



# DECISION-MAKING AND APATHY IN EARLY STAGE OF ALZHEIMER'S DISEASE AND IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

Jean-Pierre Jacus, Sophie Bayard, Stéphane Raffard, Marie-Christine Gély-Nargeot

## ► To cite this version:

Jean-Pierre Jacus, Sophie Bayard, Stéphane Raffard, Marie-Christine Gély-Nargeot. DECISION-MAKING AND APATHY IN EARLY STAGE OF ALZHEIMER'S DISEASE AND IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT. *Gériatrie et psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement*, 2013, 11 (2), pp.215-223. <10.1684/pnv.2013.0406>. {hal-04375784}

**HAL Id: hal-04375784**

**<https://hal.science/hal-04375784v1>**

Submitted on 5 Jan 2024

**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.



HAL Authorization

**PRISE DE DECISION ET APATHIE DANS LA MALADIE  
D'ALZHEIMER DEBUTANTE ET LE TROUBLE LEGER DE LA  
COGNITION**

**DECISION-MAKING AND APATHY IN EARLY STAGE OF  
ALZHEIMER'S DISEASE AND IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT**

---

**Jacus Jean-Pierre <sup>(1)</sup>, Bayard Sophie <sup>(2,3)</sup>, Raffard Stéphane <sup>(4, 5)</sup>, Gély-Nargeot Marie-Christine <sup>(4)</sup>.**

(1) PhD, Laboratoire Epsilon, Consultations mémoire, CH du val d'Ariège, Foix, France.

(2) PhD, Service Universitaire de Neurologie, CHU Gui-De-Chauliac, Montpellier, France.

(3) INSERM U 1061.

(4) MCU - PU, Laboratoire Epsilon, EA 4556, Université Paul-Valéry, Montpellier III, France.

(5) PhD, Service Universitaire de Psychiatrie, CHU La Colombière, Montpellier, France.

---

Auteur correspondant : Jacus Jean-Pierre, Neuropsychologue, Consultations mémoire,  
CH du val d'Ariège, 09017 Foix cedex.

Tel : 06 85 07 64 72 - Fax : 05 61 03 31 75

[jeanpierrej@chi-val-ariege.fr](mailto:jeanpierrej@chi-val-ariege.fr)

## RESUME :

**Introduction :** La prise de décision et l'apathie ont des processus neuropsychologiques et des substrats neuro-anatomiques communs, mais leurs liens dans le Trouble Léger de la Cognition (TLC) et la maladie d'Alzheimer demeurent peu connus.

**Méthode :** Afin d'évaluer ces liens, nous avons comparé 20 sujets contrôles (CT), 20 patients ayant un TLC et 20 patients Alzheimer débutants (MA). Tous ont complété le Mini Mental State Examination (MMSE), la Lille Apathy Rating Scale (LARS, mesure multidimensionnelle de l'apathie), ainsi que la Game of Dice Task (GDT, décision sous risque) et l'Iowa Gambling Task (IGT, décision sous ambiguïté).

**Résultats :** Les groupes TLC et MA ont des scores décisionnels et une symptomatologie apathique comparables entre eux et respectivement inférieurs et supérieurs aux sujets contrôles. Il n'existe pas d'effet de l'apathie sur les performances décisionnelles. Cependant, les composantes comportementale (prise d'initiative) et cognitive (curiosité intellectuelle) de la LARS sont respectivement des prédicteurs des performances à l'IGT et à la GDT, pour les groupes cliniques réunis.

**Discussion :** Ces résultats, discutés en fonction du modèle d'apathie de Levy et Dubois et du modèle décisionnel de Gleichgerrcht et al, posent notamment la question des liens de causalité entre prise d'initiative et décision sous ambiguïté.

## Mots-clés :

Prise de décision – Apathie – Maladie d'Alzheimer – Trouble Léger de la Cognition

## ABSTRACT:

**Introduction:** Decision-making and apathy have common neuropsychological processes and neuroanatomical substrates. However their links in Mild Cognitive Impairment (MCI) and in Alzheimer's disease (AD) remain unclear.

**Method:** In order to evaluate these links, we compared 3 groups: 20 control subjects, 20 patients with MCI and 20 patients with slightly AD. All participants completed the Mini Mental State Examination (MMSE), the Lille Apathy Rating Scale (LARS, multidimensional scale of apathy), the Game of Dice Task (GDT, decision under risk) and the Iowa Gambling Task (IGT, decision under ambiguity).

**Results:** Results showed that 60% of patients in both clinical groups are apathetic versus 5% of control subjects. For both clinical groups the IGT and the GDT net score were comparable (respectively:  $P = .76$  and  $P = .84$ ), while the control group was better than MCI and AD's groups [respectively, GDT: ( $P = .016$  and  $P = .046$ ), IGT: ( $P = .048$  and  $P = .043$ )]. The neuro-cognitive impairment increased the risk of disadvantageous choices in decision under risk ( $\times 6$ ), and under ambiguity ( $\times 3.5$ ). There was no global contribution of apathy in decision-making performances (all  $PS > .05$ ), but the "intellectual curiosity" dimension (cognitive dimension of the LARS) was a predictor of performances for the GDT's performances [ $OR = 1.73$ ,  $P = .054$ ], while the "action initiation" dimension (behavioral dimension of the LARS) was a predictor of those to the IGT [ $OR = 1.57$ ,  $P = .05$ ].

**Discussion:** These results, highlighting respectively the behavioral and the cognitive sensitivity of the IGT and the GDT, are analyzed according to Levy and Dubois's models of apathy, and to the three steps of the decision-making process of Gleichgerrcht and al. However, other researches seem to be necessary to explain the links of causality between action initiation and decision under ambiguity.

## **Key-Words:**

Decision-making – Apathy – Alzheimer’s disease – Mild Cognitive Impairment

## **POINTS CLES :**

- 1) La prise de décision et l’apathie ont des processus neuropsychologiques et des substrats neuro-anatomiques communs, mais leurs liens sont mal connus.
- 2) L’apathie est fréquente dans la maladie d’Alzheimer et est un prédicteur de la conversion du Trouble Léger de la Cognition (TLC) en démence.
- 3) Une altération décisionnelle a déjà été montrée dans la maladie d’Alzheimer (MA) et le TLC, mais ces deux entités n’ont jamais été comparées entre-elles du point de vue décisionnel.
- 4) Cette étude, comparant les scores décisionnels et d’apathie de sujets contrôles et de patients ayant un TLC ou une MA, ne montre pas de relation entre apathie globale et prise de décision sous chacune de ses modalités.
- 5) En revanche, la composante apathique (cognitive ou comportementale) s’avère être un prédicteur de la performance décisionnelle, suivant la modalité concernée, soulignant la sensibilité cognitive de la décision sous risque, et celle plus comportementale de la décision sous ambiguïté.

## **INTRODUCTION :**

Prendre une décision à son avantage est une capacité indispensable à notre qualité de vie. Elle est constamment sollicitée tout au long de notre vie et en particulier lors de notre vieillissement. Il en est ainsi dans des domaines aussi variés que la gestion de nos finances, celle de notre santé, des risques que nous prenons, etc. La population des sujets âgés est particulièrement exposée aux décisions complexes et risquées, lourdes de conséquences

économiques et psychoaffectives. Un lien a même été mis en évidence entre dysfonctionnements des processus de décision et différents abus de confiance dont ces sujets fragilisés par l'âge sont les cibles privilégiées [1]. De même, un certain nombre de dysfonctionnements neuropsychologiques, susceptibles d'altérer l'efficacité décisionnelle a été mis à jour lors du vieillissement normal et pathologique, concernant notamment l'intégrité des processus exécutifs cognitifs, mais aussi celle des réponses émotionnelles [2]. Deux modalités décisionnelles ont été proposées dans la littérature [3, 4] :

- Celle sous ambiguïté, caractérisée par une méconnaissance préalable des conséquences des choix qui sont alors exclusivement guidés par les renforcements reçus. Son unique outil d'évaluation, l'Iowa Gambling Task (IGT) [5] a témoigné essentiellement de corrélats émotionnels, (en l'occurrence, l'amplitude de la réponse électrodermale [RED] liée à la déficience décisionnelle [6], en dépit de la préservation des fonctions cognitives et notamment exécutives [7]). Les concepteurs de l'outil en ont ainsi déduit l'importance du rôle des renforcements, et de par leur manipulation, la primauté des récompenses immédiates au détriment de pénalités futures encore plus importantes (« myopie du futur ») [8]. Sur le plan neuro-anatomique, ces corrélats ont mis en évidence le rôle particulier de la partie orbito-médiane du cortex préfrontal, départ de la voie fronto-striatale limbique ou orbito-frontale [9].
- La prise de décision sous risque, où les choix sont guidés par l'estimation des chances de réussite et toujours par les renforcements reçus [3, 4]. Cette modalité classiquement étudiée via la Game of Dice Task (GDT) [10], apparaît particulièrement associée aux processus exécutifs, sous-tendus par la région dorso-latérale du cortex préfrontal départ de la voie fronto-striatale dorsale ou cognitive [9].

L'ensemble des études réalisées lors du vieillissement usuel a surtout montré une diminution de l'efficacité décisionnelle sous ambiguïté [1, 11, 12, 13] au regard de celle sous risque

demeurant préservée, comparée à des sujets jeunes [14]. Une altération substantielle de la partie orbito-médiane du cortex préfrontal avec l'âge a donc été soupçonnée au regard de celle dorso-latérale. Cette suspicion d'atteinte orbito-médiane concernerait ainsi particulièrement le rôle des renforcements et la sensibilité au système de récompense. Or, une entité clinique est susceptible de rendre compte de ces altérations au cours du vieillissement pathologique, mais aussi normatif : il s'agit de l'apathie, aussi appelée « démotivation » [15] lors du vieillissement usuel.

L'apathie est caractérisée par une diminution pouvant affecter les comportements volontaires, les activités cognitives intentionnelles et la réactivité émotionnelle [16]. Elle est conçue comme un trouble motivationnel qu'une détresse émotionnelle (dépression) est insuffisante à expliquer [17], sous-tendue par la voie fronto-striatale cingulaire antérieure dite « motivationnelle » [9, 18]. Précisons qu'en raison des problématiques posées par le concept de motivation et ses interrelations avec d'autres entités cliniques (dépression, etc.), favorisant de possibles confusions diagnostiques [18, 19, 20], d'autres auteurs ont abordé l'apathie comme une pure réduction quantitative des comportements dirigés vers un but [21]. Dans ce dernier cas, l'apathie est sous-tendue par des lésions des voies fronto-striatales non motrices, elles-mêmes impliquées dans la prise de décision, et dont chacune lui confère un sous-type : émotionnel pour la voie limbique (orbito frontale), cognitif pour la voie cognitive (dorso-latérale), et auto-activatif pour la voie motivationnelle (cingulaire antérieure) [9, 21].

L'apathie est particulièrement fréquente au cours de la maladie d'Alzheimer (MA) [18, 19, 20, 22] et constitue un des principaux facteurs de risque psycho-comportemental de la conversion du Trouble Léger de la Cognition (TLC) en MA et/ou démence neuro-dégénérative [23, 24, 25]. De même, la prise de décision est altérée dans la MA [26, 27] et le TLC [28], mais aucune étude n'a encore comparé directement ces deux entités de ce point de

vue. Il existe donc un grand intérêt à étudier la prise de décision en rapport avec l'apathie dans ces deux entités cliniques.

Le but de cette étude est d'étudier les liens entre les différentes facettes de l'apathie et la prise de décision, sous ses deux modalités, dans le TLC et la MA débutante. Nous pronostiquons un effet de l'atteinte neurocognitive (TLC / MA) **(1)** sur l'apathie [18, 19, 20, 22, 23, 24, 25], **(2)** sur la prise de décision [26, 27, 28]. Nous pronostiquons de même un effet de l'apathie **(3)** sur la prise de décision.

## **METHODE :**

### **Sujets :**

60 sujets, ayant signé un consentement éclairé pour participer à cette étude, ont été répartis en trois groupes : (1) Alzheimer [MA], (2) Trouble Léger de la Cognition [TLC], (3) Contrôle [CT]. Cette répartition s'est établie sur la base d'un bilan neuropsychologique standard, d'un bilan sanguin (numération formule sanguine, fibrinogènes, vitesse de sédimentation, électrophorèse des protéines, bilan électrolytique, bilan hépatique, vitamines B12, folates, créatininémie, sérologie syphilitique, hormones thyroïdiennes), d'une imagerie cérébrale (Imagerie par Résonnance Magnétique), suivis d'un diagnostic médical pour les groupes MA et TLC, et sur la base d'un Mini Mental State Examination (MMSE), supérieur au percentile 5 de l'échantillon de référence de même âge et de même Niveau Socio-Culturel (NSC) pour le groupe Contrôle [29].

- Le groupe Alzheimer [MA] est constitué de 20 patients issus de la consultation mémoire du Centre hospitalier du val d'Ariège (Foix), ayant une probable maladie d'Alzheimer débutante [MMSE  $\geq$  à 22/30, (21/30 pour les sujets d'âge  $\geq$  à 80 ans et de NSC  $\leq$  au Certificat d'Etudes)] [30].



- Le groupe ayant un Trouble Léger de la Cognition [TLC] est constitué de 20 patients issus de la même consultation, ayant un déclin cognitif léger [31], avec des performances, au test de rappel libre – indicé, de type prodromale ( $\leq 17/48$ , et/ou  $40/48$ ) [32], mais toujours supérieures à -2 écarts-types de celles de l'échantillon de référence ( $\geq 15/48$  et/ou  $35/48$ ), et/ou des performances pathologiques en mémoire de reconnaissance visuelle [Delayed Match to Sample (DMS-48, set 1 et/ou set 2)], attestant d'une probable atteinte pré hippocampique [33].
- Le groupe Contrôle [CT] est constitué de 20 sujets au MMSE normatif pour l'âge et le niveau socio-culturel [29].

#### **Les critères d'inclusion ont été les suivants :**

- Sujet de 60 ans et plus, résidant en son domicile privé et sachant au moins lire, écrire et compter.

#### **Les critères d'exclusion ont été les suivants :**

- Pathologie(s) neuropsychiatrique(s) (dont addictions, arriération, etc.), autre(s) que MA ou TLC amnésique et/ou multi domaines.
- Pathologie(s) somatique(s) évolutive(s) en cours, à pronostic vital à brève échéance, type néoplasie, etc. (dossier médical, entretien).
- Pathologie(s) médicale(s) susceptible(s) d'induire des troubles cognitifs, telle une insuffisance majeure sur le plan cardiaque, respiratoire ou rénal, une apnée du sommeil, une dysthyroïdie non équilibrée, etc.
- Dépression non traitée en cours (diagnostic médical, critères DSM IV-TR).

## Outils d'évaluation ; la comparaison a concerné :

- La cognition globale, évaluée par le Mini Mental State Examination (MMSE) [34].
- L'apathie, évaluée par la Lille Apathy Rating Scale (LARS) [35], appréhendant l'apathie sous quatre dimensions (cognitive, comportementale, émotionnelle et métacognitive), et sous quatre degrés de sévérité (non apathique, tendance à l'apathie, apathie modérée et apathie sévère).
- La prise de décision, évaluée par :

L'Iowa Gambling Task (sous ambiguïté) [5] : Cette épreuve informatisée se présente comme un jeu de cartes virtuel où le participant est invité à maximiser un capital initial de 2000\$ en choisissant une carte à la fois parmi quatre tas dénommés A B C D, sur une durée indéterminée. Il est informé que chaque sélection apporte une récompense, mais parfois suivie d'une pénalité, qu'il peut changer de tas à sa guise, et que certains tas s'avèrent plus désavantageux que d'autres. Une barre verte sur l'écran lui indique les gains cumulés, et une barre rouge les dettes cumulées. En fait, au cours des 100 sélections requises par l'ordinateur, le sujet devra apprendre que les tas A et B sont désavantageux (pertes supérieures aux gains, bien que ces derniers soient importants), alors que les tas C et D sont avantageux (pertes inférieures aux gains, malgré des récompenses plus faibles que dans les tas A et B).

Les résultats s'expriment par le solde final (IGT gain), ainsi que par le nombre de choix désavantageux soustrait au nombre de choix avantageux par blocs de 20 essais : soit cinq fois  $(C + D) - (A + B) = \text{IGT net}$ . Cette dernière variable peut elle-même être scindée en deux pour n'extraire que les trois derniers blocs (IGT net 3-5), plus volontiers supposés sous risque, en raison de l'émergence d'un savoir explicite de la situation ambiguë [3, 4].

La Game of Dice Task (sous risque) [10] : Il s'agit d'une tâche informatisée où le participant est invité à maximiser un apport initial de 1000 € en jetant un dé à 18 reprises, et en effectuant

avant chaque jet un pari sur son issue. Il peut parier selon les modalités suivantes : 6 paris à 1 chiffre pour 1000 € de gains/pertes {1}{2}{3}{4}{5}{6}, 3 paris à 2 chiffres combinés pour 500 € de gains/pertes {1,2}{3,4}{5,6}, 2 paris à 3 chiffres combinés pour 200 € de gains/pertes {1,2,3}{4,5,6}, et 3 paris à 4 chiffres combinés pour 100 € de gains/pertes {1,2,3,4}{2,3,4,5}{3,4,5,6}. Les paris à un et deux chiffres sont définis comme risqués car inférieurs à une probabilité de 50% de chances de gain et ceux à 3 et 4 chiffres, comme prudents, pour les raisons opposées.

Les résultats s'expriment par le solde final (GDT gain), et par le nombre de choix risqués soustrait au nombre de choix prudents : combinaisons de chiffres  $(4 + 3) - (2 + 1) = \text{GDT net}$ .

### **Analyse statistique :**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS version 19). Les données démographiques et neuropsychologiques ont été analysées à l'aide du test T de Student. Les variables démographiques différenciant significativement les groupes ont été utilisées comme co-variables. Les données de l'IGT ont été analysées en utilisant des mesures répétées d'analyse de variance multifactorielle MANOVA où les blocs d'essais (1 à 5), ont été inclus comme variables intra-sujets et les groupes (CT, TLC, MA) comme variables inter-sujets. L'indépendance entre deux variables catégorielles a été testée à l'aide du Khi-Deux de Pearson. L'effet d'une variable sur une autre a été testé par analyse de régression logistique où la variable indépendante a été analysée de façon continue, ou coupée à un score seuil (médiane ou score nul), et où la variable dépendante a été analysée coupée à un score seuil (médiane ou score nul).

## RESULTATS :

### Caractéristiques démographiques et neuropsychologiques des trois groupes :

Il existe un effet de groupe pour l'âge [ $F = 10,23$ ,  $P = 0,0001$ ], pour le niveau socio-culturel (NSC) [ $F = 4,13$ ,  $P = 0,021$ ], ainsi que pour le MMSE (ajusté par le NSC) [ $F = 20,458$ ,  $P = 0,0001$ ].

- Age : les sujets du groupe Contrôle sont comparables aux patients du groupe TLC ( $P = 0,205$ ), mais significativement plus jeunes que les patients du groupe Alzheimer ( $P = 0,0001$ ). Les patients du groupe TLC sont significativement plus jeunes que ceux du groupe Alzheimer ( $P = 0,035$ ). **Age : [(CT = TLC) < MA].**
- Niveau socio-culturel : les sujets contrôles sont de plus haut niveau culturel que les patients des groupes TLC et Alzheimer ( $P = 0,001$  pour chaque comparaison), alors que les patients des groupes TLC et Alzheimer sont comparables ( $P = 1$ ). **NSC : [CT > (TLC = MA)].**
- MMSE : les groupes Contrôle et TLC sont comparables ( $P = 0,08$ ), et tous deux supérieurs au groupe Alzheimer ( $P = 0,0001$  pour chaque comparaison) dès lors que le NSC est entré dans l'équation. **MMSE : [(CT = TLC) > MA].**

L'âge corrélant avec les performances à la GDT net et gain (respectivement,  $r = -0,276$ ,  $P = 0,03$  et  $r = -0,308$ ,  $P = 0,017$ ), nous avons utilisé une ANCOVA (co-variables = âge et niveau socio-culturel) pour l'analyse de l'effet de groupe sur les scores en décision sous risque.

### Performances décisionnelles des trois groupes :

*Décision sous risque (voir graphiques 1):*

Les résultats montrent qu'il existe un effet de groupe exclusivement sur la GDT net, dès lors que l'âge et le niveau socio-culturel sont traités en co-variables [ $F = 3,38$ ,  $P = 0,041$ ]. Le

groupe Contrôle est supérieur aux groupes TLC et Alzheimer (respectivement  $P = 0,016$  et  $P = 0,046$ ), mais le groupe TLC ne se différencie pas de celui Alzheimer ( $P = 0,76$ ). **GDT net : [CT > (TLC = MA)]**.

*Décision sous ambiguïté (voir graphiques 2) :*

**IGT net :** il existe une interaction entre blocs d'essais et groupes [ $F = 2,42$ ,  $P = 0,025$ ], de même qu'il existe un effet de bloc [ $F = 3,025$ ,  $P = 0,028$ ]. En revanche, il n'existe pas d'effet de groupe sur les blocs 1 à 5 [ $F = 2,42$ ,  $P = 0,098$ ], en raison de la proximité des scores de chacun des trois groupes aux deux premiers blocs. Nous présentons donc les performances de chacun des trois groupes pour l'IGT net 3-5.

Il existe un effet de groupe pour les trois derniers blocs de l'IGT [ $F = 3,342$ ,  $P = 0,042$ ]. Le groupe Contrôle est supérieur aux groupes TLC et Alzheimer (respectivement  $P = 0,048$  et  $P = 0,043$ ), ces deux derniers groupes étant comparables ( $P = 0,84$ ). **IGT net 3-5 : [CT > (TLC = MA)]**.

**IGT gain :** Les résultats montrent qu'il existe un effet de groupe sur l'IGT gain [ $F = 6,836$ ,  $P = 0,002$ ]. Le groupe Contrôle est supérieur aux groupes TLC et Alzheimer (respectivement  $P = 0,003$  et  $P = 0,014$ ), et le groupe TLC ne diffère pas de celui Alzheimer ( $P = 1$ ). **IGT gain : [CT > (TLC = MA)]**.

*Effet de l'atteinte neurocognitive sur la prise de décision :*

Les groupes TLC et MA se comportant de la même façon à l'IGT net 3-5 et à la GDT net [CT > (TLC = MA)], nous les regroupons ensemble. L'analyse de régression logistique montre que le fait d'être porteur d'une de ces deux entités multiplie le risque d'être mauvais décideur (net score < 0) par 6 à la GDT net [ $OR = 6$ ,  $P = 0,006$ ], par 3,5 à l'IGT net [ $OR = 3,538$ ,  $P = 0,038$ ], et par 4,28 pour les deux épreuves combinées [ $OR = 4,286$ ,  $P = 0,023$ ], (comparaison des participants échouant aux deux épreuves versus ceux réussissant aux deux). Ces effets

sont maintenus si le niveau socio-culturel et l'âge sont entrés dans l'équation : GDT net score  $< 0$  : [OR = 5,08,  $P = 0,033$ ], IGT net score  $< 0$  : [OR = 4,25,  $P = 0,042$ ], GDT + IGT nets scores  $< 0$  : [OR = 5,09,  $P = 0,029$ ].

### **Apathie évaluée par la LARS :**

#### *Validation de la LARS dans la maladie d'Alzheimer et le Trouble Léger de la Cognition :*

La LARS n'ayant pas de validation auprès des patients ayant une MA ou un TLC, nous avons donc calculé un coefficient  $\alpha$  de Cronbach qui s'avère égal à 0,771, mesure jugée comme acceptable concernant la consistance interne de l'échelle auprès d'une telle population [36].

#### *Répartition des trois groupes à la LARS :*

Le graphique 3 montre que la répartition des groupes en fonction de la présence ou non d'apathie (tous degrés de sévérité confondus) est indépendante du hasard au seuil  $P = 0,0001$  (Khi Deux de Pearson = 18,594 pour 2 degrés de liberté). Seuls 5% des sujets contrôles sont apathiques, alors que 60% des patients de chacun des groupes cliniques le sont.

#### *Effet de l'atteinte neurocognitive sur l'apathie à la LARS :*

Les groupes TLC et MA se répartissant de façon semblable à la LARS, nous les regroupons ensemble pour réaliser une analyse de régression logistique quant à l'effet de l'atteinte neurocognitive sur l'apathie à la LARS. Celle-ci montre que le risque d'être apathique (tous degrés de sévérité confondus) à la LARS est multiplié par 28,5 dès lors que l'on est porteur d'un TLC ou d'une MA débutante [OR = 28,5,  $P = 0,002$ ].

### **Effet de l'apathie sur les performances décisionnelles :**

L'analyse de régression logistique (voir tableau 1), montre qu'il n'existe pas d'effet de l'apathie globale (non apathique versus tendance apathie et plus à la LARS), et de la LARS totale (en continu) sur la GDT net score (GDT net  $< 0$ ) [respectivement : OR = 2,154,  $P =$

0,174 ; OR = 1,058,  $P = 0,142$ ], ainsi que sur l'IGT net score (IGT net < 0) [respectivement : OR = 1,659,  $P = 0,364$  ; OR = 1,058,  $P = 1,44$ ].

En revanche, la sous-échelle « **Curiosité intellectuelle** » (composante cognitive de l'apathie à la LARS) multiplie le risque d'être mauvais décideur à la GDT (net score < 0) par 1,7 : [OR = 1,73,  $P = 0,05$ ]. De même, la sous-échelle « **Activités et prise d'initiative** » (composante comportementale de l'apathie à la LARS), multiplie le risque d'être mauvais décideur à l'IGT net 1-5 (net score < 0) par 1,5 [OR = 1,57,  $P = 0,05$ ]. Ce risque est multiplié par 1,9 si l'on ne prend en considération que les 3 derniers blocs de l'IGT net [OR = 1,962,  $P = 0,011$ ].

## **DISCUSSION – CONCLUSION :**

Les groupes TLC et Contrôle sont comparables par l'âge, et tous deux plus jeunes que le groupe Alzheimer, confortant ainsi les données connues entre âge et risque de démence [37]. La prise de décision sous risque comme sous ambiguïté apparaît altérée dans le TLC et la MA débutante. Les groupes TLC et Alzheimer ne se différencient pas entre eux, et ce dans aucune des modalités décisionnelles. L'analyse de régression logistique montre alors qu'il existe un risque multiplié par 6 et par 3,5 d'être mauvais décideur (net score < 0) respectivement à la GDT et à l'IGT, dès lors que l'on est porteur d'une de ces entités cliniques. En concordance avec notre première hypothèse, et à l'image des études antérieures sur la prise de décision dans ces deux entités [26, 27, 28], il existe bien un effet de l'atteinte neurocognitive sur la performance décisionnelle sous ses deux modalités, effet comparable dans chacun des deux groupes cliniques.

Après validation de la consistance interne de la LARS dans la MA et le TLC, nous constatons le même taux de patients apathiques dans chacun des deux groupes cliniques. De fait, le risque d'être apathique à la LARS (tous degrés de sévérité confondus) est multiplié par 28,5 dès lors que le sujet est porteur d'un TLC ou d'une MA débutante. Par ailleurs, nos résultats

tendent à montrer que l'apathie est quasiment un signe pathognomonique d'une atteinte neurocognitive, de type TLC ou MA débutante, dans la mesure où elle ne concerne que 5% des sujets contrôles, versus 60% des patients de chacun des deux groupes cliniques. Ceci confirme donc notre seconde hypothèse prédisant un effet de l'atteinte neurocognitive sur l'apathie. Ainsi, déficience décisionnelle et apathie sont comparables entre TLC et MA, rendant compte de l'installation très précoce de ces deux types d'altérations.

Nous ne constatons pas d'effet de l'apathie globale (score global à la LARS ou LARS totale en continu) sur les performances décisionnelles, quelle que soit la modalité. En revanche, la composante cognitive de l'apathie à la LARS multiplie par 1,7 le risque d'être mauvais décideur à la GDT. La composante comportementale multiplie par 1,5 ce même risque à l'IGT, et ce risque est multiplié par 1,9 dès lors que seuls les trois derniers blocs de l'IGT sont pris en compte (IGT net 3-5). Notre troisième hypothèse qui pronostiquait une déficience décisionnelle à hauteur de l'apathie n'est pas clairement vérifiée, mais il existe un effet des différentes facettes de l'apathie sur chacune des modalités décisionnelles.

#### *Point de vue neuro-anatomique :*

Ces résultats, rendant compte de la sensibilité de l'IGT au versant comportemental de l'apathie (prise d'initiative), et de la GDT au versant cognitif de l'apathie (curiosité intellectuelle), apparaissent à minima compatibles avec les soubassements neuronaux de chacune des modalités décisionnelles. En effet, les corrélats exécutifs cognitifs de la prise de décision sous risque et ses liens avec la voie fronto-striatale cognitive au cours du vieillissement usuel comme pathologique ont déjà été soulignés [14, 28]. Ainsi, et bien qu'il ne faille pas méconnaître le rôle des renforcements, la performance décisionnelle dans cette modalité pourrait relever de cette seule voie, [3], qui s'avère aussi être le support neuro-anatomique de l'apathie cognitive ou « inertie cognitive » dans le modèle comportemental de l'apathie proposé par Levy et Dubois [21].



La sensibilité de l'IGT au versant comportemental de l'apathie demande à être discutée, dans la mesure où ses corrélats neuropsychologiques sont essentiellement d'ordre émotionnel. C'est néanmoins la nature de ces corrélats qui a permis de conforter le rôle prépondérant des renforcements dans cette modalité, soutenu par le système de récompense. Aussi, l'hypothèse que nous pouvons formuler est que la sous-échelle « prise d'initiative » (composante comportementale de la LARS) est plus particulièrement liée aux renforcements. Ceci peut être notamment conforté par le modèle proposé par Levy et Dubois supposant une composante auto-activative de l'apathie, supportée par la voie fronto-striatale cingulaire antérieure (dite motivationnelle), principal substrat neuro-anatomique des comportements spontanés [21].

Ainsi, ces résultats pourraient être entendus comme le fait que l'IGT sollicite beaucoup plus la voie fronto-striatale cingulaire antérieure (aussi appelée « voie motivationnelle »), alors que la GDT sollicite plus celle dorso-latérale (cognitive) [3, 4].

*Point de vue théorique (processus décisionnels) :*

Du point de vue de la modélisation de la prise de décision, nous pouvons confronter ces résultats à une récente synthèse de l'ensemble des modèles de prise de décision proposée par Gleichgerrcht et al [38]. Cette synthèse se découpe sous la forme de trois étapes :

- La première correspond à l'encodage de l'option. C'est à ce niveau qu'il y a identification des différentes options et attribution d'une valeur espérée à chacune d'entre-elles. Les caractéristiques des options et les chances de réussite qui y sont liées (modalité décisionnelle) sont centrales en cette étape.
- La seconde étape est caractérisée par l'expression d'une préférence et d'une action à initier jusqu'à son terme. Cette étape est particulièrement assujettie aux fonctions exécutives.

- Enfin, la dernière étape concerne l'évaluation des conséquences de son choix par comparaison entre valeur espérée et valeur obtenue de l'option choisie. Cette dernière valeur sera ensuite apprise et intégrée au cas où une situation similaire se représenterait. Cette étape serait aussi particulièrement liée à certains sentiments comme le regret, la déception ou la surprise, mais encore au système de récompense.

Aussi pouvons-nous comprendre la sensibilité et les corrélats de chaque modalité ainsi. En décision sous risque, la première étape est notamment conditionnée à l'estimation quasi probabiliste d'un risque d'où la sensibilité cognitive de la GDT et ses corrélats exécutifs. En décision sous ambiguïté, la première étape d'encodage de l'option est soumise aux contingences de la dernière quant à l'évaluation des conséquences de ses choix, où certains sentiments et la sensibilité à la récompense vont jouer un rôle important dans l'apprentissage et l'intégration de la valeur de l'option choisie. Ceci peut donc expliquer la sensibilité comportementale (système d'auto activation) de l'IGT et ses corrélats motivo-émotionnels.

Ainsi, nous pouvons supposer que chaque modalité donne une coloration particulière à la prise de décision, de par les corrélats neuropsychologiques qu'elle fait notamment intervenir lors du processus d'encodage de l'option.

#### *Point de vue clinique :*

Pour autant, ces considérations anatomo-fonctionnelles et théoriques laissent en suspens certaines questions cliniques concernant particulièrement la décision sous ambiguïté dans la MA et le TLC. La relation entre prise d'initiative et prise de décision sous ambiguïté peut être entendue de différentes façons, dans la mesure où elle pose au premier plan la question de leurs liens de causalité. Ainsi, une moindre capacité décisionnelle génèrerait-elle une moindre prise d'initiative dans la vie quotidienne ou bien l'inverse ? Ou encore, une moindre

sensibilité aux renforcements occasionnerait-elle conjointement une moindre prise d'initiative et une moindre capacité à décider sous l'effet direct des renforcements ?

De futures recherches, utilisant d'autres épreuves de sensibilité aux renforcements, ainsi que des évaluations relatives à l'apathie et à l'autonomie du sujet dans la vie quotidienne (autonomie depuis la prise d'initiative jusqu'à la réalisation de l'action par exemple) pourraient être à même de tester différentes hypothèses relatives aux liens entre prise d'initiative et prise de décision sous ambiguïté.

## REFERENCES :

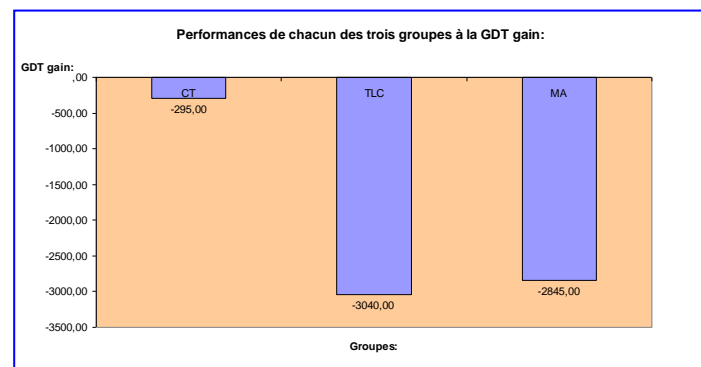
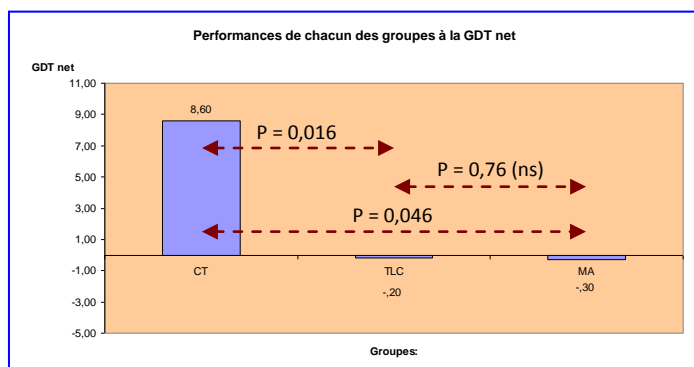
1. Denburg NL, Cole C, Hernandez M, Yamada T, Tranel D, Bechara A, et al. The orbitofrontal cortex, real-world decision-making, and normal aging. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1121: 480-98
2. Jacus JP, Bayard S, Raffard S, Bonnoron S, Gély-Nargeot MC. Prise de décision dans le vieillissement normal et pathologique. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012; 10 (4): 437-44.
3. Brand M, Labudda K, Markowitsch HJ. Neuropsychological correlates of decision making in ambiguous and risky situations. *Neural Netw* 2006; 19: 1266-76.
4. Brand M, Recknor EC, Grabenhorst F, Bechara A. Decision under ambiguity and decision under risk: correlations with executive functions and comparisons of two different gambling tasks with implicit and explicit rules. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 86-99.
5. Bechara A, Anderson SW, Damasio AR, Damasio H. Insensitivity to future consequences following damage to the human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50: 7-15.
6. Bechara A, Damasio H, Damasio AR, Lee GP. Different Contributions of the Human Amygdala and Ventromedial Prefrontal Cortex to Decision-Making. *J Neurosci* 1999; 19: 5473-81.
7. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW. Dissociation of Working Memory from Decision-Making within the Human Prefrontal Cortex. *J Neurosci* 1998; 18(1): 428-37.
8. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 2000; 123 (pt 11): 2189-202.
9. Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-71.

10. Brand M, Fujiwara E, Borsutzky S, Kalbe E, Kessler J. Decision-Making Deficits of Korsakoff Patients in a New Gambling Task With Explicit Rules: Associations With Executive Functions. *Neuropsychology* 2005; 19: 267-77.
11. Denburg NL, Tranel D, Bechara A. The ability to decide advantageously declines prematurely in some normal older persons. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1099-106.
12. Denburg NL, Recknor EC, Bechara A, Tranel D. Psychophysiological anticipation of positive outcomes promotes advantageous decision-making in normal older persons. *Int J Psychophysiol* 2006; 61: 19-25.
13. Fein G, Mc Gillivray S, Finn P. Older Adults Make Less Advantageous Decisions than Younger Adults: Cognitive and Psychological Correlates. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13: 480-9.
14. Zamarian L, Sinz H, Bonnatti E, Gamboz N, Delazer M. Normal aging affects decisions under ambiguity, but not decisions under risk. *Neuropsychology* 2008; 22: 645-57.
15. Hazif-Thomas C, Thomas P. Démotivation et troubles conatifs chez le sujet âgé dépendant. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004 ; 2(2) : 93-105.
16. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 22-30.
17. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry* 1991; 3: 243-54.
18. Dujardin K. Apathie et pathologies neuro-dégénératives: physiopathologie, évaluation diagnostique et traitement. *Rev Neurol* 2007; 163(5): 513-21.
19. Derouesné C. Le concept d'apathie : intérêts et limites. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004; 2(1): 19-28.
20. Derouesné C, Lacomblez L, Fiori N, Gély-Nargeot MC, Bungener C. L'apathie dans la démence fronto-temporale et la maladie d'Alzheimer : existe-t-il des profils distincts ? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012; 10 (1): 107-15.
21. Levy R, Dubois B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex-Basal Ganglia Circuits. *Cereb Cortex* 2006; 16: 916-28.
22. Benoit M, Staccini P, Brocker P, Benhamidat T, Bertogliati C, Lechowski L, et al. Symptômes comportementaux et psychologiques dans la maladie d'Alzheimer : résultats de l'étude REAL.FR. *Rev Med Interne* 2003; 24: 319-24.
23. 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(3): S139.
24. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJH, Pankratz VS, et al. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in mild cognitive impairment and Normal Cognitive Aging. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(10): 1193-8.

25. Sobow T, Magierski R, Flirski M, Wojtera M, Kloszewska I. Apathy but no other affective symptoms is predicting conversion to dementia in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* 2010; 6(4): S355.
26. Delazer M, Sinz H, Zamarian L, Benke T. Decision-making with explicit and stable rules in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2007; 45: 1632-41.
27. Sinz H, Zamarian L, Benke T, Wenning GK, Delazer M. Impact of ambiguity and risk on decision making in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008; 46(7): 2043-55.
28. Zamarian L, Weiss EM, Delazer M. The Impact of Mild Cognitive Impairment on Decision Making in Two Gambling Tasks. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2011; 66: 23-31.
29. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. Etalonnage français du MMS version GRECO. *Revue de Neuropsychologie* 2003; 13(2): 209-36.
30. Hugonot-Diener L. Le Mini Mental Status Examination ou MMSE version consensuelle GRECO. *La Revue de Gériatrie* 2007; 32(3): 225-9.
31. Petersen RC. Mild cognitive Impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256: 183-94.
32. Sarazin M, Berr C, de Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology* 2007; 69: 1859-67.
33. Barbeau E, Tramon E, Joubert S, Mancini J, Ceccaldi M, Poncet M. Evaluation de la mémoire de reconnaissance visuelle: normalisation d'une nouvelle épreuve en choix forcé (DMS 48) et utilité en neuropsychologie clinique. In Van Der Linden M, GRENEM, Eds, *L'évaluation des troubles de la mémoire*. Marseille: Solal, 2004: 85-101.
34. Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR. Mini Mental State, a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
35. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Denève C, Destée A, Defebvre L. The Lille Apathy Rating Scale (LARS), a new instrument for detecting and quantify apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(5): 579-84.
36. Howell DC. *Méthodes statistiques en sciences humaines*. Paris: De Boeck, 1998.
37. Ankri J. Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. *Gérontologie et Société* 2009; 128-129: 129-41.
38. Gleichgerricht E, Ibanez A, Roca M, Torralva T, Manes F. Decision-making cognition in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 611-23.

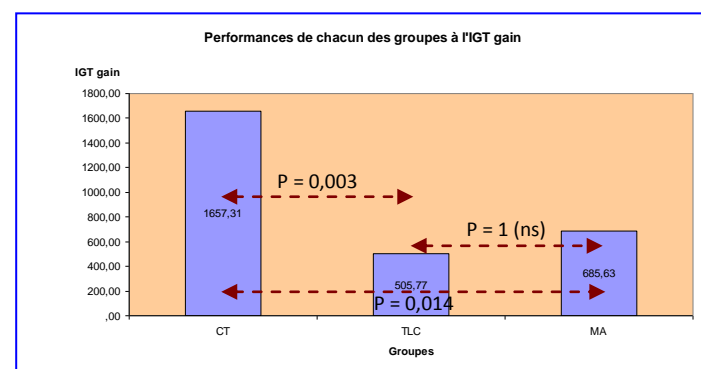
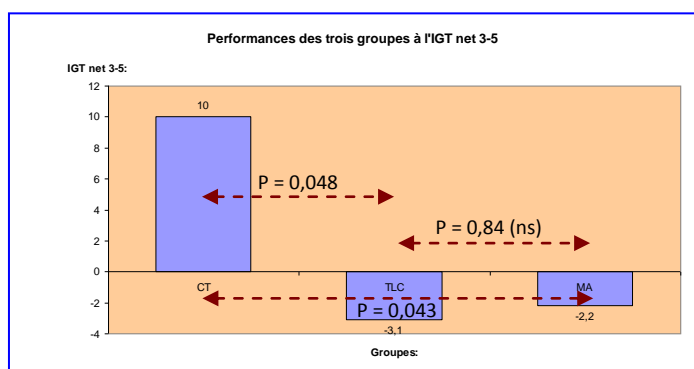
### Graphiques 1 : Performances de chacun des groupes en décision sous risque (GDT net et gain)

Graphics 1 : Decision-making under risk (net score and net win) performances of the groups :



### Graphiques 2 : Performances des trois groupes en décision sous ambiguïté (IGT net et gain) :

Graphics 2 : Decision-making under ambiguity (net score and net win) performances of the groups :



### Graphique 3 : Répartition des groupes suivant la présence ou non d'apathie à la LARS :

Graphic 3 : Repartition of the tree groups in function of apathy to LARS :

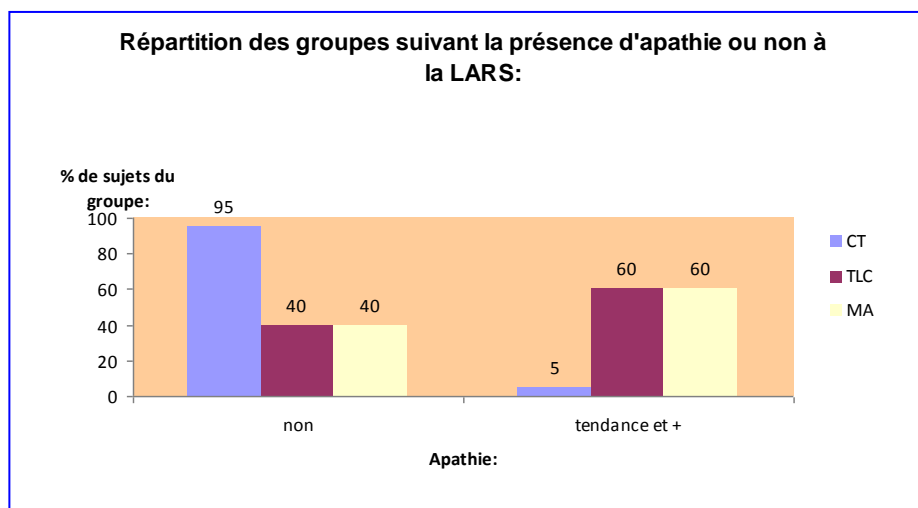


Tableau 1 : Effet de l'apathie à la LARS sur les performances à la GDT et l'IGT net score :

Table 1 : Effect of apathy on GDT and IGT's net scores :

| Décision GDT →<br>Apathie (LARS) ↓ | GDT net score < 0 | GDT net score > 0 | P           | OR          | IC (95%)    |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|
| LARS non apathie Vs tend et +      | 48%               | 30%               | 0,174       | 2,154       | 0,71 – 6,51 |
| <b>LARS total</b>                  | 20,36 (± 6,17)    | -23,33 (± 8,19)   | 0,142       | 1,058       | 0,66 – 1,14 |
| <b>LARS cognitif</b>               | -1,64 (± 0,98)    | -2,19 (± 1,02)    | <b>0,05</b> | <b>1,73</b> | 0,99 – 3,04 |
| <b>LARS émotion</b>                | -2,82 (± 1,34)    | -3,1 (± 1,24)     | 0,42        | 1,19        | 0,77 – 1,83 |
| <b>LARS comportement</b>           | -2,38 (± 1,48)    | -2,78 (± 1,29)    | 0,29        | 1,24        | 0,83 – 1,85 |
| <b>LARS métacog.</b>               | -2,52 (± 1,22)    | -2,66 (± 1,21)    | 0,65        | 1,107       | 0,71 – 1,72 |
| Décision IGT →<br>Apathie (LARS) ↓ | IGT net score < 0 | IGT net score > 0 | P           | OR          | IC (95%)    |
| LARS non apathie Vs tend et +      | 48,3%             | 36%               | 0,364       | 1,659       | 0,55 – 4,95 |
| <b>LARS total</b>                  | -20,31 (± 7,55)   | -23,32 (± 7,24)   | 1,44        | 1,058       | 0,98 – 1,14 |
| <b>LARS cognitif</b>               | -1,71 (± 1)       | -2,14 (± 1,1)     | 1,46        | 1,48        | 0,87 – 2,53 |
| <b>LARS émotion</b>                | -2,81 (± 1,59)    | -3,08 (± 0,86)    | 0,451       | 1,186       | 0,76 – 1,84 |
| <b>LARS comportement</b>           | -2,16 (± 1,64)    | -2,98 (± 1,07)    | <b>0,05</b> | <b>1,57</b> | 1 – 2,4     |
| <b>LARS métacog.</b>               | -2,68 (± 1,19)    | -2,56 (± 1,22)    | 0,69        | 0,913       | 0,58 – 1,43 |