses jugements

[•] A télécharger sur le site de la revue

moraux. Validée en langue française auprès de 45 patients souffrant de MA, elle s'avère adaptée aux stades sévères de la maladie en raison de la nature des questions proposées en lien avec le *self*. Ses limites sont d'une part son application à des sujets contrôles, s'agissant notamment des réponses attendues relatives à la conscience des troubles cognitifs [31]. D'autre part, l'objet de la conscience étant ici le *self* et non les déficits, la comparaison avec des échelles d'anosognosie est potentiellement discutable [42].

3) La méthode basée sur l'écart entre la prédiction du patient et le score obtenu à un test (« *écart prédiction–performance* ») est notamment représentée par la *Multidimensional Isomorphic Simple Awareness Assessment*^{*} (MISAware) [43], utilisant les items hiérarchiques de la *Dementia Rating Scale*^{**} (DRS) [44]. Cet outil, validé en français, prend en considération l'anosognosie et non la surestimation des troubles. Ainsi sur les 4 issues possibles déterminées par ce paradigme (prédiction de réussite/prédiction d'échec ; item réussi/item échoué), seule est prise en compte la prédiction de réussite alors que l'item a été échoué. De par l'utilisation de la DRS, cette échelle est bien adaptée aux patients présentant un trouble cognitif léger à modérément sévère [41]. Ses limites sont notamment liées aux capacités de projection du patient dans un futur proche, de telle sorte que l'échec ou la réussite à l'exemple d'item proposé dans l'échelle de prédiction détermine souvent le choix prédictif.

Ces méthodes quantitatives sont supposées être centrées sur les différentes dimensions de l'anosognosie [3,45]. Cependant, leur intérêt doit être nuancé par les résultats de récentes études montrant que les facteurs associés à l'anosognosie évalués avec ces méthodes semblent indépendants des dimensions explorées, hormis pour la méthode « *écart prédiction–performance* » (Cf Hétérogénéité clinique) [3-4]. Aussi, les échelles qualitatives pourraient

* A télécharger sur le site de la revue

** Accessible à l'adresse <https://www.site-greco.net>

s'avérer plus pertinentes pour appréhender la singularité de l'anosognosie propre à chaque patient.

C'est dans cette perspective que Clare et al. [1,6,22] ont opérationnalisé leur modèle à l'aide de l'échelle *Memory Awareness Rating Scale* (MARS) [46]. L'échelle croise les méthodes « *écart patient-proche* » et « *écart prédiction-performance* », ainsi que l'appréciation du patient et de son aidant. Une analyse qualitative relative à l'expérience subjective du patient est également proposée. Cependant seule la dimension mémoire est prise en compte et cette échelle ne semble pas disposer de validation en langue française publiée.

Parmi les approches qualitatives, citons également de récentes approches phénoménologiques opérationnalisées sous forme d'entretiens structurés distinguant différents aspects qualitatifs de l'anosognosie en vue d'appréhender au mieux l'expérience subjective du patient et dites « centrées sur le sujet ». On notera une échelle validée en langue française, l'*Awareness of Self and Disease Assessment** (ASDA) [45,47], distinguant les dimensions de l'anosognosie (9 items), ses modes d'expressions (8 items) et ses mécanismes (5 items). Chacun de ces items correspond à une variable dépendante cotée sur une échelle numérique, permettant ainsi d'obtenir un score composite d'anosognosie.

4. Hétérogénéité neuroanatomique

En 2014, Starkstein [11] rapportait un manque de consensus s'agissant des patterns d'imagerie issus des études relatives à l'anosognosie dans la MA, impliquant d'abord les régions frontales, mais également temporo-pariéto-occipitales, temporales médiales et cingulaires. Cette disparité relevait notamment des différentes techniques d'imageries utilisées, de la faible taille des échantillons et de la multiplicité des mesures de l'anosognosie. De façon à faire émerger des patterns communs, Hallam et al. [48] ont considéré une région

* A télécharger sur le site de la revue

comme étant significativement impliquée lorsqu'elle est recensée par plusieurs études en imagerie structurelle et fonctionnelle. Ainsi, ces auteurs ont récemment rapporté que le cortex frontal (gyrus frontal inférieur, médian et supérieur), le cortex préfrontal (notamment orbitofrontal), le cortex cingulaire (antérieur et postérieur), le cortex temporal médian et l'insula étaient significativement impliqués dans l'anosognosie. Cependant, les principales limites restaient notamment la diversité des outils d'évaluation de l'anosognosie.

Notons enfin une récente étude de Bertrand et al. [49] montrant un substratum plus ou moins étendu dans différentes régions cérébrales (frontales, temporales...) contrairement à un substrat circonscrit. Ce constat peut être appuyé par une récente méta-analyse clinique [50] rapportant que des patients souffrant d'une MA prodromale amnésique étaient comparables à ceux non-amnésiques concernant leur conscience des troubles, suggérant ainsi que cette conscience est déterminée par le déficit lui-même, indépendamment de ses dimensions et d'un substratum neuroanatomique précis.

5. Hétérogénéité clinique

5.1. Fréquence et sévérité

La fréquence de l'anosognosie dans la MA reste très variable suivant les études (23 à 73% selon Antoine et al. [12], 20 à 80% selon Starkstein [11], 60% chez les patients souffrant de troubles légers selon Azocar et al. [1]). Cette disparité peut notamment être expliquée par l'hétérogénéité conceptuelle et opérationnelle de l'anosognosie. Ainsi, une revue de littérature réalisée par ce dernier auteur et incluant 27 études rapporte l'utilisation de 16 outils différents de mesure de l'anosognosie dont certains construits pour les besoins d'une étude [1]. Il existe un bien meilleur consensus s'agissant de l'augmentation de cette fréquence avec l'évolution de la MA [1,11,14,47,51-54], de telle sorte que sa sévérité a pu être considérée comme facteur de risque d'anosognosie et utilisée comme tel dans des modélisations statistiques [2-4].

Diverses études ont souligné des associations positives avec le fardeau de l'aidant [11]. Cependant, les résultats s'avèrent parfois contradictoires alors que ces études utilisent le même outil d'évaluation du fardeau [55-56]. Il est également souligné l'impact de l'anosognosie sur le couple aidant-aidé indépendamment de la sévérité de l'altération cognitive ou de troubles comportementaux, mais de par des représentations divergentes faisant en sorte que ce couple n'évolue plus dans la « même réalité » [57]. Pour autant, ces études concernent exclusivement l'aidant sans préciser l'impact et ses mécanismes sur la dyade aidant-aidé même. A cela, s'ajoutent bien sûr les risques accrus de refus de soins et d'institutionnalisation précoce du patient [4,11,14,54].

5.2. Principaux facteurs associés

5.2.1. Fonctions cognitives

La cognition globale (évaluant la sévérité de la MA), témoigne donc d'associations négatives avec l'anosognosie sans pour autant préciser les composantes cognitives et/ou comportementales plus particulièrement impliquées. Au travers d'une revue de littérature, Antoine et al. [12] ont souligné des associations négatives mais parfois inconsistantes entre anosognosie et fonctions exécutives. Ceci a pu être argumenté par l'implication ou non de la composante comportementale du syndrome dysexécutif dans l'anosognosie et sa mesure, de même que l'hétérogénéité des fonctions exécutives au regard de ses outils d'évaluation et de paramètres comme le niveau socio-culturel des sujets [11]. Ainsi, la diversité des résultats d'études sur l'anosognosie a pu être rattachée aux méthodologies d'évaluation, sachant que les variables associées à la méthode « *écart prédiction-performance* » sont aussi associées aux domaines cognitifs évalués par le test servant de référentiel [3]. S'agissant des performances mnésiques et notamment épisodiques, Antoine et al. soulignent que peu d'études ont rapporté des associations avec l'anosognosie, n'expliquant ainsi que partiellement cette symptomatologie [12,16].

5.2.2. Dépression-anxiété du patient

Azocar et al. [1] ont récemment recensé 23 études soulignant des associations négatives entre anosognosie et dépression. La dépression est mesurée autant avec des outils d'auto-évaluation comme la *Gériatric Depression Scale* (GDS) [58] et la *Beck Depression Inventory* (BDI) [59], utilisées respectivement dans 7 et 3 études, qu'avec des outils d'hétéroévaluation comme l'échelle d'Hamilton [60] et le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) [61], utilisés également respectivement dans 7 et 3 études. Viennent ensuite des instruments mixtes comme l'échelle d'Alexopoulos et al. [62] utilisée dans 5 études. Jacus et al. [2], utilisant la GDS, ont rapporté cette même association négative avec les méthodes « *écart patient-proche* » et « *évaluation par le clinicien* », ce en utilisant la sévérité de la MA évaluée par le *Mini Mental State Examination* (MMSE) [41] comme facteur de risque. Seule la méthode « *écart prédiction-performance* » n'était pas associée à la symptomatologie dépressive du patient, ceci pouvant être expliqué par le système de référence propre à ces trois méthodes, celui lié à la méthode « *écart prédiction-performance* » étant un test alors qu'il s'agit de l'avis d'un tiers pour les deux autres méthodes. Les auteurs ont mis en évidence cette même association indépendamment des dimensions de l'anosognosie explorées. La méthode « *écart patient-proche* » montrait une association négative entre dépression et autoévaluation de ses propres compétences par le patient, minorant l'écart avec la cotation du proche et donc amoindrissant l'anosognosie [3]. Pour autant, ces associations négatives récurrentes entre anosognosie et dépression (tous deux évaluées par différents outils) soulèvent inévitablement la question du déni sans pour autant l'objectiver, en suggérant que la conscience des troubles est associée à la dépression et que l'anosognosie peut alors en être une échappatoire sous forme de déni.

De même, Azocar et al. ont rapporté 4 études relatives à l'association entre anosognosie et anxiété [1]. Les outils d'évaluations de l'anxiété étaient tous différents et relevaient autant d'une méthodologie d'auto que d'hétéroévaluation. Pour autant, toutes ont rapporté des

associations négatives entre anxiété et anosognosie soulevant toujours la possible et inobjectivable question du déni.

5.2.3. Troubles du comportement dont l'apathie

Il a fréquemment été rapporté des associations positives entre anosognosie et troubles du comportement [11-12]. Cependant, ces derniers sont généralement plus fréquents avec l'avancée de la maladie [54,63] et sont potentiellement des facteurs confondants sachant que le risque d'anosognosie croît avec la progression de la MA. Ainsi, Horning et al. [54], étudiant les prédicteurs de l'anosognosie parmi les troubles du comportement, ne constatent l'apport significatif d'aucun d'eux après ajustement sur le score au MMSE, hormis pour l'apathie.

Les associations positives entre apathie et anosognosie ont été rapportées dans maintes études [1-4,11,20,31,54]. L'apathie y est évaluée par la version informant des *Apathy Evaluation Scale* (AES) [64] et le NPI [61] utilisés chacun dans 4 études sur 11 [1]. Ces associations s'avèrent d'autant intéressantes que l'apathie est un symptôme précoce de la MA, sinon à même de prédire la conversion du stade pré clinique en stade clinique [65-67] et présent à tous les degrés de sévérité de la maladie [4,63].

Jacus et al., utilisant la version informant des AES, ont récemment rapporté cette association positive indépendamment de la méthodologie d'évaluation [2] et des dimensions de l'anosognosie explorées [3], suggérant ainsi que l'apathie est la dimension la plus discriminante de l'anosognosie [4]. Les auteurs rapportaient une association positive entre apathie évaluée par l'aidant et anosognosie constatée avec les méthodes « *écart patient-proche* » et « *écart prédiction-performance* ». Le score au MMSE était également impliqué dans l'anosognosie mesurée avec cette dernière méthode [3]. Ces résultats étaient congruents

avec ceux de Starkstein et al. [68] qui, dès 2006, rapportaient des associations entre cognition globale, apathie et anosognosie, à l'aide d'une méthodologie longitudinale.

6. Discussion

En dépit de la grande diversité des outils d'évaluation de l'anosognosie utilisés dans les différentes études, Il existe des associations relativement constantes entre anosognosie et dépression, de même qu'entre anosognosie et apathie.

Ainsi, l'hétérogénéité opérationnelle et clinique de l'anosognosie [5-7,9,69] ne semble pas contredire une certaine stabilité des facteurs lui étant associés [1-4,31,54,68], bien qu'il faille nuancer ceci en tenant compte des méthodologies statistiques usitées et des populations étudiées. En effet, l'utilisation de régressions linéaires tend à exclure de multiples variables associées au phénomène étudié au profit de quelques-unes à même de superviser les autres comme l'apathie [4]. De même, si certaines études contrôlent les facteurs liés à la sévérité de la MA par ajustement [54] ou utilisation de celle-ci comme facteur d'exposition [2-4], l'évaluation de l'anosognosie dans la MA sévère requiert d'autres méthodologies d'évaluation [69]. Pour autant, l'anosognosie évaluée avec les trois méthodes quantitatives apparaîtrait peu hétérogène s'agissant de ses diverses dimensions. En effet, les principaux facteurs lui étant associés semblent indépendants de ses dimensions [3], ce de façon congruente avec l'hypothèse de Marková [8] suggérant l'insight des états déficitaires comme uniquement déterminé par l'altération de fonctions et donc potentiellement unidimensionnel.

Dans ce contexte, les rôles de la dépression et de l'apathie doivent nous intéresser tant d'un point de vue conceptuel que dans une perspective clinique et prophylactique.

S'agissant de la dépression, différentes questions peuvent se poser. S'agit-il d'un effet lié à la méthodologie utilisée comme pourrait notamment le suggérer l'absence d'une telle association en utilisant la méthode « *écart prédiction performance* » ? Ainsi, la dépression

pourrait être associée à une sous-estimation de ses propres compétences par le patient diminuant l'écart avec la cotation de l'aidant ou influant la perception du clinicien, de telle sorte que l'anosognosie résultante s'en trouve amoindrie. S'agit-il d'un biais de perception d'un tiers évaluateur tendant à considérer qu'un patient dépressif est ainsi parce qu'il est conscient de ses troubles [1] ? Enfin, existe-t-il une causalité de la conscience des troubles sur la dépression qui serait, de fait, le meilleur argument pour tenter d'objectiver une part de déni dans l'anosognosie. Ainsi que le soulignent Azocar et al. [1], les liens entre dépression et MA sont probablement sous-tendus par de multiples facteurs, tant psychologiques, que sociaux et biologiques, ce qui n'est pas sans poser de questions. En effet, la dépression a longtemps été considérée comme un facteur de risque de maladie neuro-évolutive comme la MA [70-71]. Pourtant, elle pourrait s'avérer être un facteur de protection de l'anosognosie dans cette maladie, à moins qu'il ne s'agisse d'une conséquence directe d'une meilleure conscience des troubles. Toujours est-il que dans une perspective prophylactique comme thérapeutique, la prise en soins de l'anosognosie suppose celle de la dépression tout comme sa prévention.

S'agissant de l'apathie, ses associations positives avec l'anosognosie peuvent également nous interroger d'un point de vue conceptuel et clinique.

Il existe en effet de nombreuses similitudes entre anosognosie et apathie. D'un point de vue neuroanatomique, de multiples études soulignent l'implication du Cortex Cingulaire Antérieur (CCA) et du cortex frontal (notamment, gyri frontaux médian, cortex orbitofrontal) dans l'apathie [72-74] et dans l'anosognosie [48], bien qu'il ait été rapporté une atteinte du CCA dorsal dans l'anosognosie et non dans l'apathie [75]. D'un point de vue clinique, l'anosognosie prédit l'apathie [76]. Enfin, d'un point de vue conceptuel comme clinique, l'apathie engage un désintérêt/indifférence envers autrui et soi-même [77-79] lorsque l'anosognosie suppose un manque de perceptivité de ses propres déficits [16], de sa situation personnelle, rendement et fonctionnement [1] et fausse ainsi les représentations et perception

de son environnement [57]. Tout ceci peut poser la question de l'anosognosie comme composante de l'apathie, ou d'un chevauchement possible entre ces deux entités [3]. Dès lors, des analyses factorielles incluant échelles d'apathie et d'anosognosie seraient pertinentes, d'autant que certaines échelles d'apathie disposent de diverses versions à même de fournir un score d'anosognosie selon la méthode « *écart patient-proche* » [64,80]. Dans une perspective prophylactique et thérapeutique, l'apathie pourrait s'avérer être la première cible de prise en soins de l'anosognosie au regard de cette association positive.

Enfin, considérant les méthodes quantitatives d'évaluation de l'anosognosie, centrées sur ses dimensions et utilisant l'avis d'un tiers ou un test comme référentiel, l'intérêt semble se porter vers des méthodes qualitatives ou phénoménologiques [45-47], en vue d'appréhender l'expérience subjective du patient et les différents processus en jeu conférant à ce symptôme son hétérogénéité, sinon sa singularité, si souvent constatées en pratique courante. A titre d'exemple, certains modes d'expression telle l'anosodiaphorie (reconnaissance de troubles qui n'affectent pas ou peu le patient) n'engagent probablement pas les mêmes conséquences pour le patient et son entourage qu'un démenti de tout trouble associé à une causalité externe, sinon à un véritable discours persécutif (« *je n'ai pas oublié telle chose, on me l'a volée. Vous dites cela pour me faire enfermer et prendre ma maison...* »).

7. Conclusion

Au-delà des multiples conceptualisations de l'anosognosie, les difficultés essentielles de son appréhension tiennent peut-être surtout à son opérationnalisation sous-tendue par des approches quantitatives et/ou qualitatives. Les principales méthodes quantitatives disposent d'outils insuffisamment validés et pourraient refléter des superpositions ou enchevêtrements avec d'autres entités cliniques. S'agissant des méthodes plus qualitatives, outre leurs contraintes de passation, cotation et analyse en termes de temps, elles doivent être validées au

risque de s'apparenter à un entretien conçu pour les besoins d'une étude ou d'une démarche diagnostique. Enfin, leurs relations avec les méthodologies quantitatives classiques doivent être appréciées afin de sonder leur apport supplémentaire dans l'appréhension de l'anosognosie du patient souffrant de MA.

8. Références

1. Azocar I, Livingston G, Huntley J. The association between impaired awareness and depression, anxiety, and apathy in mild to moderate Alzheimer's disease: a systematic review. *Front Psychiatry* 2021;12: 1-13.
2. Jacus JP, Mayelle A, Voltzenlogel V, Cuervo-Lombard CV, Antoine P. Modelling awareness in Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2020; 76: 89-95.
3. Jacus JP, Voltzenlogel V, Mayelle A, Antoine P, Cuervo-Lombard CV. Awareness dimensions and associated factors in Alzheimer's disease. *Rev Neurol* 2022; 178: 363-9.
4. Jacus JP, Voltzenlogel V, Antoine P, Cuervo-Lombard CV. Apathy is the best dimension to consider for awareness assessment in Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2022; 87: 149-54.
5. Trouillet R, Gély-Nargeot MC, Derouesné C. Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: a multidimensional approach. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003; 1: 99-110.
6. Clare L. The construction of awareness in early-stage Alzheimer's disease: A review of concepts and models. *Br J Clin Psychol* 2004; 43: 155-75.
7. Marková IS, Clare L, Whitaker CJ, Roth I, Nelis SM, Martyr A et al. Phenomena of awareness in dementia: heterogeneity and its implications. *Conscious Cogn* 2014; 25: 17-26.
8. Marková Y. *Insight in psychiatry*. Cambridge: Cambridge, UK University Press, 2005.

9. Bertrand E, Mograbi DC, Brown RG, Landeira-Fernandez J, Morris RG. Heterogeneity of Anosognosia in Alzheimer's Disease According to the Object of Awareness. *Psychology & Neurosciences* 2019; 12: 282-90.
10. Mayelle A, Hazebrouck C, El Haj M, Mograbi DC, Antoine P. Awareness for People With Alzheimer's Disease: Profiles and Weekly Trajectories. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 781426.
11. Starkstein SE. Anosognosia in Alzheimer's disease: Diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex* 2014; 61: 64-73.
12. Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B. Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease. *Encéphale* 2004; 30(1): 570-7.
13. Jacus JP, Dupont MP, Hérades Y, Pélix C, Large H, Baud M. Awareness Disorders in Alzheimer's Disease and in Mild Cognitive Impairment. *Encéphale* 2014; 40: 180-7.
14. Verhülndonk S, Quack R, Höft B, Lange-Asschenfeldt C, Supprian T. Anosognosia and depression in patients with Alzheimer's dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 57: 282-7.
15. Fourure S. Awareness et consciousness. *Gestalt* 2004; 27: 12.
16. Kotler-Cope S, Camp CJ. Anosognosia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1995; 9: 52-6.
17. 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* 1998; 2: 7-19.
18. Hannesdottir K, Morris RG. Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex* 2007; 43: 1020-30.

19. Mograbi DC, Morris RG. Implicit awareness in anosognosia: Clinical observations, experimental evidence, and theoretical implications. *Cogn Neurosci* 2013; (3-4): 181-97.
20. Mograbi DC, Morris, RG. On the Relation among Mood, Apathy, and Anosognosia in Alzheimer's Disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2013; 20: 1-6.
21. Laplanche J, Pontalis JB. *Vocabulaire de la psychanalyse*. Paris : Presses Universitaires de France, 1967.
22. Clare L. Managing threats to self: awareness in early-stage Alzheimer's disease. *Soc Sci Med* 2003; 57: 1017-29.
23. Weinstein EA. Anosognosia and denial of illness. In: Prigatono GP, Schacter DL, eds. *Awareness of deficit after brain injury: clinical and theoretical issues*. Oxford: Oxford University Press, 1991; 240-57.
24. David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 798-808.
25. Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Flaum MM, Endicott J, Gorman JM. Assessment of insight in psychosis. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 873-9.
26. Manning, L. *Le self : normalité et pathologie*. Paris: Armand Colin, 2016.
27. 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; 7: 7-19.
28. Harré R. *The singular self: an introduction to the psychology of personhood*. London: Sage, 1998.
29. Conway M. Episodic memories. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2305-13.
30. Gil R, Arroyo-Anllo M, Ingrand D, Gil M, Neau JP, Ornon C, et al. Self-consciousness and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 296-300.

31. Jacus JP. Awareness, apathy and depression in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain and Behavior*, 2017; e00661.
32. Kalenzaga S, Clarys D. Relationship between memory disorders and self-consciousness in Alzheimer's disease. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2013; 11: 187-96.
33. Souchay C. Metamemory in Alzheimer's disease. *Cortex* 2007; 43: 987-1003.
34. Conway MA, Pleydell-Pearce CW. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev* 2000; 107: 261-88.
35. Tolia J, Kirk U. Understanding awareness deficits following brain injury. *NeuroRehabilitation* 2000; 15: 57-70.
36. Tolia J, Goverover Y. Revisiting the dynamic comprehensive model of self-awareness: a scoping review and thematic analysis of its impact 20 years later, *Neuropsychol Rehabil* 2022; 32: 1676-1725.
37. Bastin C, Salmon E. Anosognosie : modèles théoriques et pistes de prise en charge. *Rev Neuropsychol* 2020; 12: 26-34.
38. Ryu SY, Kim A, Kim S, Park KW, Park KH, Youn YC, et al. Self- and informant-reported cognitive functioning and awareness in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and very mild Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2020; 35: 91-8.
39. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 719-25.
40. Prigatano G, Altman IM. Impaired awareness of behavioral limitations after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 1058-64.

41. Hugonot-Diener L. The Mini Mental Status Examination or MMSE consensual version of GRECO. *Rev Geriatr* 2007; 32: 225-9.
42. Arroyo-Anllo EM, Turpin Bouston A, Fargeau MN, Baz BO, Gil R. Self-Consciousness Deficits in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *J Alzheimer Dis* 2017; 55: 1437-43.
43. Antoine P, Nandrino JL, Billiet C. Awareness of deficits in Alzheimer's disease patients: Analysis of performance prediction discrepancies. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 237-44.
44. Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In: Bellack L, Karusu TB, eds. *Geriatric Psychiatry*. New York: Grune & Stratton, 1989; 77-121.
45. Mayelle A, El Haj M, Antoine P. Awareness of Self and Disease Assessment: Development and Validation of a Subjective Measure in People with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2019; 71: 841-50.
46. Clare L, Wilson BA, Carter G, Roth I, Hodges JR. Assessing awareness in early-stage Alzheimer's disease development and piloting of the Memory Awareness Rating Scale. *Neuropsychol Rehabil* 2002; 12: 341-62.
47. Mayelle A, El Haj M, Antoine hP. "What" and "How": A New Perspective for Understanding Unawareness in Alzheimer's Disease Through a Combination of Two Perspectives. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2020; 35: 1-9.
48. Hallam B, Chan J, Gonzalez Costafreda S, Bhome R, Huntley J. What are the neural correlates of meta-cognition and anosognosia in Alzheimer's disease? A systematic review. *Neurobiol Aging* 2020; 94: 250-64.

49. Bertrand E, van Duinkerken F, Laks J, Nascimento Dourado MC, Bernardes G, Landeira-Fernandez J, et al. Structural Gray and White Matter Correlates of Awareness in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2021; 81: 1321-30.
50. Cacciamani F, Houot M, Gagliardi G, Dubois B, Sikkes S, Sánchez-Benavides G, et al. Awareness of Cognitive Decline in Patients With Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 697234.
51. Aalten P, van Valen E, de Vugt ME, Lousberg R, Jolles J, Verhey FR. Awareness and behavioral problems in dementia patients: a prospective study. *Int Psychogeriatr* 2006; 18: 3e17.
52. Mograbi DC, Ferri CP, Sosa AL, Stewart R, Laks J, Brown R, et al. Unawareness of memory impairment in dementia: a population-based study. *Int Psychogeriatr* 2012; 24: 931e939.
53. Clare L, Nelis SM, Martyr A, Whitaker CJ, Marková IS, Roth I, et al. Longitudinal trajectories of awareness in early-stage dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2012; 26: 140e147.
54. Horning SM, Melrose R, Sulzer D. Insight in Alzheimer's disease and its relation to psychiatric and behavioral disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29: 77-84.
55. Seltzer B, Vasterling J, Yoder JA, Thompson KA. Awareness of deficit in Alzheimer's disease: relation to caregiver burden. *Gerontologist* 1997; 37: 20-4.
56. Antoine P, Billiet C, Nandrino J. Conscience des déficits : vulnérabilité perçue par les patients, les soignants et les aidants. In : Chassagne P, Rolland Y, Vellas B, eds. *La personne âgée fragile*. Paris: Springer, 2008; p. 48-57.

57. Vignolo J, Darnaud T, Cuervo-Lombard CV. Unawareness of deficits in dementia and its impact on the caregiver-patient relationship: a literature review. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2021; 19: 403-11.
58. Yesavage YA, Brink TL, Rose TL, Lum O, V Huang, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17: 37-49.
59. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
60. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
61. Cummings JF, The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2020; 33: 73-84.
62. Salek M. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Aust Nurs Midwifery J* 2013; 21: 36-7.
63. Benoit M, Staccini P, Brocker P, Benhamidat T, Bertogliati C, Lechowski L, et al. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: Results from REAL.FR study. *Rev Med Interne* 2003; 24: 319s-24s.
64. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Res* 1991; 38: 143-62.
65. Ortiz L, Brodaty H, Francis PT, Geda YE, Ismail Z, Marshall GA, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 84-100.

66. Palmer K, di Iulio F, Varsi AE, Gianni W, Sancesario G, Caltagirone C, et al. Neuropsychiatric Predictors of Progression from Amnesic-Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: The role of Depression and Apathy. *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 175-83.
67. Geda YE, Rocca WA, Knopman DS, Pankratz SV, Roberts RO, Petersen RC. Apathy is a better predictor of mild cognitive impairment than depression: A population-based study. *Alzheimers Dement* 2007; 3: S139.
68. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A prospective longitudinal study of apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 8-11.
69. O'Shaughnessy NJ, Chan JE, Bhome R, Gallagher P, Zhang H, Clare L, et al. Awareness in severe Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health* 2021; 25: 602-12.
70. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with « reversible dementia »: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1693-9.
71. Arbus C, Andrieu S, Amoyal-Barkate K, Nourhashémi F, Schmitt L, Vellas B. Depressive symptoms in Alzheimer's disease: preliminary results of the REAL.FR study. *Rev Med Interne* 2003; 24: 325s-32s.
72. Dujardin, K. Apathy and neurodegenerative diseases: pathophysiology, diagnostic evaluation, and treatment. *Rev Neurol* 2007; 163: 513-21.
73. Robert P, Lozachmeur C, Le Jeune F, Vérin M, Drapier D. Apathy neural bases in neurodegenerative disorders. *Rev Neurol* 2012; 168: 605-19.
74. Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, Francis PT, Geda YE, Ismail Z. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 84-100.

75. Guerrier L, Le Men J, Gane A, Planton M, Salabert S, Payoux P, et al. Involvement of the Cingulate Cortex in Anosognosia: A Multimodal Neuroimaging Study in Alzheimer's Disease Patients. *J Alzheimers Dis* 2018; 65: 443-53.
76. Starkstein SE, Brockman S, Bruce D, Petracca G. Anosognosia Is a Significant Predictor of Apathy in Alzheimer's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 378-83.
77. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3: 243-54.
78. Robert PH, Onyke CU, Leenjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disease. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 98-104.
79. Derouesné C. Apathy: a useful but limited concept. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004; 2: 19-28.
80. Robert PH, Clairet S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, et al. The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 1099-105.