

Université de Montréal

**Caractérisation neuropsychologique de l'atrophie corticale postérieure dans le stade
débutant**

Par

Simon Reeves

Département de psychologie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de maîtrise en psychologie (M.Sc.)

août 2016

© Simon Reeves, 2016

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Caractérisation neuropsychologique de l'atrophie corticale postérieure dans le stade débutant

Présenté par :

Simon Reeves

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Simona Brambati, membre du jury

Pierre Jolicoeur, membre du jury

Sven Joubert, directeur de recherche

Résumé

L'atrophie corticale postérieure (ACP) est un syndrome clinique assez rare d'apparition insidieuse et d'évolution progressive amenant des difficultés visuelles complexes, associées à une atrophie prédominant dans les régions corticales postérieures, en dépit d'une relative préservation des autres sphères de la cognition. Cependant, cette forme atypique de démence demeure encore mal caractérisée en début d'évolution. L'objectif principal de ce projet est de mieux caractériser sur le plan neuropsychologique l'ACP en début d'évolution. Une étude de cas neuropsychologique approfondie a été réalisée chez un patient de 63 ans atteint d'une ACP débutante (M.T.) présentant initialement des plaintes au niveau de la perception visuelle. Une batterie exhaustive de tests neuropsychologiques a été administrée afin d'évaluer l'ensemble des fonctions cognitives. Une évaluation fonctionnelle en ergothérapie a également été réalisée afin d'évaluer l'ampleur des difficultés dans les activités de la vie quotidienne, ainsi qu'une IRM anatomique haute résolution (3 Teslas). Les résultats de l'évaluation neuropsychologique ont mis en évidence des difficultés relativement sélectives à traiter de l'information visuelle spatiale tridimensionnelle, suggérant sur le plan clinique une atteinte de la voie dorsale. Les résultats de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont mis en évidence une atrophie prédominant dans la région pariétale, surtout dans l'hémisphère droit, corroborant ainsi les atteintes sur le plan neuropsychologique. Cette étude dans son ensemble contribue à mieux documenter la nature des atteintes cognitives, fonctionnelles et cérébrales dans un syndrome progressif rare.

Mots clés : atrophie corticale postérieure, maladie d'Alzheimer, étude de cas unique, neuropsychologie, neuroimagerie, traitement visuospatial, traitement visuoperceptif

Abstract

Posterior cortical atrophy (PCA) is an insidious, rare and progressive clinic syndrome which causes complex visual difficulties, associated with atrophy predominating in posterior cortical areas, despite a relative preservation in other cognitive domains. This unusual type of dementia has been poorly characterized in the very early stage of the disease from a neuropsychological standpoint. The main goal of this project is to better characterize PCA from a neuropsychological and functional perspective in the very early stage of the disease, through a very detailed single case study of a 63 years old patient who presented with slowly progressive difficulties in visual perception. A detailed neuropsychological assessment of patient M.T. was carried out in order to assess his abilities in different cognitive domains. A functional evaluation of his activities of daily living was also carried out. The results of the neuropsychological assessment revealed specific difficulties in processing three-dimensional, visuospatial information, suggesting lesions to the occipitoparietal pathway (dorsal stream). M.T. carried out a high-resolution 3T anatomical MRI, which revealed bi-parietal atrophy, predominating in the right hemisphere. This study helps better documenting the nature of neuropsychological, functional, and neuroanatomical deficits in the very early stage of PCA.

Keywords: Posterior cortical atrophy, Alzheimer disease, single case study, neuropsychology, neuroimaging, visuospatial processing, visuooperceptual processing

Table des matières

Chapitre I : Introduction.....	1
1.1.Problématique.....	2
1.2. Contexte théorique.....	3
1.3. Objectifs.....	15
Chapitre II : Article.....	17
3. Discussion.....	60
4. Conclusion.....	72
5. Références.....	74

Liste des tableaux

Tableau I: *Summary of M.T.'s general neuropsychological profile.....35*

Tableau II: *Summary of M.T.'s performance on visuoperceptual and visuospatial tests.....37*

Liste des figures

Figure 1. *MRI sagittal views (1A) and coronal views (1B) of M.T. 's brain.....48*

Liste des abréviations

ACP	Atrophie corticale postérieure
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MA	Maladie d'Alzheimer
TEP	Tomographie par émission de positons
DCL	Démence à corps de Lewy

Pour tous ceux qui ont passé leur vie dans le noir à gaspiller leurs talents.
Pour tous ceux qui se morfondent de leur ignorance après qu'on leur ait donné leur chance.
Pour tous ceux qui ne réaliseront jamais l'immensité du potentiel humain.

(Simon Reeves, 2009)

Remerciements

J'aimerais remercier tous ceux et celles qui ont participé de près ou de loin à ce projet de maîtrise. Tout spécialement,

Mon directeur de recherche Sven Joubert qui fut pour moi un mentor et un modèle de rigueur et de professionnalisme. Je te serai toujours reconnaissant de m'avoir donné ce privilège de travailler sous ta direction. Cette expérience m'a grandement outillé et m'a permis de développer une méthode de travail méticuleuse et calculée. Merci de ne pas avoir baissé les bras. C'est grâce à toi si les gens peuvent lire ce manuscrit aujourd'hui.

Toute l'équipe du laboratoire de Sven Joubert, j'ai eu beaucoup de plaisir à vous côtoyer pendant ces deux dernières années et je vous souhaite le meilleur dans tous vos projets d'avenir.

Mon collègue de bureau et post-doctorant Guillaume Valet qui restera toujours selon moi un des meilleurs orateurs et vulgarisateurs scientifique que j'ai eu la chance de connaître.

Nathalier Bier qui a conduit l'évaluation en ergothérapie et qui m'a été d'une grande aide pour faire un suivi au quotidien du patient évalué dans le cadre de ce projet.

Finalement, Je tiens particulièrement à remercier M.T. et sa conjointe pour leur participation et leur disponibilité.

Chapitre I : Introduction

1.1 Problématique

L'objectif général de ce mémoire est d'approfondir nos connaissances sur une forme rare de démence : l'atrophie corticale postérieure (ACP). Également connu sous le nom de syndrome de Benson (Benson, Davis, & Snyder, 1988), cette forme atypique de démence se caractérise par un âge de survenue précoce et par des difficultés qui prédominent dans la sphère visuelle et visuospatiale, avec une relative préservation des autres domaines de la cognition comme la mémoire, le langage et le jugement jusqu'à un stade avancé de la maladie (Shakespeare et al., 2015). Au quotidien, ces personnes éprouvent des difficultés à lire, à calculer, à s'orienter, à conduire et à identifier des objets. À un stade plus avancé de la maladie, ils peuvent agir comme des personnes non-voyantes en dépit d'une acuité visuelle préservée et d'une absence d'atteintes ophtalmologiques (Suárez-González, Henley, Walton, & Crutch, 2015). Bien que les symptômes dans ce syndrome soient aujourd'hui assez bien documentés dans les stades modéré à avancé de la maladie, leur caractérisation dans le stade débutant de la maladie demeure encore méconnue. En effet, les personnes touchées par cette maladie consultent souvent tardivement, ou leurs difficultés sont considérées à tort comme des problèmes visuels périphériques. Par conséquent, les objectifs spécifiques de ce projet seront 1) de documenter de manière approfondie les symptômes neuropsychologiques et fonctionnels inauguraux de l'ACP; 2) déterminer si les manifestations cliniques en début de maladie se traduisent par une atteinte sélective du traitement visuospatial, associée à des atteintes de la voie dorsale du cerveau (occipito-pariétale), contrastant avec une préservation du traitement visuo perceptif, reflétant l'intégrité de la voie visuelle ventrale (occipito-temporale); et 3) documenter les corrélats neuroanatomiques de ces déficits de nature visuelle en début de maladie en

employant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique. Le projet de recherche sera réalisé en employant une méthode couramment utilisée dans le domaine de la neuropsychologie clinique et de la neurologie comportementale : celle de l'étude de cas unique. En effet, l'étude de cas unique bien documentée peut fournir des informations capitales sur le mode de présentation clinique et la présentation des symptômes dans des syndromes neurodégénératifs rares (voir par exemple, Joubert et al., 2003). Afin de répondre à ces objectifs, une étude de cas approfondie en neuropsychologie et en neuroimagerie d'un patient de 63 ans présentant une ACP débutante a été réalisée.

1.2 Contexte théorique

L'ACP est un syndrome neurodégénératif rare, d'installation insidieuse et d'aggravation progressive, qui affecte principalement les fonctions visuelles de haut niveau, notamment les habiletés visuospatiales et visuo perceptives, habituellement associé à une préservation ou à une légère atteinte de la mémoire épisodique (Borruat, 2013; Crutch, Lehmann, Warren, & Rohrer, 2013; Migliaccio, Agosta, Toba, et al., 2012; Singh et al., 2015; Snowden et al., 2007). L'ACP est un syndrome où les éléments pathologiques les plus prononcés sont attribuables aux atteintes des régions cérébrales postérieures (Shames, Raz et Levin, 2015). On retrouve peu de données épidémiologiques dans la littérature sur l'ACP, ainsi sa prévalence et son incidence dans la population demeurent inconnues à ce jour. L'âge d'apparition de l'ACP se situe généralement dans la mi cinquantaine et le début de la soixantaine (Crutch, Lehmann, Schott, & Gil, 2012; Francio, Boesch, & Tunning, 2015; Suárez-González et al., 2015).

L'étiologie, quant à elle, demeure souvent incertaine jusqu'à l'examen post-mortem (Francio et al., 2015).

Le premier cas d'un patient présentant les anomalies cérébrales assimilables à une ACP fut rapporté par Arnold Pick en 1902 (Pick, 1902). Il documenta l'anatomie d'un cerveau post-mortem sur lequel il observa une atrophie de la région postérieure du cortex (Goldstein, Ivanov, & Silverman, 2011). En 1909, Rezső Balint décrit une condition corticale de fixation visuelle chez un patient avec des lésions bilatérales pariéto-occipitale, désormais connue sous le nom de syndrome de Balint. Ce syndrome se caractérise par une paralysie psychique du regard, une ataxie optique (manque de coordination entre les stimuli visuels et le mouvement des mains résultant dans l'incapacité d'atteindre ou de saisir des objets) et une simultagnosie (incapacité à synthétiser la globalité d'une scène visuelle en dépit d'une capacité à identifier ces éléments individuellement) (Francio et al., 2015; Goldstein et al., 2011; Shakespeare et al., 2015). Il fallut attendre 80 ans avant que le terme « atrophie corticale postérieure » soit introduit. Effectivement, Benson et al. (1988) caractérisèrent cette condition par l'observation de cinq patients présentant des déficits visuospatiaux associés à une dysfonction pariéto-occipitale, dans un contexte plus global de détérioration cognitive progressive, en l'absence de dysfonction motrice ou sensorielle. Il est important de mentionner que l'on retrouvait chez ces cinq patients les trois critères du syndrome de Balint décrit précédemment (Goldstein et al., 2011). De plus, selon Yong (2015) la dyslexie spatiale, qui se présente lorsque un patient présente des difficultés de lecture parce qu'il mélange les lignes d'un texte à cause de leur proximité spatiale, serait observable chez 80 à 95 % des patients ACP et se manifesterait par

des difficultés à suivre un texte continu sur une ligne de texte imprimée, à se perdre en passant d'une ligne à une autre dans un texte, à voir les mots dans le mauvais ordre ou perdre son point de mire sur une page.

En début d'évolution, les premières plaintes rapportées sont généralement des difficultés à lire, à écrire, à dessiner ou effectuer des calculs, des difficultés à percevoir les *patterns* et les textures, une difficulté marquée pour la conduite et le stationnement, des problèmes de mémoire à court terme, des difficultés dans la lecture d'une horloge analogique, des difficultés à identifier des objets, à marcher ou à s'orienter. Borruat (2013) indique aussi que les symptômes initiaux les plus fréquents dans l'ACP sont la vision floue et les éblouissements. Dans des stades plus avancés, certains patients peuvent avoir des épisodes d'hallucinations visuelles, d'achromatopsie et parfois même une condition de perte totale de vision au niveau fonctionnel. Le système d'acuité visuelle demeure intact, mais l'atrophie corticale au niveau postérieur et dans les aires visuelles primaires empêcherait l'analyse et l'intégration des informations visuelles.

Dans la littérature, on parle généralement de l'ACP comme d'une forme atypique de la maladie d'Alzheimer (MA) : ceci est probablement dû au fait que dans 80% des cas, la cause la plus fréquente de cette démence est une MA sous-jacente sur le plan neuropathologique (Borruat, 2013). Malgré une absence d'études épidémiologiques sur l'ACP, on estime que ce syndrome est responsable de 5 à 10% des formes précoces de maladie d'Alzheimer, aussi connues sous le nom de « *early-onset Alzheimer disease* » (EOAD)

(Suárez-González et al., 2015). Plus récemment, Beaufils et al. (2014) ont conclu que l'ACP représente désormais le phénotype atypique le plus commun de MA. Cela s'explique notamment par la présence anormale de dégénérescences neurofibrillaires et de plaques bêta-amyloïdes dans les cerveaux de patients ACP, caractéristiques typiques de la MA (Beaufils et al., 2014). De plus, la distribution amyloïde régionale dans la MA et l'ACP est très similaire (Beaufils et al., 2014).

La présentation clinique de l'ACP diffère néanmoins de celle de la MA sur le plan clinique, puisqu'on observe généralement une relative intégrité de la mémoire et du jugement jusqu'à un stade avancé de la maladie (Singh et al., 2015). De plus, Shakespeare et al. (2015) mettent l'emphase sur des difficultés prédominant dans le domaine visuel qui permettent de dissocier l'ACP de la MA. Dans cette dernière étude, 20 patients ACP, 17 patients DA et 22 sujets contrôles ont complété des tests de fixation, de saccades et de poursuite oculaire en mouvement par l'usage d'un système de captation des différents mouvements de la pupille. Les investigations des différentes tâches de poursuite oculaire ont révélé des mouvements anormaux des yeux chez 80% des patients ACP vs. seulement 17% pour les patients Alzheimer et seulement 5% pour les contrôles. La plus grande différence entre l'ACP et la MA retrouvée dans cette étude était dans la tâche des saccades. Les patients ACP faisaient significativement plus de petites saccades pour les cibles éloignées des participants. Les auteurs observèrent également une plus forte présence de « *sticky fixation* » chez les ACP que dans les autres sous-groupes et les différents temps de réponse pour rejoindre les cibles saccadées étaient significativement associés aux mesures d'épaisseur corticale des cortex

pariétal et occipital. Malgré cela, Il n'en demeure pas moins qu'à ce jour il n'existe toujours pas de consensus quant aux critères cliniques spécifiques de l'ACP. C'est pourquoi l'ACP est considérée par certains comme une forme de MA, ou par d'autres comme une autre entité nosologique distincte (Jallad, McWhorter, Siple, & Chui, 2015).

L'ACP peut être associée à une démence à corps de Lewy, une dégénérescence cortico-basale, une maladie de Creutzfeldt-Jakob, une dégénérescence lobaire fronto-temporale, une dégénérescence lobaire fronto-temporale avec mutation de la progranuline, ou encore à une gliose sous-corticale également appelée maladie de Neumann (Beh et al., 2015; Francio et al., 2015). Au fil des années de recherche sur l'ACP, les travaux ont permis d'affiner notre compréhension des critères cliniques de l'ACP : on peut y retrouver les critères du syndrome de Balint, une agnosie visuelle de l'objet (déficits dans la reconnaissance d'objets présentés visuellement), une agnosie visuelle de l'environnement, une prosopagnosie, une apraxie constructive, une dyslexie, des dysfonctions au niveau du langage et les éléments cliniques du syndrome de Gerstmann : agnosie digitale, acalculie (difficultés à effectuer des tâches mathématiques), dysgraphie (perte d'habileté à communiquer par l'écriture) et désorientation gauche-droite (Francio et al., 2015; Goldstein et al., 2011). Le tableau des critères cliniques de Benson et al. (1988) a été retravaillé par Mendez et al. (2002), puis par Tang-Wai et al. (2004) qui ont rajouté l'âge d'apparition précoce de la maladie, l'apparition insidieuse et la progression graduelle des atteintes, des plaintes visuelles avec des fonctions visuelles primaires intactes et dans certains cas des hallucinations (Beh et al., 2015). Plus récemment, le tableau clinique de l'ACP s'est complexifié pour inclure l'hémiagnosie (déficit

dans la sensibilité à une partie du champ visuel), des difficultés de l'équilibre, la désorientation corporelle, le syndrome de douleur chronique, des patterns moteurs dysfonctionnels (Crutch, Lehmann, Schott, & Gil, 2012; Migliaccio et al., 2009) et de poly-mini-myoclonus (présence de mouvements intermittents et irréguliers qui sont prédominants aux doigts lorsque le bras est tendu) (Singh et al., 2015; Wilkins, Hallett, & Erba, 1985).

Singh et al. (2015) ont conduit une des plus larges études prospectives à ce jour ciblant une cohorte de patients ayant un diagnostic d'ACP et ayant reçu un examen FDG-TEP et TEP. Ils ont recruté 25 patients ACP dans le but d'identifier les corrélats neuroanatomiques en FDG-TEP et en TEP-amyloïde et de mieux documenter les profils neuropsychologiques des patients ACP à différents stades de la maladie. Les analyses ont démontrés que les symptômes les plus fréquents chez les ACP sont la simultagnosie (92%), l'agraphie (68%), les poly-mini-myoclonus (64%) et les apraxies oculomotrices (56.5%). Il est important de souligner que tous les symptômes observés se retrouvaient autant chez les patients ACP avancés que débutants (n=25), à l'exception de l'ataxie optique qui n'était pas présente chez les patients ACP débutants (n=13). Ce dernier élément porte à croire que l'ataxie optique est une caractéristique plus tardive de l'ACP et que la présence d'ataxie optique en début d'évolution, considérée comme une caractéristique tardive de l'ACP, pourrait révéler une progression plus rapide de la maladie.

Par ailleurs, une dissociation caractérisant deux sous-types d'ACP a été rapportée : Un profil d'ACP dont les atteintes prédominent sur le plan visuospatial, versus une forme d'ACP

à priori moins bien connue dont les atteintes prédominent sur le plan visuoperceptif. Le sous-type prédominant sur le plan visuospatial reflèterait des atteintes de la voie anatomique dorsale, tandis que le sous-type prédominant sur le versant visuoperceptif reflèterait des atteintes de la voie visuelle ventrale (Mishkin & Ungerleider, 1982). Une atteinte de la voie visuelle ventrale (une perturbation des régions et connexions occipito-temporales) affecte le traitement visuel perceptif et peut provoquer une agnosie visuelle de type aperceptive, une agnosie topographique, une prosopagnosie (difficultés dans la reconnaissance des visages) et une alexie (difficultés dans la compréhension de mots écrits). Une atteinte de la voie dorsale (une atteinte des régions pariétales et occipito-pariétales) causerait plutôt des problèmes visuospatiaux, une agraphie et une dyspraxie (Crutch, Lehmann, et al., 2013; Francio et al., 2015; Goldstein et al., 2011; Mcmonagle, Deering, Berliner, & Kertesz, 2006; Migliaccio, Agosta, Scola, et al., 2012; Shames, Raz, & Levin, 2015; Sitek et al., 2013). Selon le modèle de Goodale et Milner (1992), la voie ventrale et la voie dorsale peuvent analyser de l'information à propos des objets et de leur localisation respective dans l'environnement. Par contre, chaque voie élabore cette information de façon différente : la voie ventrale achemine les informations perceptuelles pour permettre la création de représentations à long terme nécessaires à l'identification et à la reconnaissance d'objets, de personnes et de lieux, tandis que la voie dorsale prend en charge les informations des objets et de leur localisation dans un contexte temporel, ce qui permet le contrôle visuel des actions. À la lumière de ces observations cliniques, la forme visuoperceptive d'ACP se caractériserait surtout par une difficulté dans le processus et la reconnaissance des stimuli visuels de l'environnement (objets, visages, couleurs et reconnaissance des mots écrits) alors que la forme visuospatiale

d'ACP se caractériserait par des déficits dans les processus de localisation spatiale (sensibilité spatiale et mouvements pour atteindre une cible) (Migliaccio, Agosta, Scola, et al., 2012). Cependant, l'existence d'une forme ventrale d'ACP demeure débattue (Caroppo et al., 2015; Mcmonagle et al., 2006). Certains patients rapportés dans la littérature, qui présentaient des atteintes progressives de la voie visuelle ventrale dans le cadre d'une maladie neurodégénérative manifestaient surtout des difficultés au niveau de la reconnaissance des personnes, des lieux et des objets, étaient habituellement considérés comme des syndromes distincts de l'ACP (e.g. la prosopagnosie progressive, Joubert et al., 2003). Enfin, les patients ACP documentés précédemment étaient souvent à des stades relativement avancés de la maladie, de sorte que les déficits cognitifs étaient déjà diffus et les régions cérébrales touchées assez étendues. Ainsi, il n'est pas clair à ce jour si ces présentations cliniques ventrale vs. dorsale d'ACP représentent des syndromes ou des maladies distinctes, ou si la présentation clinique des symptômes suit une progression qui touche d'abord l'une puis l'autre voie anatomique, reflétant ainsi plutôt différents stades d'évolution d'une même maladie.

Il y a aussi un aspect émotionnel, affectif et neuropsychiatrique que l'on doit prendre en considération dans l'ACP. Suárez-González et al. (2015) considèrent que même si la recherche sur les caractéristiques neurologiques, cliniques et cognitives de l'ACP ont reçu le plus d'attention dans les deux dernières décennies, les manifestations neuropsychiatriques de cette condition sont encore très mal comprises. Ils soulèvent également qu'étudier les manifestations neuropsychiatriques (MNP) chez les MA atypiques comme l'ACP est particulièrement difficile à cause d'un taux de prévalence trop faible ou tout simplement

méconnu. Dans une étude de Isella et al. (2015) les auteurs ont recruté 20 patients ACP et 20 patients MA typiques qu'ils ont évalué sur le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) pour classifier les différentes MNP en deux domaines : Les caractéristiques émotionnelles comme l'apathie, la dépression, l'anxiété, l'euphorie et l'irritabilité et les caractéristiques dites psychotiques incluant les hallucinations et les erreurs d'identification. Ces auteurs considèrent que leurs travaux pourraient permettre de discriminer les cas d'ACP attribuables à une MA vs. ceux attribuables à une DCL, en se basant sur le profil des manifestations neuropsychiatriques. Isella et al. (2015) ont observé la présence d'apathie (60%), d'anxiété (55%), de dépression (45%) et d'irritabilité (35%) comme étant les MNP les plus fréquentes dans l'ACP. La prévalence de symptômes dépressifs chez cette population clinique se situe entre 30 et 79 %. Pour contrer ces situations, ils suggèrent une évaluation ciblant les MNP et des échelles neuropsychiatriques validées pour l'intervention. La prise en charge par thérapie individuelle et thérapie cognitivo-comportementale devrait donc être considérée dans ce contexte chez les patients ACP. En dernier point, le soutien de l'entourage demeure un aspect majeur de l'intervention dans une maladie comme l'ACP (Suárez-González et al., 2015).

Les manifestations fonctionnelles dans la vie quotidienne des patients ACP, quant à elles, ont été très peu étudiées. Elles ont pourtant des conséquences significatives dans la vie de tous les jours de ces personnes et ce même en début de démence. Les patients ACP ont généralement des difficultés pour les comportements de nature visuelle comme la conduite, la lecture ou la localisation d'objets, ce qui limite grandement leur capacité à s'adapter ou à interagir avec leur environnement physique et visuel. La caractérisation de ces atteintes dans la

vie quotidienne ne se base malheureusement que sur l'expérience clinique et les anecdotes rapportées par les patients (Shakespeare, Yong, Foxe, Hodges, & Crutch, 2015). Shakespeare et al. (2015) ont conduit une étude pour explorer les atteintes fonctionnelles de l'ACP en les comparant aux atteintes de patients MA et ce en utilisant le *Cambridge Behavioural Inventory* (CBI). Cet outil clinique est un questionnaire évaluant différentes habiletés de la vie de tous les jours et également des symptômes neuropsychiatriques. Dans un échantillon de 32 patients ACP et 71 patients MA, les auteurs ont démontré l'utilité du CBI pour différencier les atteintes fonctionnelles de la vie quotidienne entre ces deux groupes. Les patients ACP étaient touchés dans leur autonomie pour les tâches quotidiennes et leurs soins personnels tandis que les patients MA éprouvaient plus de difficultés dans leurs comportements moteurs et stéréotypés, ainsi qu'une baisse de leur motivation. Les patients ACP rapportaient des épisodes irréguliers de sommeil excessif durant la journée et une perte des bonnes manières lors des repas. Selon cette étude, les patients ACP seraient également moins apathiques. La majorité des déficits fonctionnels ciblés chez les ACP seraient attribuables à des atteintes visuospatiales et visuoperceptives (e.g. écrire, utiliser un téléphone, préparer une boisson chaude) ou à des atteintes du calcul (remettre le change, payer des factures) ou encore des praxies (utiliser des appareils électriques). Les auteurs soulèvent la nécessité de mieux comprendre les habiletés fonctionnelles quotidiennes et la nature des symptômes neuropsychiatriques au fil de la progression de l'ACP, afin d'assurer une prise en charge clinique optimale (Shakespeare, Yong, Foxe, Hodges, & Crutch, 2015). Cependant, une limite de cette étude est qu'elle n'a pas classifié et catégorisé les patients ACP selon le degré de sévérité de la maladie.

Sur le plan génétique, les patients ACP ne présentent habituellement pas d'histoire familiale de démence. Des mutations aux gènes PSEN₁, PRNP et IT₁₅ ont toutefois été identifiées chez un faible nombre de patients, mais la génétique de base de cette pathologie demeure un mystère (Caixeta, 2011; Depaz et al., 2012; Sitek et al., 2013). Dernièrement, Caroppo et al. (2015) ont ciblé une mutation dans le gène Granuline (GRN) chez un patient avec des déficits visuels, une agnosie visuelle aperceptive et une atrophie occipitale rejoignant les critères d'une ACP de type ventral. Ce patient avait également une histoire familiale de démence assez large comprenant un cas de syndrome cortico-basal, un de démence à corps de Lewy, un autre de démence non-spécifiée et un d'atrophie corticale postérieure. Les mutations du GRN sont particulièrement importantes à surveiller, car elles peuvent être associés avec un large spectre de phénotypes de dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT). La plupart des porteurs présentent en général une variante comportementale de DLFT, une aphasie progressive non-fluente, un syndrome cortico-basal ou une démence à corps de Lewy. Ainsi, cette étude démontre qu'une mutation du gène GRN peut être responsable d'une ACP et que des analyses devraient être conduites pour tester la présence du gène GRN en cas de suspicion d'ACP, particulièrement lorsqu'il y a présence d'historique de démence.

Sur le plan neuroanatomique, plusieurs études ont documenté dans l'ACP une atrophie corticale débutant dans les régions postérieures du cerveau, plus précisément au niveau occipito-pariétal bilatéral ou occipito-temporal bilatéral. Selon Singh et al. (2015), la présence d'hallucinations ou d'un trouble du comportement en sommeil avec mouvements rapides des yeux (REM Sleep Behavior Disorder ou RBD) seraient des signes cliniques très évocateurs

d'une ACP sous-tendue par une démence à corps de Lewy. Toujours selon les mêmes auteurs, la présence d'une charge amyloïde significative pourrait également être révélateur d'une ACP, puisque la quantité et la distribution bêta-amyloïde dans l'ACP et dans la MA sont très similaires. Les perspectives diagnostiques et de prise en charge pourraient par conséquent être plus adaptées. Il faut noter, cependant, que l'outil permettant de mettre en évidence la présence de charge bêta-amyloïde in vivo (PIB-TEP) demeure à l'heure actuelle un outil de recherche et n'est pas utilisé de manière systématique en clinique au Canada. L'utilisation de la tomographie par émission de positons utilisant le fluorodeoxyglucose (FDG-TEP) est également une méthode adaptée pour analyser les processus métaboliques in vivo du cerveau humain. L'utilisation de cette méthode a permis de mettre en évidence dans l'ACP un hypométabolisme marqué dans les régions occipito-pariétales avec une préservation relative du cortex frontal et temporal médian (Bokde et al., 2001; Nestor, Caine, Fryer, Clarke, & Hodges, 2003; Schmidtke, Hüll, & Talazko, 2005; Singh et al., 2015).

Singh et al. (2015) ont par ailleurs observé des corrélations entre les troubles cliniques typiques dans l'ACP et des régions spécifiques d'hypométabolisme. En FDG-TEP, les auteurs ont observé un hypométabolisme bilatéral dans les lobes pariétaux et occipitaux latéraux et médians chez plus de 80% des patients (débutant et avancé). La simultagnosie était associée à un hypométabolisme dans le lobe occipital droit et dans le cingulum postérieur, l'ataxie optique était associée à un hypométabolisme dans le lobe occipital gauche et l'apraxie oculomotrice à un hypométabolisme dans le lobe pariétal gauche et dans le gyrus cingulaire postérieur. Le groupe de patients ACP débutant a démontré des patrons d'hypométabolisme

semblables au reste de la cohorte, à l'exception d'une moins grande implication du cortex occipital. Approximativement 20% de la cohorte avait rapporté des épisodes d'hallucinations visuelles ou de RBD, avec une fréquence similaire chez les patients ACP débutants. Ceci suggère que les hallucinations ou les épisodes de RBD, lorsqu'associés à l'ACP, devraient être généralement observables précocement au cours de l'évolution de la maladie. Finalement, les 25 patients ACP présentaient des valeurs positives en termes de dépôts amyloïdes. Ces résultats permettent de conclure que le syndrome de l'ACP est associé à un hypométabolisme postérieur et un dépôt amyloïde semblable à celui retrouvé dans la MA.

1.3 Objectifs particuliers et hypothèses

L'objectif de ce mémoire est de réaliser une étude de cas approfondie d'un patient atteint d'ACP, en vue de documenter le profil d'atteinte neuropsychologique et fonctionnelle dans un stade très débutant de la maladie. Les objectifs plus spécifiques de ce projet sont 1) de réaliser une évaluation approfondie des fonctions visuoperceptives et visuospatiales afin de mieux cibler la nature des déficits en début de maladie; 2) déterminer si les manifestations neuropsychologiques en début de maladie reflètent une atteinte sélective du traitement visuospatial, relativement à une préservation du traitement visuoperceptif (i.e. atteinte de la voie dorsale vs. ventrale), 3) évaluer si les déficits neuropsychologiques sont associés à des difficultés fonctionnelles dans la vie quotidienne, telles qu'évaluées par une évaluation en ergothérapie au domicile du patient; et 4) étudier les corrélats neuroanatomiques des troubles visuels au moyen de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique, plus

spécifiquement de déterminer si les déficits neuropsychologiques sont associés à une atteinte de la voie occipito-pariétale et à une préservation de la voie ventrale inféro-temporale.

L'hypothèse principale est que les atteintes neuropsychologiques en début de maladie toucheront de manière relativement spécifique les fonctions visuospatiales. De plus, il est attendu que ces atteintes seront associées à des difficultés particulières dans les activités de la vie quotidienne nécessitant un traitement de l'information visuospatiale, et ce même en phase débutante de la maladie. En revanche, il est attendu que les fonctions visuoperceptives seront préservées, ainsi que l'ensemble des autres fonctions cognitives. De plus, sur le plan neuroanatomique, il est attendu que les difficultés spatiales seront associées à des atteintes des régions pariéto-occipitales, en présence d'une relative préservation des régions inféro-temporales.

Chapitre II : Article

Apports des différents co-auteur(e)s de l'article

Simon Reeves a contribué à la réflexion sur le cadre théorique, à la formulation des hypothèses, à l'évaluation du patient M.T. (conjointement avec Dr. Sven Joubert), à la séance d'acquisition et à l'interprétation des résultats en neuroimagerie, à l'analyse et à l'interprétation des résultats neuropsychologiques ainsi qu'à la rédaction de l'article scientifique et du mémoire de maîtrise.

Dr. Sven Joubert a contribué à la réflexion sur la cadre théorique, à la formulation des hypothèses, à l'évaluation neuropsychologique du patient M.T. (conjointement avec Simon Reeves), à l'analyse des résultats en neuroimagerie, à l'analyse et à l'interprétation des résultats et à la rédaction/révision de l'article scientifique et du mémoire de maîtrise. Dr. Sven Joubert est également le directeur de recherche de Simon Reeves.

Dr. Nathalie Bier a réalisé l'évaluation fonctionnelle du patient M.T., a contribué au contexte théorique et à l'interprétation des résultats du patient en relation avec la dimension fonctionnelle de l'étude, ainsi qu'à la rédaction de l'article scientifique.

Dr. Brigitte Gilbert est la neuropsychologue ayant référée le patient M.T. Elle a contribué à la réflexion sur la problématique scientifique, à l'évaluation neuropsychologique préliminaire du patient, ainsi qu'à la rédaction/révision de l'article scientifique.

Dr. Raymonde Labrecque est la neurologue ayant suivi le patient M.T. Elle est experte dans les démences atypiques. Elle a évalué le patient en neurologie et a contribué à la réalisation de l'article scientifique.

Dr. Simona Brambati a contribué à la réflexion sur les démences atypiques, au choix de la séquence IRM, et à la rédaction/révision de l'article.

Neuropsychological features of early stage posterior cortical atrophy: a case study

Simon Reeves B.Sc.^{1,2}, Nathalie Bier Ph.D.^{1,3}, Brigitte Gilbert Ph.D.⁴, Simona Brambati Ph.D.^{1,2}, Raymonde Labrecque M.D.^{5,6}, Sven Joubert Ph.D.^{1,2}

1. Centre de recherche de l'institut universitaire de gériatrie de l'Université de Montréal (CRIUGM), Montréal, QC, Canada
2. Département de psychologie, Université de Montréal, QC, Canada
3. École de réadaptation, Université de Montréal, QC, Canada
4. Unité de Neuropsychologie, IUGM, Montréal, QC, Canada
5. Clinique de cognition, IUGM, Montréal, QC, Canada
6. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada

Corresponding author:

Sven Joubert, Ph.D.

Département de psychologie

Université de Montréal

Montreal, QC, Canada

Tel: 514-343-6111

Email: sven.joubert@umontreal.ca

Abstract

Background: Posterior cortical atrophy (PCA) is a rare neurodegenerative syndrome characterized by a gradual loss in visual functions despite relative preservation of other cognitive domains, associated with atrophy predominating in posterior regions of the brain. Although this clinical syndrome has been documented in moderate to advanced stages of the disease, neuropsychological features in early stage PCA are still poorly understood.

Methods: We report a detailed neuropsychological study case of a 63-year-old patient (M.T.) suffering from early-stage posterior cortical atrophy. A very detailed neuropsychological assessment was performed in order to investigate the specific visual perceptual and spatial functions that were affected and preserved, as well as other cognitive functions. A functional assessment was also carried out to determine the extent to which M.T. presented with difficulties in activities of daily living. Finally, a structural MRI was carried out in order to investigate the brain regions that were most affected.

Findings: Results of the neuropsychological assessment showed that M.T. was predominantly impaired on specific visuospatial tests that required processing stimuli in three-dimensional space. In contrast, his visuoperceptual skills were preserved, such as indicated by his preserved ability to recognize familiar objects and faces. Memory and executive functions were also affected, but to a milder extent. MRI showed atrophy in bilateral parietal lobes, predominating in the right hemisphere.

Interpretation: Results of this case study indicate that the neuropsychological deficits of a patient presenting with early stage PCA are found primarily in the visuospatial domain, while

sparing visuoperceptual skills. The functional impact of these deficits on activities of daily living was evidenced. The neuropsychological results are supported by the neuroanatomical data, which showed predominantly right-sided parietal atrophy indicative of damage to the dorsal stream while preserving the ventral stream. These observations suggest that early-stage PCA may begin with disturbance in the visuospatial field and later progress to more global visuoperceptual disturbances and in other cognitive domains.

Introduction

Posterior cortical atrophy (PCA) is a rare, insidious and progressive neurodegenerative disease that affects primarily high-level visual functions, such as visuoperceptual and visuospatial functions, with a relative preservation of episodic memory and language in the early stages (Whitwell et al., 2007; Borruat, 2013; Crutch, Lehmann et al., 2013; Migliaccio, Agosta, Toba et al., 2012; Singh et al., 2015; Crutch, Schott et al., 2013) affecting primarily occipito-parietal regions (Shames, Raz, & Levin, 2015). The typical age of onset is mid-50's to the early 60s (Crutch, Lehmann, et al., 2013; Francio et al., 2015; Suárez-González et al., 2015). Arnold Pick was the first to describe, in 1902, a pathological condition characterized by localized posterior cortical atrophy on a post-mortem brain (Pick, 1902; Goldstein et al., 2011). Balint (1909) documented the condition of a patient suffering from sticky fixation, associated with bilateral parieto-occipital atrophy. This pathological profile is now known as Balint's syndrome, which causes simultagnosia, optic ataxia and ocular apraxia (Francio et al., 2015; Goldstein et al., 2011; Shakespeare et al., 2015). Benson and al. (1988) introduced the term *posterior cortical atrophy* to define this syndrome, based on the observation of 5 patients who showed gradual decline in visual function without a motor or sensory dysfunction. Clinical

criteria of PCA included elements of Balint syndrome, visual agnosia, prosopagnosia, constructional apraxia, dyslexia, language impairments, and elements of Gerstmann's syndrome (digital agnosia, acalculia, dysgraphia and left-right disorientation) (Francio et al., 2015; Goldstein et al., 2011). In general, visual agnosia and alexia were the earliest clinical findings, and all patients had severe impairment in the ability to copy drawings (Benson et al., 1988). Over the years, other typical clinical features of PCA have also been documented, such as early age onset of the disease, the insidious and progressive nature of the syndrome, visual complaints without any impairment of primary visual functions, possible hallucinations, hemiagnosia, balance disorder, body disorientation, motion decomposition deficits, dysfunctional motor patterns and mini-polymyoclonus (Crutch, Lehmann, Schott, & Gil, 2012; Migliaccio et al., 2009; Singh et al., 2015; Wilkins, Hallett, & Erba, 1985). PCA patients may also suffer from blurred vision, dizziness, difficulties in reading, writing, and drawing, calculating, and discriminating between patterns or textures, problems for driving or parking, short-term memory problems, reading an analogue clock, and recognizing or naming objects. At more advanced stages of the disease, PCA patients can also struggle to walk, experience difficulty orienting themselves, they can have episodes of visual hallucinations, develop achromatopsia, and at some points suffer from complete functional blindness, even if the visual system is completely intact. In fact, the eyes are spared, but the primary visual cortex is not able to analyze information anymore. More than eighty percent of PCA cases are caused by Alzheimer's disease lesions (Borruat, 2013).

Consequently, the earliest neuropsychological manifestations of PCA are still poorly understood. The complexity of this syndrome is also augmented by the fact that two different clinical profiles of PCA have been reported (Crutch, Lehmann, et al., 2013; Francio et al., 2015; Goldstein et al., 2011; Mcmonagle et al., 2006; Migliaccio, Agosta, Scola, et al., 2012; Shames et al., 2015; Sitek et al., 2013). The most common type of presentation is thought to affect visuospatial functions. It can impair the ability to process visuospatial information, and can cause agraphia and dyspraxia. It is characterized by progressive neurodegeneration in parietal and occipito-parietal areas (i.e. dorsal stream). The other type of presentation, rarer, affects visuoperceptual functions, causing apperceptive agnosia, topographic agnosia, prosopagnosia and alexia (Francio et al., 2015; Goldstein et al., 2011). Neurodegeneration in this form predominates in occipitotemporal regions (i.e. ventral stream). Nevertheless, PCA contains a complex constellation of visuoperceptual and visuospatial disturbances (Gillebert et al., 2015). In addition, diagnosis of PCA is commonly missed or delayed due to its rarity, its unusual and variable presentation, and also because of normal results on an ophthalmological examination, which may not appreciate the underlying cortical brain dysfunction (Crutch, Schott, et al., 2013; Tat et al., 2015). In fact, this may often be the case in patients with neurovisual disturbances who can compensate for their difficulties for a longer period of time, as opposed to patients with slowly progressive language or memory difficulties, whose difficulties are more obvious before and seek medical advice earlier (Joubert et al., 2003). Finally, the way in which PCA affects patients in their activities of daily living and their functional independence, particularly in the early stage, is still unknown and also warrants further investigation.

We report here the detailed neuropsychological investigation of a patient with very early PCA, with specific visuospatial disturbances in the absence of significant language, memory or executive functioning deficits. The patient underwent three detailed neuropsychological assessments carried out over a period of six weeks in order to determine the nature of his symptoms. The specific goals of this study were (i) to characterize the neuropsychological profile of impairment in a case of early PCA, and to determine if initial symptoms affect selectively visuospatial processing in the absence of visuoperceptual deficits; (ii) to document the functional impact of the neuropsychological deficits in early PCA on the ability to carry out activities of daily-living; and (iii) to correlate these clinical findings with specific regions of atrophy using structural MRI. Our hypothesis is that early-stage PCA begins with specific visuospatial disturbances, due to an underlying neurodegenerative process affecting the occipito-parietal pathway (i.e. dorsal stream).

Case description

M.T. is a French-speaking 63-year-old man who has been married for thirty years, he has three adult children, and spent his career as a judge. He has a healthy lifestyle, regularly exercises (at least twice a week) and practices sports such as squash, tennis, and golf. In recent years, he showed increased difficulties getting dressed for work. For instance, he put his court robe on the wrong side. He also reported that he was unable to do a tie knot anymore, that it was very difficult for him to tie the buttons of his shirt's sleeves, and that he did not notice on several occasions that his zipper was undone. On several instances, his secretary had to tell

him before he went to a ruling. M.T. was very aware of these difficulties, and later decided to retire early from his job. At the time of assessment, he preferred wearing sweaters or t-shirts, as putting on clothes with buttons had become very difficult for him. He had no family history of dementia in his family, apart from his mother aged 94 who may have shown signs of cognitive decline.

According to his wife, his difficulties were first noticed during a family trip abroad in Europe along with their adult children three years before. His family noticed during the trip that he had difficulties fastening the seat belt (clipping the belt in the buckle) and using the gear shift. His family also noticed that he seemed less confident at driving, and that he showed difficulties in orientation and in finding his way in new environments. Although he continued to drive later on, he became less confident driving and needed to be reassured by his wife, asking her if he could turn at an intersection or turn right at a red light. His wife interpreted this a stress and anxiety resulting from his condition. During a subsequent trip which that occurred around the time of the neuropsychological assessment, M.T.'s difficulties had become more pronounced. While on a one-week trip on a cruise ship, M.T. was unable to find his way on the cruise ship and easily got lost on the way to his cabin without the help of his wife. He also showed reading difficulties, for instance he read the cruise tickets upside down, and did not understand why he was unable to read them. While visiting an island, they wanted to snorkel, but M.T. was unable to put his snorkelling gear on (his flippers and mask) and had to be helped by family members. In general, M.T. showed a tendency to minimize his difficulties, which were reported mainly by his wife, although he did not deny them.

At the time of the neuropsychological assessment, he reported having some difficulty remembering people's names, but he considered that this had always been the case. His wife, however, believed that these difficulties had gradually worsened over the past two years. Despite these difficulties remembering names, M.T. did not spontaneously develop strategies such as taking notes. He explained this by the fact that this was not necessarily within the context of his job since hearings and official declarations were systematically filmed, so he could watch them subsequently. M.T. was otherwise a well-spoken man with an elaborate speech, with normal syntax and expressive abilities, and normal comprehension. However, his wife notes that his speech becomes more effortful at the end of the day, and that he avoids social situations which may make this apparent, such as during suppers. In terms of his writing skills, he slowly developed micrographic writing, but his reading skills remained normal.

At the time of the study, treatment with an acetylcholinesterase inhibitor had been initiated. The participant gave written informed consent to participate in this study, and the study was approved by the Ethic Review Board of the IUGM (Québec, Canada).

Activities of daily living / Functional assessment

In order to assess the extent of M.T.'s difficulties in activities of daily living, a functional assessment at home was carried out by an occupational therapist (NB). During the initial interview, M.T. declared that he had never really been involved in the household chores due to his demanding job, save for the financial tasks such as income tax reports. This partly

explains why he was not able to identify specific difficulties in his daily living, except for one incident when he became confused while driving, but ended up being able to find a solution by himself. With the help of his wife, M.T. can wash himself, dress himself properly and cook a simple meal. M.T. believes that his dressing difficulties at work were a critical aspect that stopped him from gaining some promotions at work, precipitating an early retirement. Considering all these elements and his previous lack of engagement in household chores, choosing specific tasks to analyze M.T.'s daily living activities proved in itself to be very hard. Adding to the challenge, he refused to perform unfamiliar activities such as the preparation of a more complex meal, and did not accept to be observed during personal cares.

M.T.'s autonomy in everyday life was assessed during two separate sessions. During the first session, the *Activities of daily living's interview* was administered, in order to identify which activities M.T. was practicing on a daily basis before the onset of the disease, and how he performed these same activities today. The *Réalisation d'un budget* (how to plan a budget) section of the *Profil des activités instrumentales* was also administered. This task requires preparing a budget with a pre-established amount of money to buy a car. First of all, M.T. showed major problems in understanding instructions. In fact, he read the instructions multiple times before performing a task, to the extent that the evaluator had to guide him through. In addition to his comprehension problems with a complex task, M.T. had severe issues while carrying out simple calculations and made repetitive writing mistakes with numbers (e.g. 3000 or 30 000). During all of the different steps of the task, M.T. was unable to identify his mistakes, and the evaluator had to perform most of the steps for him. Furthermore, the task

took 45 minutes to perform, although this specific task usually takes 15 minutes at most with a normal elderly participant. During the second session, M.T. was asked to achieve two different tasks from the profile of instrumental activities: Finding departure hours for a Montreal-Toronto bus trip and planning a hot meal with a list of ingredients, and the sub-task of going to buy these ingredients at the grocery store. Once again, the evaluation highlighted some difficulties at retrieving correct information, inefficient planning of an action plan, and persevering even with poor strategies (e.g. Using the Longueuil phone book - a suburb of Montreal - to get the phone number of the *Société de transport de Montréal* (STM – Montreal Transport Society) and calling random transport companies). Once again, M.T. needed the evaluator's assistance for this task, which required 75 minutes compared to approximately 10 minutes for a normal older adult. Finally, M.T. had no problem understanding the task of preparing a meal for him and his wife. He did relatively well during this test, which required to find his way to the grocery store, select all of the necessary ingredients on the list, and prepare the meal once he had returned home. This final task took him 30 minutes. It is also worth pointing out that at the time of the functional assessment, M.T. has almost completely stopped driving due to his severe orientation problems.

General neuropsychological assessment

M.T. underwent a detailed neuropsychological assessment over three sessions. As a first step, a general assessment of different cognitive domains was carried out, which included intellectual skills, memory, language, executive functions, working memory, visuoconstructional functions, praxis and attention. As a second step, an in-depth assessment

of visuospatial and visuoperceptual skills was performed. The Minimal State Examination (MMSE, Folstein, 1975) was used as a brief test of general cognitive function. The Geriatric Depression Scale (GDS, Brink et al., 1983) was assessed as a brief screening test of depressive symptoms. In order to assess intellectual functions, subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III, Wechsler, 1997) were administered, and short form estimates of WAIS-III IQs were calculated (Clara, Ian P; Huynh, 2003). Subtests of the WAIS-III administered included Vocabulary, Information, Similarities, Block design, Matrix reasoning, and Picture completion subtests. Verbal anterograde memory was assessed using the RL/RI 16 (Van der Linden & al., 2004), a French adaptation of the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (Grober, Buschke, Crystal, Bang, & Dresner, 1988), as well as the Logical Memory subtest of the WMS-III (Wechsler, 2001). Visual recognition memory was assessed with the DMS48 (Barbeau et al., 2004) and with the recognition subtest of the Rey Figure test (Rey, 1960). Semantic memory was assessed using Test of Famous faces (famous person knowledge, unpublished) and using a Test of Famous Public Events (PUB12, Langlois et al., 2015). Executive functioning, working memory and attention were analyzed with four subtests of the WAIS-III (Wechsler, 1997) : Coding, Matrix, Similarities and Digit span (Forward span & Backward span). Corsi Blocks-Tapping Task of the WMS-III (Wechsler, 2001) on the forward span and backward span plus the *Test d'Estimation cognitive de Montréal* were also assessed. Attention was further investigated with the Stroop Test by scoring colour, words, inhibition and inhibition/flexibility (D-KEFS, Delis, Kaplan, & Kramer, 2001) plus the Twenty Questions test (D-KEFS, Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). In terms of language, naming was evaluated with the Boston Naming Test (BNT, Kaplan, Goodglass, & Weintraub,

1983). Fluency was assessed with phonemic fluency (letter p), semantic fluency (animals) (D-KEFS, Delis, Kaplan, & Kramer, 2001) and the Cookie theft scene description (Goodglass & Kaplan, 1972). Written comprehension was analyzed in score and time while reading was assessed with *L'Outil de DÉpistage de la DYSlexie* (ODEDYS, Jacquier-Roux, Valdois, & Zorman, 2002). The patient was asked to read a random text in order to evaluate speech fluency. 26 different words were asked to be written in order to observe writing skills. Calculation abilities were assessed by using a series of arithmetical operations asked verbally or written on a paper. A battery of tests for praxis (Mahieux-laurent, Fabre, Galbrun, Dubrulle, & Moroni, 2009) was administered to evaluate possibilities of buccofacial praxis, symbolic gestures, pantomimes, meaningless gestures, dressing praxis, autotopoagnosia, heterotopoagnosia, digital agnosia (eyes closed and open), Right-left orientation, reaching objects and simultagnosia. Visuoconstructional skills were analyzed with Blocks of the WAIS-III (Wechsler, 1997), the Clock drawing test (CDT, Mendez et al., 1992) and the Rey figure copy (Rey, 1960).

Visuoperceptual and visuospatial assessment

Additional testing was carried out to assess visuospatial and visuoperceptual processing in detail. The Benton Facial Recognition Test was administered to evaluate visuoperceptual skills in recognizing unknown faces (Benton et al., 1994). Identification of famous faces were measured by asking M.T. to name 10 faces of famous persons (unpublished). Identification of natural kinds and man-made exemplars were tested with the *Protocole Montréal de Mémoire Sémantique* (PMMS, Joubert et al., unpublished), and the

BNT (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1983). In order to investigate visuo-perceptual skills, three subtests of the Visual Object and Space Perception Battery (VOSP, Warrington & James, 1985) were used: Incomplete letters, Silhouettes and Object decision. In addition, Picture completion of the WAIS-III (Wechsler, 1997), Symbol Search of the WAIS-IV (Wechsler, 2011), Judgment of line orientation (Benton, Varney & Hamsher, 1978), the 15 objects Test (Pillon et al., 1989) and the Hooper visual organization test (Hooper, 1983) were all assessed to evaluate M.T.'s visual profile. In order to test visuospatial skills, four subtests of the VOSP (Warrington & James, 1985) were used : Dot counting, Position discrimination, Number location, and Cube analysis. Finally, Position in gap match Test, a subtest of the Birmingham Object Recognition Battery (Riddoch & Humphreys, 1993) was used as a measure of visuospatial function.

Results of the neuropsychological assessment

The results are summarized in Table 1. M.T. obtained a score of 24/30 on the MMSE (Folstein *et al.*, 1975). He showed no symptoms of depression or anxiety, such as indicated by a score of 0/30 on the GDS (GDS, Brink *et al.*, 1983). A short form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-R) did not reveal the presence of psychopathological changes, except for one episode of nocturnal visual hallucination and changes in appetite. In terms of his intellectual abilities, M.T.'s verbal IQ was within the normal range (Verbal IQ = 103), but his Performance IQ was severely impaired in contrast (Performance IQ = 61). M.T.'s anterograde memory function was mildly impaired. He showed mild deficits in verbal memory, such as indicated by his performance on the RL/RI 16 (Van der Linden *et al.*, 2004). Visual

recognition memory, however, was preserved, such as indicated by his performance on the DMS48 (Barbeau et al., 2004). Semantic memory was preserved, such as shown by his normal performance on the Vocabulary and Information subtests of the WAIS-III (Vocabulary scaled score = 12, Information scaled score = 11), and by his intact performance on the PUB12 (score = 11/12), a test of semantic knowledge about famous public events (Langlois et al., 2015). In addition, M.T. was able to correctly name faces of famous people and answer semantic probes about these individuals.

In terms of executive functions, M.T. showed significant difficulties in executive tests that required processing visual information, such as revealed by his significant difficulties on the Picture coding and Matrix reasoning subtests of the WAIS-III. He also showed difficulties in inhibition and cognitive flexibility, such as assessed by his performance on the Stroop test. There was also a selective and significant decrement in his visuospatial memory (Corsi blocks), relative to his verbal working memory (digit span) which was above average.

In terms of language, M.T.'s speech was very fluent, well articulated and grammatically correct. Picture-naming of objects in the BNT (Goodglass, Kaplan & Weintraub, 1983) as well as word fluency were normal. Reading skills were also preserved during formal testing. He was able to read regular words, irregular words, and pseudowords normally, as well as texts. His writing was also somewhat impaired. He showed some difficulties in writing irregular words (surface dysorthographia). Finally, M.T.'s calculation skills were impaired, such as indicated by his difficulty in carrying out written calculations

(e.g. complex additions, subtractions, and multiplications). These difficulties in calculation, however, seemed to be somewhat mediated by his visuospatial difficulties. His difficulties in calculation were limited to the written modality and resulted from the spatial mispositioning of numbers and lines of numbers (e.g. subtractions and additions).

Upon formal neuropsychological testing, M.T. showed normal buccofacial praxis, and was able to carry out normally symbolic gestures, pantomimes, and meaningless gestures (although he was somewhat slow for meaningless gestures). He was able to point to his own body parts as well the examiner's, indicating that he did not have autotopoagnosia or heterotopoagnosia. His right-left orientation was entirely preserved. Examination of finger agnosia showed that he was able to name and point his different fingers, but that he had selective difficulty in indicating how many fingers there were between two fingers touched by the examiner when his eyes were closed. He was able to point to objects normally, as well as reaching for objects around him. He did not show elements of simultagnosia. Finally, although this was not formally tested, he had an important dressing apraxia in everyday life situations. In summary, M.T. did not show any elements of Balint's syndrome (optic ataxia, optic apraxia, simultagnosia), but he showed several of the cardinal symptoms of Gerstmann's syndrome: finger agnosia, acalculia, and agraphia, but right-left discrimination was preserved. He also showed a severe visuoconstructional apraxia, due to underlying visuospatial disturbances, such as indicated by his severely impaired performance on the Block design subtest (WAIS-III), on the Clock drawing test and on the copy of the Rey Figure.

In terms of visuoperceptual skills, M.T. was perfectly able to identify pictures of natural kinds (animals, insects, fruits and vegetables), man-made objects (tools, household objects, etc.), and famous persons (actors, singers, politicians, athletes, etc.), indicating that he did not show symptoms of visual agnosia or prosopagnosia. His performance on the visuoperceptual subtests of the VOSP was normal, except for impaired performance on the Incomplete letters subtest. His poor performance on the Picture completion and Symbol search subtest of the WAIS-III, however, indicate that he has difficulties analyzing and synthesizing complex visual information and in disentangling overlapping figures (15 objects test).

In contrast to his overall preserved visuoperceptual skills, M.T. was severely impaired on one specific subtest of the VOSP: the cube analysis subtest, which test requires the mental manipulation of tridimensional blocks. This apparent specific deficit in manipulating tridimensional information is corroborated by his severe impairment in building blocks (Blocks design scaled score = 1) and in drawing complex and tridimensional figures. Therefore, his visuoconstructional apraxia seems to result mainly from his selective difficulty in manipulating tridimensional information, although processing two-dimensional visual information was also impaired to a lesser extent. During the Blocks subtest, he was unable to reproduce a set of two blocks, which represents the minimal number of blocks to be reproduced based on the figure.

Table 1. Summary of M.T.'s general neuropsychological profile

Tests	Scores
General	
MMSE(30)	24
GDS(30)	0
Intellectual functioning	
WAIS-III	
Verbal IQ	103
Performance IQ	61*
Full-scale IQ	80
Memory	
<i>Episodic memory</i>	
Logical Memory (WMS-III)	
Total immediate recall	28 (ss = 7)
Total delayed recall	10 (ss = 6)
Rappel libre/rappel indicé 16 items (RL/RI 16)	
Free recall 1 (16)	3* (z = -2.8)
Free recall 2 (16)	3* (z = -3.4)
Free recall 3 (16)	5* (z = -3.1)
Delayed free recall (16)	7* (z = -2.8)
DMS 48	
DMS 48 Immediate (48)	46 (z = -1.0)
DMS 48 Delayed (48)	47 (z = -0.33)
Rey Figure recognition (24)	20 (z = -0.15)
<i>Semantic memory</i>	
Vocabulary (WAIS-III)	51 (ss = 12)
Information (WAIS-III)	19 (ss = 11)
Test of Famous Faces - semantic knowledge (20)	19 (z = 0.6)
Test of Famous public events (PUB12)	11 (z = -0.15)
Executive functioning/Working memory/Attention	
Coding (WAIS-III)	38* (ss = 6)
Matrix (WAIS-III)	5* (ss = 5)
Similarities (WAIS-III)	20 (ss = 9)
Digit span (WAIS-III)	22 (ss = 14)
Forward span	9
Backward span	5
Corsi Block-Tapping Task (WMS-III)	7* (ss = 2)

Forward span	5*
Backward span	2*
Test d'Estimation cognitive de Montréal	13 (z = 0.01)
Stroop Test (D-KEFS)	
Color	40s (ss = 7)
Words	27s (ss = 9)
Inhibition	93s* (ss = 6), 1 err.
Inhibition/Flexibility	107s* (ss = 6), 9 err.
Twenty Questions (D-KEFS)	
Total weighted achievement score	13 (ss = 10)
Language/Calculation	
Boston Naming Test BNT (30)	26 (z = -1.5)
Phonemic fluency (2min)	23 (z = 1.26)
Semantic fluency (animals) (2min.)	25 (z = -0.5)
Cookie theft scene description	normal
Written comprehension	
Score (14)	14 (z = 1.0)
Time	371 sec (z = -0.1)
Reading (Odedys)	
Irregulars words (10)	10
Regulars words (10)	10
Non-words (10)	10
Reading a text	normal
Writing (26)	16*
Calculation	
Written (17)	10*
Oral (12)	12
Praxis	
Buccofacial praxis (10)	10
Batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles	
Symbolic gestures (5)	5
Pantomimes (10)	10
Meaningless gestures (8)	7
Dressing	impaired
Auto- and heterotopoagnosia (pointing to body parts)	16/16
Digital agnosia (eyes open)	normal
Digital agnosia (eyes closed)	5*
Right-left orientation (Benton) (20)	20
Reaching objects	normal
Simultagnosia	normal

Visuoconstructional skills

Blocks (WAIS-III) (scaled score)	2* (ss = 1)
Clock drawing test (10)	4* (z = - 4.4)
Rey Figure copy (36)	18.5* (z = -5.7)

*Indicates impaired scores

Table 2. Summary of M.T.'s performance on visuoperceptual and visuospatial tests

Tests	Scores
Visuoperceptual and visuospatial skills	
<i>Unknown faces</i>	
Benton Facial Recognition Test (54)	46 (normal = 41-54)
<i>Identification of famous faces</i>	
Naming famous faces (10)	7 (z = -0.37)
<i>Identification of natural kinds and man-made exemplars</i>	
PMMS (40)	36 (z = -0.25)
Boston Naming Test BNT (30)	26 (z = -1.5)
Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) - perceptual	
Incomplete letters (20)	12* (z = -10.2)
Silhouettes (30)	19 (z = -0.4)
Object decision (20)	17 (z = -0.2)
Picture completion (WAIS-III)	6* (ss = 5)
Symbol Search (WAIS-IV)	16* (ss = 5)
Judgment of line orientation (30)	18* (z = -1.6)
15 objects Test (15)	9*
Hooper visual organization test (30)	18* (T = 66)
Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) - visuospatial	
Dot counting (10)	9 (z = -1.3)
Position discrimination (20)	18 (z = -1.1)
Number location (10)	9 (z = -0.1)
Cube analysis (10)	1* (z = -7.3)
Birmingham Object Recognition Battery (BORB)	
Position of gap match (40)	33 (z = -0.5)

*Indicates impaired scores

Brain imaging

Structural MRI acquisition

M.T. underwent a high-resolution anatomical MRI scan obtained with a 3T Siemens Trio MRI (Siemens, Erlangen, Germany) at the Unité de neuroimagerie fonctionnelle (UNF, Montréal, Canada) (http://www.unfmontreal.ca/siteweb/Home_en.html). These images were acquired using an optimized MPRAGE protocol (TR = 2.3 s, TE = 2.98 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 x 240, voxel 1mm x 1mm x 1.2 mm) using an 8-channel coil. Images were acquired in the horizontal plane.

Results

M.T. presented with atrophy in the parietal lobes, predominating in the right hemisphere. The hippocampal region and the inferotemporal region were spared (see Figure 1A and 1B for results).

Discussion

Results of this study showed that early neuropsychological impairment in patient M.T. was characterized by relatively selective difficulties in visuospatial processing, more specifically in processing three-dimensional information, whereas visuoperceptual processing was preserved. These neuropsychological deficits also had a significant functional impact on activities of daily living. MRI results showed atrophy predominating in the parietal lobes, more specifically in the right hemisphere, confirming damage to the dorsal pathway involved in processing spatial information.

At the neuropsychological level, M.T. showed specific difficulties in visuospatial processing, more specifically in processing tridimensional spatial information. These difficulties were particularly evident in specific tests such as the Cube analysis subtest of the VOSP or the Block design subtest of the WAIS-III. Deficits in processing visuospatial information were also evident in tasks such as the copy of the Rey Figure or the Clock drawing test. M.T.'s forward and backward visuospatial span (Corsi blocks) was also significantly impaired when compared with his verbal span (short term and working memory), which again likely resulted from his underlying difficulties in processing complex visuospatial information. In contrast, visual perceptual processing was preserved, since the patient was perfectly able to recognize and name line drawings and pictures of animals, man-made objects, as well as famous faces, thereby indicating that the perceptual analysis of visual information was intact. M.T. also showed deficits in other cognitive domains, but to a much milder degree, including verbal memory and executive functions. He did not show any signs of Balint's syndrome (simultagnosia, oculomotor apraxia, optic ataxia), which are sometimes found at later stages of PCA and he presented some signs of apraxia (dressing apraxia and visuoconstructional apraxia). He showed signs of a Gerstmann syndrome: acalculia for certain types of operations, agraphia, and finger agnosia was only found when the eyes closed, while left/right discrimination was intact.

To our knowledge, the only study to have investigated early clinical signs of PCA was reported by Tal et al. (2015). In their study, the authors reported the case study of a 63 year-old woman suffering from PCA who initially participated in a study on normal aging. Over the

next five years, her cognitive functions significantly declined. Since she had been assessed longitudinally, this allowed the authors to document this case very early on during the disease and to investigate the prodromal signs in this patient. The patient underwent four neuropsychological and functional evaluations over four years. The battery of cognitive tests included an evaluation of general cognitive functioning, episodic memory, language, attention and working memory, executive functions, behavioural symptoms and general functioning. Interestingly, when she first participated as a normal research participant, she performed within normal limits on all tests. At year 2, she reported some visual complaints, although she obtained perfect scores on formal tests of visuospatial functions. At year 4, her MMSE had declined from 29 to 27 and she showed a decrease in performance on the copy of the Rey Figure as well as on the VOSP Number Location subtest, where her score dropped from 10/10 to 4/10. She also missed a point on a calculation task. Executive functions remained relatively spared. The evaluator noted that her ability to perform these tasks was clearly limited by her visual deficits. There was now a notable gap between visual and verbal memory scores, with verbal memory remaining in the normal range whereas visual memory clearly declined and fell down to the low average range. Her speech was now tangential and she made several paraphasic errors even if she continued to score normally on formal language tests. At year 4, clinical diagnosis of Mild cognitive impairment (MCI) was made, when her visual loss had already caused significant problems and her cognitive testing showed a clear trend for decline. At year 5, she met criteria for PCA dementia. Her functional impairment was considerable, her performance in other cognitive domains was also declining and neurologic signs (e.g. hemianopia) were present. Overall, results of this study are relatively consistent with those of

our own, both patients being initially affected by visual complaints with relatively spared executive functions and a significant gap between scores of verbal and visual memory. During the second assessment, M.T. initially reported visuospatial disorientation and dressing apraxia, similar to the patient reported by Tal et al., (2015). In contrast, however, this 63 year-old woman presented with early alexia which is considered to be a common early feature of PCA (Tat et al., 2015; Mcmonagle, Deering, Berliner, & Kertesz, 2006). She also showed semantic deficits in verbal fluency, which was not the case in M.T.. In short, our study, in line with that of Tat et al. (2015), suggests that visuospatial difficulties and dressing difficulties may represent some of the earliest signs of PCA.

Singh et al. (2015) demonstrated, by a large-scale study involving 25 PCA patients, neuropsychological profiles of PCA through different stages of evolution. In this study, simultagnosia (92%), poly-mini-myoclonus (64%) and oculomotor apraxia (56.5%) are the most present symptoms in all stages PCA. However, optic ataxia was not present in early PCA and the authors concluded that the optical ataxia is a late feature of PCA and also that presence of optic ataxia at the earlier stage of PCA could suggest a progressive deterioration. M.T., meanwhile, showed no sign of optic ataxia. He did not show any of the symptoms characteristic of Balint's syndrome (Goldstein et al., 2011). He was perfectly able of tracking a moving target and did not show psychic paralysis of gaze. Simultagnosia also was not found in M.T.. He achieved subtests of the VOSP that required processing and discriminating simultaneously presented visual stimuli (e.g. dot counting, number location). He was also

perfectly able to interpret complex visual scenes and his description of the cookie theft scene was normal.

Neuropsychological tasks revealed a major visuoconstructional apraxia which proved to be even more pronounced for three-dimensional information (e.g. WAIS blocks, cubes VOSP, Corsi blocks). Visuoconstructional apraxia was also apparent on other tests such as the copy of the Rey Figure and the Clock Drawing test. These difficulties are most likely due to impaired visuospatial processing. Visuospatial functions processes information about objects and their locations in a moment-to-moment way, and mediates the visual control of skilled actions (Migliaccio, Agosta, Toba, et al., 2012). Visuoconstructional apraxia and dressing apraxia of M.T. can thus be explained by difficulties in the apprehension of space, visual inspection of series of movements and location of visual stimuli in the environment. Nevertheless, the neuropsychological assessment revealed no buccofacial praxis or gestures praxis, suggesting other dimensions of praxis were spared (e.g. symbolic gestures, pantomimes, meaningless gestures). M.T. was perfectly able to point his own and the experimenter's body parts and he showed no sign of digital agnosia when the eyes were open. In contrast, he was not able to indicate how many fingers there were between two fingers touched by the examiner when the eyes were closed. M.T, showed some elements of finger agnosia. He showed no sign of simultagnosia and no problem for reaching objects. In contrast to the visuospatial deficits observed, M.T.'s visuoperceptual processes were spared. He was perfectly capable of recognizing familiar faces, identifying natural and man-made exemplars, as well as identifying incomplete letters, figures or objects (e.g. BNT, PMMS, Benton Facial

Recognition Test, VOSP). Recognition and identification skills of M.T. are preserved because his PCA profile selectively affects the dorsal pathway and visuospatial functions while preserving the ventral pathway and visuoperceptual functions.

Based on different clinic observations, it has been suggested that there are two types of PCA: a dorsal and a ventral presentation of the disease. Interestingly, a third form of PCA has more recently been documented, affecting the primary visual cortex (striate cortex) (Lehmann et al., 2011). Tat et al.'s study (2015) further characterized these three distinct clinicoanatomic variants of PCA: (1) a biparietal syndrome reflecting primarily dorsal visual stream dysfunction; (2) an occipitotemporal syndrome primarily involving ventral visual stream failure; and (3) a primary visual variant reflecting impairment in basic visuoperceptual abilities. Nevertheless, the majority of patients in such studies have already experienced symptoms for years, and it is complex to gauge where in the visual system the disease most often originates. General presumptions presented in studies on these multiform of PCA suggests that patients are affected in one specific stream with a relative preservation of others pathways. However, larger cohort studies showed that most patients with PCA show mixed dysfunction of the dorsal and ventral visual stream (Tat et al., 2015; Mcmonagle et al., 2006). A major limitation of most studies on PCA is that they do not necessarily consider the stage of the disease. Since PCA is a slowly progressive neurodegenerative disease, it is likely that the severity and mixed presentation of symptoms may reflect the underlying progression of atrophy. It is conceivable that at moderate to advanced stages of PCA, both the ventral and dorsal streams are affected, altering various levels of visuoperceptual and visuospatial

processing. This is consistent with M.T.'s results, which indicate selective impairment of visuospatial processes and dorsal parietal regions in an early stage of the disease.

When looking at other cognitive domains, M.T. presented with milder memory deficits. His performance on the RL/RI 16 test suggests a mild loss of verbal episodic memory. Apart from this, episodic memory of M.T. was intact (e.g. WMS-III), as well as his visual recognition memory (e.g. DMS 48) and semantic memory (e.g. WAIS-III, PUB12). These results altogether indicate that M.T.'s episodic memory was only mildly impaired when compared with the visuospatial and visuoconstructional deficits. Other tests highlighted significant deficits of executive functions (WAIS-III matrices and coding, Corsi blocks, inhibition tasks from the Stroop test). Like memory, executive functions are affected on a secondary level with visual difficulties. Arithmetic operations demonstrated an acalculia deficit, but this seemed to be expressed mainly in the context of written calculation (written operations). M.T. speech nevertheless remained fluid and well developed suggesting preservation of language capabilities. On the reading level, M.T. had no significant problem. According to Yong et al. (2015), spatial dyslexia is a typical symptom of PCA patients in 80-95% of cases. M.T. didn't show any possible signs of dyslexia in the early PCA context. During neuropsychological evaluation, he was perfectly able to read a text. Considering these elements, can dyslexia be considered an initial symptom of PCA or does it appear in later stages? Borruat (2013) reported that the first PCA patients' complaints are usually difficulties in reading, writing, drawing, calculations, perception patterns or textures, short-term memory problems, difficulty reading analogue clock, problems identifying objects and walking

problems or orientation. As mentioned above, M.T.'s reading skills were intact in contrast, which represents an atypical feature, but may reflect his higher level of education and occupation. In contrast to reading, however, M.T. showed micrography and mild surface agraphia.

One of the reasons why a functional evaluation of M.T.'s abilities for activities of daily living was suggested was the severity of his condition and also the fact that his wife reported some significant deficits on a daily basis. Also, M.T. himself, his wife and the occupational therapist noticed a major loss of driving abilities. M.T.'s functional assessment revealed several problems that were not evidenced by the neuropsychological assessment. As reported by the patient himself during first neuropsychological assessment, his driving skills were a little diminished over the last years, but he claimed to still be a good driver. Functional assessment showed that he almost completely stopped driving due to his major orientation problems. One of the important strengths of a functional assessment is that the participant is asked to evaluate his own performance after a specific task. After all tasks administered in functional assessment, M.T. considered that his own performance was good while in reality, evaluators had to do almost everything for him suggesting anosognosia. Tasks administered by the occupational therapist showed a severe lack of strategy, poor planning and very slow information processing. Major acalculia and micrographic problems were also observed during functional assessment, but these features had already been observed during the neuropsychological assessment. This suggests that executive functions were affected to a greater extent than previously thought.

Anatomical MRI revealed that M.T.'s atrophy was localized in the parietal lobes, predominating in the right hemisphere suggesting the impairment of the occipito-parietal stream (dorsal pathway). PCA patients show bilateral occipitoparietal and occipitotemporal atrophy, often with right-sided predominance (Andrade et al., 2012; Whitwell et al., 2007; Migliaccio et al., 2009; Sitek et al., 2013; Spehl et al., 2015; Tat et al., 2015). Although, this element is in opposition with M.T.'s atrophy localized in the occipitoparietal zones. We also know that PCA affecting the dorsal pathway is more common than PCA with disturbance on the ventral pathway (Mcmonagle et al., 2006; Shames et al., 2015; Tat et al., 2015). Considering that M.T.'s neuropsychological assessment showed deficits in the visuospatial processing of information, we thereby can confirm our initial hypothesis that early-stage PCA starts by causing disturbances in the visuospatial functions underlined by regions of the occipitoparietal stream. Finally, preservation of the hippocampal region and the occipito-temporal pathway (ventral stream) is associated with integrity of visuoperceptual functions and a relative preservation of memory tasks which is altered in a typical presentation of Alzheimer disease. This preservation can be partly explained by the fact that M.T. is suffering from a dorsal stream PCA which usually brings dyspraxia, agraphia and visuospatial problems while impairments on the ventral stream can produce visual agnosia, topographic agnosia and alexia (Goldstein et al., 2011).

Finally, it needs to be mentioned that PCA is often considered to be an atypical presentation of AD. The association between PCA and AD can be partly explained by the

similar patterns of neurofibrillary tangles (NFT) and distribution of amyloid plaques found in both types dementia (Beaufils et al., 2014; Lehmann et al., 2013; Ossenkoppele et al., 2015; Wolk, 2013). At autopsy, it has been shown that PCA patients show higher counts of NFTs in primary and association visual areas, and relatively lower NFTs in medial temporal cortex, as opposed to AD patients presenting with the typical amnesic presentation (Tat et al., 2015). Some studies have reported that the number of amyloid plaques was 3-5 times higher in visual cortex compared to amnesic AD patients (Tat et al., 2015) ,while other studies did not find any difference in plaque distribution (Tat et al., 2015). Future studies are needed to specify the patterns of distribution of neuropathology in PCA vs. AD. This may accelerate our understanding of PCA in the early presentation of the disease. Recent studies on AD aim at getting earlier diagnosis by a combination between clinical features, neuroimaging and other biomarkers. Not much is known about the earliest symptoms and biomarkers distribution of PCA. The authors claim the need to recognize biomarkers sensitive in studies of non-amnesic presentations of AD as well (Tat et al., 2015).

General conclusion

PCA is still a relatively poorly understood clinical syndrome, at least in the early stage of the disease. In the current study, we report the case of a PCA patient presenting with relatively circumscribed difficulties in processing three-dimensional spatial information. MRI revealed biparietal atrophy, predominating clearly in the right hemisphere. These results suggest that M.T.'s visuospatial difficulties are due to lesions of the dorsal pathway, while the ventral inferotemporal pathway and medial temporal structures typically affected in sporadic

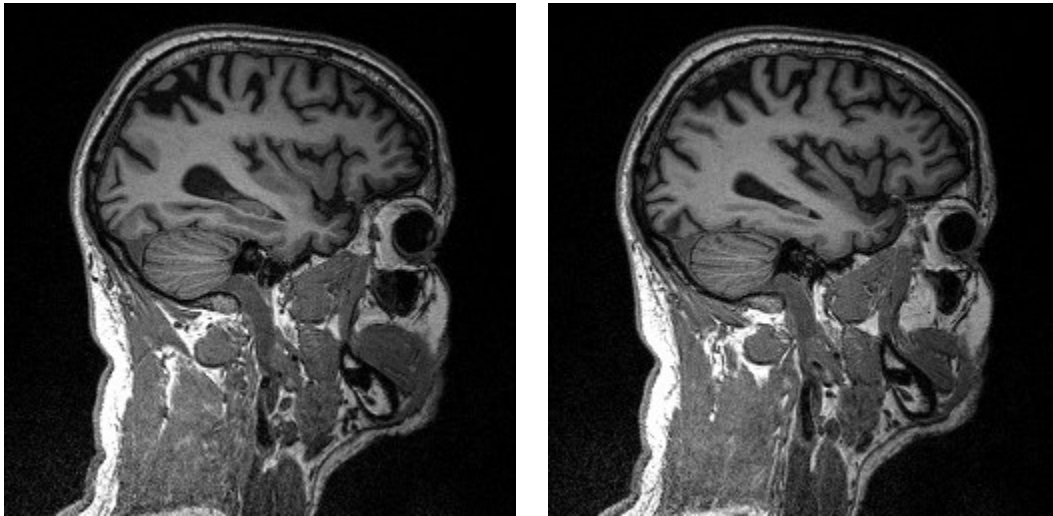
AD remain unaffected. A functional assessment also revealed that even if the neuropsychological deficits were relatively mild, the impact on activities of daily living was substantial. Altogether, the current study contributes to better refining our comprehension of early clinical features of PCA. A better understanding of early cognitive features of PCA may lead to better identification of this syndrome in the early stage of its development.

Acknowledgements

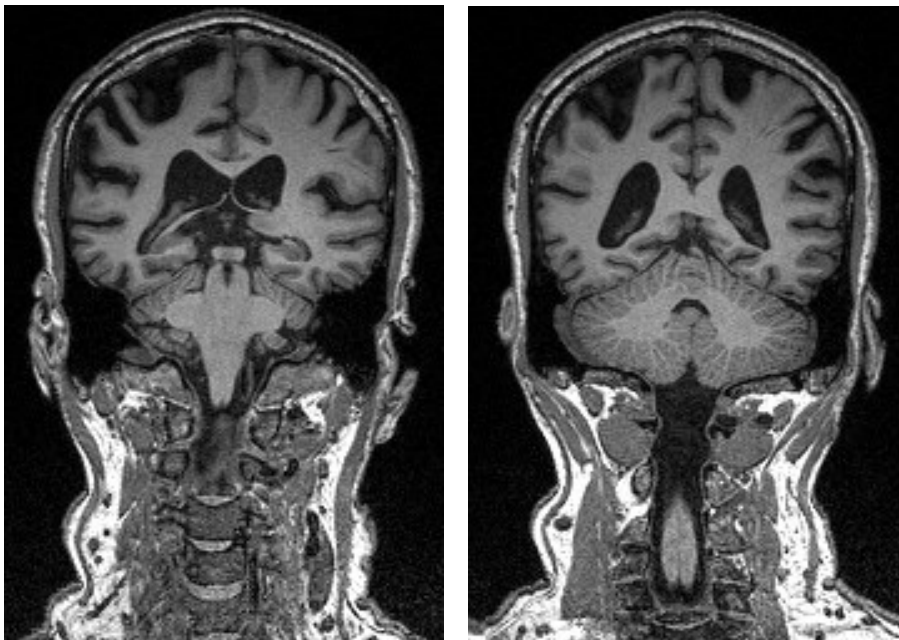
We wish to thank M.T. for his cooperation and patience with testing. We also wish to thank his wife for her helpful advice, and for his willingness to collaborate in this study. S.J. is supported by a Chercheur boursier senior award from the FRQ-S and by the Alzheimer Society of Canada.

Figure 1. MRI sagittal views (1A) and coronal views (1B) of M.T.'s brain (left is right), showing significant atrophy in the parietal lobes, predominating in the right hemisphere. Other brain regions are relatively preserved in contrast.

1A



1B



References

- Alves, J., Soares, J. M., Sampaio, A., & Gonçalves, Ó. F. (2013). Posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease: a meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. *Brain Imaging and Behavior*, 7(3), 353–361.
- Andrade, K., Kas, A., Valabregue, R., Samri, D., Sarazin, M., Habert, M.-O. ... Bartolomeo, P. (2012). Visuospatial deficits in posterior cortical atrophy: structural and functional correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(9), 860–863.
- Aresi, A., & Giovagnoli, A. R. (2009). The role of neuropsychology in distinguishing the posterior cortical atrophy syndrome and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 18(1), 65–70.
- Balint. (1909). Die seelenlahmung des "Schauens." *Monatschr Psychiatr Neurol*, 1, 25–51.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A. ... Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, 62, 1317–1322.
- Beaufils, E., Ribeiro, M. J., Vierron, E., Vercouillie, J., Dufour-Rainfray, D., Cottier, J.-P. ... Bretonneau, C. (2014). The Pattern of Brain Amyloid Load in Posterior Cortical Atrophy Using 18 F-AV45: Is Amyloid the Principal Actor in the Disease? *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 4, 431–441.
- Beh, S. C., Muthusamy, B., Calabresi, P., Hart, J., Zee, D., Patel, V., & Frohman, E. (2015). Hiding in plain sight: a closer look at posterior cortical atrophy. *Practical Neurology*, 15(1), 5–13.
- Benson, D. F., Davis, R. J., & Snyder, B. D. (1988). Posterior cortical atrophy. *Archives of Neurology*, 45(7), 789–93.

- Benton, A.L., Sivan, A.B., Hamsher, K., Varney, N.R., & Spreen, O. (1994). Contributions to neuropsychological assessment (2nd Ed.). *Orlando, FL: Psychological Assessment Resources.*
- Bier, N., Brambati, S., Macoir, J., Paquette, G., Schmitz, X., Belleville, S. ... Joubert, S. (2015). Relying on procedural memory to enhance independence in daily living activities: Smartphone use in a case of semantic dementia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 25(6), 913-935.
- Bokde, A. L., Pietrini, P., Ibáñez, V., Furey, M. L., Alexander, G. E., Graff-Radford, N. R., ... Horwitz, B. (2001). The effect of brain atrophy on cerebral hypometabolism in the visual variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58, 480–486.
- Borruat, F.-X. (2013). Posterior cortical atrophy: review of the recent literature. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(12), 406, 1-8.
- Brink, T. L., Sciences, B., Rose, L., & Alto, P. (1983). Development and validation of a depression report screening scale: a preliminary, *J.psychiat.Res*, 17(I). 37-49.
- Caixeta, L. (2011). Huntington’s disease presenting as posterior cortical atrophy. *Neurologia*, 69, 1–2.
- Caroppo, P., Belin, C., Grabli, D., Maillet, D., De Septenville, A., Migliaccio, R., ... Le Ber, I. (2015). Posterior Cortical Atrophy as an Extreme Phenotype of GRN Mutations. *JAMA Neurol*, 72(2), 224-228.
- Carrasquillo, M. M., Khan, Q. U. A., Murray, M. E., Krishnan, S., Aakre, J., Pankratz, V. S. ... Ertekin-Taner, N. (2014). Late-onset Alzheimer disease genetic variants in posterior cortical atrophy and posterior AD. *Neurology*, 82(16), 1455–62.
- Cohen, L. (2003). Visual Word Recognition in the Left and Right Hemispheres: Anatomical and Functional Correlates of Peripheral Alexias. *Cerebral Cortex*, 13(12), 1313–1333.

- Croisile, B. (2004). Benson's syndrome or Posterior Cortical Atrophy. *Orphanet*, 1–4.
- Crutch, S. J., Lehmann, M., Warren, J. D., & Rohrer, J. D. (2013). The language profile of posterior cortical atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(4), 460–466.
- Crutch, S. J., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Boeve, B. F., Cappa, S. F., Dickerson, B. C., ... Fox, N. C. (2013). Shining a light on posterior cortical atrophy. *Alzheimer's & Dementia*, 9(4), 463–465.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Deloche, G. I. R., Dordain, M., Tessier, C., & Cardebat, D. (1997). Diversity of patterns of improvement in confrontation naming rehabilitation: some tentative hypotheses. *J. Commun. Disord*, 30, 11–22.
- Depaz, R., Haik, S., Peoc'h, K., Seilhean, D., Grabli, D., Vicart, S. ... Brandel, J. P. (2012). Long-standing Prion Dementia Manifesting as Posterior Cortical Atrophy. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 26(3), 289–292.
- Folstein MF, Folstein SE, M. P. (1975). 'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189–98.
- Francio, V. T., Boesch, R., & Tunning, M. (2015). Treatment of a patient with posterior cortical atrophy (PCA) with chiropractic manipulation and Dynamic Neuromuscular Stabilization (DNS): A case report. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 59(1), 37–45.
- Gaillard, R., Naccache, L., Pinel, P., Clémenceau, S., Volle, E., Hasboun, D. ... Cohen, L. (2006). Direct Intracranial, fMRI, and Lesion Evidence for the Causal Role of Left Inferotemporal Cortex in Reading. *Neuron*, 50(2), 191–204.

- Gillebert, R., Schaevebeke, J., Bastin, C., Neyens, V., Bruffaerts, X., Weer, A. De ... Vandenberghe, X. R. (2015). 3D Shape Perception in Posterior Cortical Atrophy: A Visual Neuroscience Perspective, *The Journal of Neuroscience*, 35(37), 12673–12692.
- Goethals, M., & Santens, P. (2001). Posterior cortical atrophy. Two case reports and a review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 103(2), 115–119.
- Goldstein, M. A., Ivanov, I., & Silverman, M. E. (2011). Posterior cortical atrophy: An exemplar for renovating diagnostic formulation in neuropsychiatry. *Comprehensive Psychiatry*, 52(3), 326–333.
- Goodale, M.A., Milner, A.D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci.* 15, 20-25.
- Greene, J. D. W., & Hodges, J. R. (1996). Identification of famous faces and names in early Alzheimer's disease: Relationship to anterograde episodic and semantic memory impairment. *Brain*, 119, 111–128.
- Hinkley, L. B. N., Krubitzer, L. A., Padberg, J., & Disbrow, E. A. (2009). Visual-manual exploration and posterior parietal cortex in humans. *Journal of Neurophysiology*, 102(6), 3433–46.
- Ho, A. K., Iannakou, R., & Bradshaw, J. L. (2001). Motor instability in parkinsonian speech intensity. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14(2), 109–16.
- Howard, R., Ballard, C., O'Brien, J., Burns, A., & Manage, U. K. I. G. O. (2001). Guidelines for the management of agitation in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(7), 714–717.
- Isella, V., Villa, G., Mapelli, C., Ferri, F., Appollonio, I. M., & Ferrarese, C. (2015). The neuropsychiatric profile of posterior cortical atrophy. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 28(2), 136–144.

- Ivnik, R. J., Smith, G. E., Lucas, J. A., Tangalos, E. G., Kokmen, E., & Petersen, R. C. (1997). Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(5), 676–91.
- Jacquier-Roux, M., Valdois, S., Zorman, M. (2002). ODÉDYS, Outil de dépistage des dyslexies. Laboratoire Cogni-Sciences IUFM de Grenoble, 1-55.
- Jallad, R. H., McWhorter, K. A., Siple, J. F., & Chui, J. S. (2015). Derailed Dementia: Alzheimer’s disease versus Posterior Cortical Atrophy. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(2), 418–419.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Barton, J. J., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2003). Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy. *Brain*, 126, 2537–50.
- Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., & Gu, C. (2015). Early-onset and late-onset Alzheimer’s disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, 74, 217-32.
- Kaplan E., Goodglass, H., & Weintraub, S.(1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia, PA: *Lea & Febiger*.
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(4), 217–230.
- Langlois, R., Joubert, S., Benoit, S., Dostie, V., Rouleau, I., Langlois, R., ... Rouleau, I. (2015). L’évaluation de la mémoire rétrograde dans la population Québécoise âgée : Le PUB-40 et le PUB-12 *. *Canadian Journal on Aging*, 34(3), 411–421.
- Lavallée, M. M., Gandini, D., Rouleau, I., Vallet, G.T., Joannette, M., Kergoat, M.J., ... Joubert, S. (2016). A Qualitative Impairment in Face Perception in Alzheimer’s Disease :

Evidence from a Reduced Face Inversion Effect. *Journal of Alzheimer's disease*, 51, 1225–1236.

Lehmann, M., Barnes, J., Ridgway, G. R., Wattam-bell, J., Warrington, E. K., Fox, N. C., & Crutch, S. J. (2011). Basic Visual Function and Cortical Thickness Patterns in Posterior Cortical Atrophy. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2122-2132.

Lehmann, M., Crutch, S. J., Ridgway, G. R., Ridha, B. H., Barnes, J., Warrington, E. K., ... Fox, N. C. (2011). Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(8), 1466–1476.

Lehmann, M., Ghosh, P. M., Madison, C., Jr, R. L., Corbetta-rastelli, C., Weiner, M. W. ... Rabinovici, G. D. (2013). Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain*, 136, 844–858.

Mahieux-laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., & Moroni, C. (2009). Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Neurol*, 165, 560-567.

Mcmonagle, P., Deering, F., Berliner, Y., & Kertesz, A. (2006). The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 66(3), 331–338.

Mendez, M. F., Ala, T., & Underwood, K. L. (1992). Development of Scoring Criteria for the Clock Drawing Task in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 40, 1095–1099.

Mendez, M.F., Ghajariania, M.G., Perryman, K.M. (2002). Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 14, 33-40.

- Migliaccio, R., Agosta, F., Rascovsky, K., Karydas, A., Bonasera, S., Rabinovici, G. D. ... Gorno-Tempini, M. L. (2009). Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology*, *73*(19), 1571–8.
- Migliaccio, R., Agosta, F., Scola, E., Magnani, G., Cappa, S. F., Pagani, E., ... Filippi, M. (2012). Ventral and dorsal visual streams in posterior cortical atrophy: A DT MRI study. *Neurobiology of Aging*, *33*(11), 2572–2584.
- Migliaccio, R., Agosta, F., Toba, M. N., Samri, D., Corlier, F., de Souza, L. C. ... Bartolomeo, P. (2012). Brain networks in posterior cortical atrophy: A single case tractography study and literature review. *Cortex*, *48*(10), 1298–1309.
- Mishkin, M., & Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behavioural Brain Research*, *6*(1), 57–77.
- Nestor, P. J., Caine, D., Fryer, T. D., Clarke, J., & Hodges, J. R. (2003). The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *74*(11), 1521–1529.
- Ossenkoppele, R., Schonhaut, D. R., Baker, S. L., O'Neil, J. P., Janabi, M., Ghosh, P. M. ... Rabinovici, G. D. (2015). Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. *Annals of Neurology*, *77*(2), 338–42.
- Pick A. (1902). Uber eine eigentimliche Sehstorung senil Dementer. *Jahrb Psychiatrie Neurol*, *22*, 35-44.
- Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A. M., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J. M., ... Agid, Y. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology*, *39*(6), 762–8.

- Rey, A. (1960). *Test de la Figure complexe de Rey*. Paris : Les Éditions Du Centre de Psychologie Appliquée.
- Rice, N. J., Valyear, K. F., Goodale, M. a, Milner, a D., & Culham, J. C. (2007). Orientation sensitivity to graspable objects: an fMRI adaptation study. *NeuroImage*, 36, 87–93.
- Riddoch, M.J., Humphreys, G. W. (1993). BORB: the Birmingham Object Recognition Battery. *Lawrence Erlbaum Associates*, Hove, UK.
- Rusconi, E., Pinel, P., Dehaene, S., & Kleinschmidt, A. (2010). The enigma of Gerstmann’s syndrome revisited: a telling tale of the vicissitudes of neuropsychology. *Brain*, 133(2), 320–332.
- Schmidtke, K., Hüll, M., & Talazko, J. (2005). Posterior cortical atrophy: Variant of Alzheimer’s disease? A case series with PET findings. *Journal of Neurology*, 252(1), 27–35.
- Shakespeare, T. J., Kaski, D., Yong, K. X. X., Paterson, R. W., Slattery, C. F., Ryan, N. S., ... Crutch, S. J. (2015). Abnormalities of fixation, saccade and pursuit in posterior cortical atrophy. *Brain*, 138, 1976–91.
- Shakespeare, T. J., Yong, K. X. X., Foxe, D., Hodges, J., & Crutch, S. J. (2015). Pronounced Impairment of Everyday Skills and Self-Care in Posterior Cortical Atrophy, *Journal of Alzheimer’s Disease*, 43, 381–384.
- Shames, H., Raz, N., & Levin, N. (2015). Functional neural substrates of posterior cortical atrophy patients. *Journal of Neurology*, 262(7), 1751–1761.
- Singh, T. D., Josephs, K. A., Machulda, M. M., Drubach, D. A., Apostolova, L. G., Lowe, V. J., & Whitwell, J. L. (2015). Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. *J Neurol*, 262, 1483–1492.

- Sitek, E. J., Narożańska, E., Peplowska, B., Filipek, S., Barczak, A., Styczyńska, M. ... Żekanowski, C. (2013). A patient with posterior cortical atrophy possesses a novel mutation in the presenilin 1 gene. *PloS One*, 8(4), 1-6.
- Snowden, J. S., Stopford, C. L., Julien, C. L., Thompson, J. C., Davidson, Y., Gibbons, L., ... Mann, D. (2007). Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*, 43(7), 835–845.
- Spehl, T. S., Hellwig, S., Amtage, F., Weiller, C., Bormann, T., Weber, W. A. ... Frings, L. (2015). Syndrome-Specific Patterns of Regional Cerebral Glucose Metabolism in Posterior Cortical Atrophy in Comparison to Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease-A [F-18]-Fdg Pet Study. *Journal of Neuroimaging*, 25(2), 281–288.
- Suárez-González, A., Henley, S. M., Walton, J., & Crutch, S. J. (2015). Posterior Cortical Atrophy. *Psychiatric Clinics of North America*, 38(2), 211–220.
- Suwa, A., Nishida, K., Utsunomiya, K., Nonen, S., Yoshimura, M., Takekita, Y. ... Kinoshita, T. (2015). Neuropsychological Evaluation and Cerebral Blood Flow Effects of Apolipoprotein E4 in Alzheimer's disease Patients after One Year of Treatment: An Exploratory Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 5, 414–423.
- Tang-Wai, D.F., Graff-Radford, N.R., Boeve, B.F., & al. (2004). Clinical, genetic, & neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 63, 1168-74.
- Tat, L., Chan, A., Lynch, W., May, M. De, Horton, J. C., Miller, B. L. ... Rabinovici, G. D. (2015). Prodromal posterior cortical atrophy : clinical, neuropsychological, and radiological correlation. *Neurocase*, 21(1), 44-55.
- Thomas-Anterion, C., & Puel, M. (2006). La mémoire collective, mémoire des événements publics et des célébrités : Les batteries EVE 30 et TOP 30. Marseille : *Solal*.

- Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calacis F, Wyns C, A. S. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). 25-47. Marseille : *Solal*.
- Videaud, H., Torny, F., Cartz-Piver, L., Deschamps-Vergara, N., & Couratier, P. (2012). Prise en charge non médicamenteuse de l'atrophie corticale postérieure : expérience préliminaire d'un programme psychoéducatif. *Revue Neurologique*, 168(11), 861–867.
- Warrington, E.K., James, M. (1985). The Visual Object and Space Perception Battery. Bury St Edmunds (UK): Thames Valley Test Company.
- Wechsler, D. (1997). Administration and scoring manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd Ed.). *The Psychological Corporation*, San Antonio, TX.
- Wechsler, D. (2001). Échelle clinique de mémoire de Wechsler MEM III (WMS-III). Paris : *Les éditions Du Centre de Psychologie Appliquée*.
- Wechsler, D. (2011). WAIS-IV, Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes. Manuel d'administration et de cotation. Paris : *Les éditions Du Centre de Psychologie Appliquée*.
- Wolk, D. A. (2013). Amyloid imaging in atypical presentations of Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(12), 1-10.
- Yong, K. X. X., Rajdev, K., Shakespeare, T.J., Leff, A.P., & Crutch, S.J. (2015). Facilitating text reading in posterior cortical atrophy. *Neurology*, 85, 339-348.
- Yong, K. X. X., Shakespeare, T. J., Cash, D., Henley, S. M. D., Warren, J. D., & Crutch, S. J. (2014). (Con) text-specific effects of visual dysfunction on reading in posterior cortical atrophy. *Cortex*, 57, 92–106.
- Yoshida, T., Yuki, N., & Nakagawa, M. (2006). Complex visual hallucination and mirror sign in posterior cortical atrophy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(1), 62–65.

Zakzanis, K. K., & Boulos, M. I. (2001). Posterior cortical atrophy. *The Neurologist*, 7(6), 341–349.

3. Discussion

Cette étude avait pour but de réaliser une étude de cas approfondie d'un patient atteint d'une ACP en stade débutant et d'investiguer les processus neuropsychologiques et fonctionnels inauguraux de cette démence atypique. (i) Le profil neuropsychologique de M.T. en stade précoce s'est caractérisé au premier plan par des atteintes des fonctions visuospatiales, plus spécifiquement pour le traitement d'information de nature tridimensionnelle. En revanche, les processus visuoperceptifs étaient préservés, n'affectant pas les capacités de dénomination ou de reconnaissance. (ii) Le portrait symptomatologique de M.T. a permis de démontrer que ses difficultés reflétaient une atteinte de la voie dorsale, avec une relative préservation de la voie ventrale. (iii) L'évaluation fonctionnelle a mis en lumière des problèmes exécutifs plus importants que les résultats obtenus aux tests lors de l'évaluation neuropsychologique, qui se traduisaient notamment par des problèmes significatifs dans la planification et la compréhension, et ayant des impacts significatifs sur l'autonomie de M.T. dans sa vie quotidienne. Finalement, (iv) l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis de cibler une atrophie des lobes pariétaux, prédominant dans l'hémisphère droit. L'hypothèse de ce projet est donc partiellement confirmée : les atteintes neuropsychologiques en début de maladie touchent de manière relativement spécifique les fonctions visuospatiales. Au niveau fonctionnel, ces atteintes causent des difficultés dans les activités de la vie quotidienne spécialement pour les tâches sollicitant les fonctions visuospatiales et ce, même en stade débutant d'ACP. Cependant, l'hypothèse initiale selon laquelle les fonctions visuoperceptives seraient préservées ainsi que l'ensemble des autres fonctions cognitives doit être réfutée. Les fonctions visuoperceptives sont relativement intactes chez M.T., mais l'évaluation

neuropsychologique a permis d'observer des atteintes en mémoire et aux fonctions exécutives alors que l'évaluation fonctionnelle a également ciblé des atteintes aux fonctions exécutives beaucoup plus sérieuses qu'observées en évaluation neuropsychologique. Finalement, sur le plan neuroanatomique, les résultats en IRM concordent avec notre hypothèse initiale. Les difficultés spatiales sont associées à des atteintes des régions pariéto-occipitales et une préservation des régions inféro-temporales.

Présentement, il n'y a pas de consensus sur les critères diagnostics de l'ACP (Wolk, 2013). La rareté de ce syndrome explique en partie la difficulté à le diagnostiquer. Il y a donc un besoin inhérent de trouver un consensus sur la définition et les critères cliniques de l'ACP. De plus, l'ACP est un syndrome typiquement diagnostiqué assez tardivement. En fait, les troubles typiques de l'ACP, principalement de nature visuelle, sont souvent moins rapportés que des troubles de nature langagière ou de mémoire, ou du moins les plaintes surviennent plus tardivement lorsque les symptômes deviennent vraiment problématiques et que l'entourage commence à s'en rendre compte. En fait, les patients associent ce genre de symptômes à des problèmes de vision principalement liés au vieillissement et leur entourage a tendance à relativiser la sévérité des signes cliniques. On considère donc le problème comme étant périphérique. Dans plusieurs des cas d'ACP, des examens ophtalmologiques ont été réalisés à tort et les spécialistes ne trouvaient rien, car ce n'est pas le système visuel périphérique qui est touché mais bien les fonctions corticales visuelles (Crutch, Lehmann, et al., 2013). Par ailleurs, les patients au stade prodromal ou débutant de l'ACP sont rarement évalués en clinique de démence, car les symptômes sont initialement perçus comme étant de

nature ophtalmologique (Tat et al., 2015). Pour M.T., les changements ont été observés tôt et principalement, grâce à ses proches. Sa famille a remarqué, lors d'un voyage en famille, des changements importants dans sa conduite et des problèmes significatifs d'orientation en plus d'une perte graduelle de confiance en ses moyens dans des lieux nouveaux. Sa femme a réalisé des changements au quotidien dans son habillage (e.g. difficultés à attacher ses boutons de manchette, refus de porter des chemises), sa fluence verbale et son discours (e.g. tendance à s'effacer dans des conversations pour éviter de commettre une erreur de langage) et son écriture (e.g. micrographie). M.T. a également observé des changements au niveau professionnel dans le cadre de ses fonctions de juge (e.g. mettre sa toge à l'envers, oublier de remonter sa braguette, difficultés à faire un nœud de cravate). Les plaintes initiales rapportées par M.T. et son entourage démontrent que l'on peut retrouver des atteintes visuospatiales prédominantes, mais aussi au second plan des difficultés au niveau des praxies, de lecture, d'écriture et de manque du mot en stade débutant d'ACP. De plus, certaines caractéristiques de l'ACP comme sa rareté dans la population, son profil atypique de symptômes ainsi que son âge d'apparition précoce causent souvent des problèmes dans le diagnostic de ce syndrome au stade débutant (Crutch, Lehmann et al., 2013). Notons que M.T. n'a pas manifesté de signes de dépression ou d'anxiété (GDS=0/30) et ceci peut être partiellement expliqué par le soutien constant de sa famille. Suárez-González et al. (2015) mentionnent que le soutien de l'entourage est un élément majeur de la prise en charge de l'ACP.

Les différentes performances de M.T. aux tests neuropsychologiques ont permis de démontrer une dissociation intéressante entre le traitement visuo perceptif et le traitement

visuospatial, respectivement soutenus par les voies ventrale et dorsale. L'analyse du fonctionnement intellectuel a permis de mettre en lumière un écart majeur entre le QI performance (QI performance=61) de M.T. et le QI verbal (QI verbal=103), pouvant s'expliquer par cette atteinte du traitement visuospatial touché. Les patients ACP démontrent généralement un écart marqué entre le QI performance et le QI verbal de la WAIS-III (Beh et al., 2015).

Les capacités d'identification et de dénomination d'objets (e.g. *Identification of natural kinds and man-made exemplars*, *Identification of famous faces*, VOSP) sont préservées chez M.T. démontrant l'authenticité des fonctions visuoperceptives. En revanche, les blocs de la WAIS-III, les cubes de la VOSP, la copie de la figure de Rey et le *Clock drawing test* étant tous déficitaires chez M.T., ceci démontrant des problèmes prédominants au niveau visuospatial mais également au niveau visuoconstructif (dépendant dans ce cas de l'intégrité du traitement visuospatial). L'empan visuospatial à l'endroit et à l'envers de M.T. était également significativement atteint en comparaison avec son empan verbal (mémoire à court terme et mémoire de travail), résultant encore une fois de ses difficultés sous-jacentes dans le processus d'informations visuospatiales complexes. Ces éléments appuient encore une fois l'hypothèse initiale de ce projet démontrant que l'ACP débutante affecte principalement la voie dorsale tout en préservant la voie ventrale et ses fonctions propres. La question reste ouverte à savoir si des formes distinctes ventrale vs. dorsale d'ACP existent, ou si l'ACP est caractérisée par différents stades d'évolution de la maladie, touchant par exemple en premier lieu la voie dorsale puis progressivement ensuite la voie ventrale. Cependant, l'étude détaillée

de notre patient montre qu'en tout début de maladie, les déficits touchent sélectivement la voie dorsale. Bien qu'un suivi longitudinal permette de confirmer cette hypothèse, nous pensons que les déficits évoluent au cours de la maladie progressivement vers une atteinte de la voie ventrale. Gillebert et al. (2015) considèrent que l'ACP est une constellation complexe de troubles visuoperceptifs et visuospatiaux et que la topographie des dommages neuropathologiques de l'ACP est hétérogène avec des variations au niveau de l'implication de la voie ventrale et de la voie dorsale. Il est donc primordial de déterminer si de telles variations dans les symptômes peuvent signifier un stade d'évolution différent dans la maladie. Si un patient est dans un stade plus avancé d'ACP, il est possible que la voie ventrale et la voie dorsale soient endommagées, causant une multitude de déficits. Inversement, l'ACP débutante pourrait potentiellement commencer avec des atteintes sélectives d'une seule voie anatomique.

Certains auteurs considèrent que les difficultés dans la perception des objets et de l'espace pourraient respectivement aider à prédire le degré d'amincissement cortical des voies dorsale et ventrale dans l'ACP (Lehmann et al., 2011). Des déficits dans la perception 3D chez les ACP ont été précédemment documentés dans la littérature (Gillebert et al., 2015), mais il a été suggéré que les déficits dans les processus d'analyse des formes 3D n'ont pas été analysés de façon systématique et scientifique. Néanmoins, Gillebert et al. (2015) ont recruté 13 patients ACP et 30 sujets sains appariés plus un groupe contrôle de patients avec une démence à corps de Lewy (DCL) et un groupe de patients MA afin d'enquêter sur les processus visuels de base dans la perception des formes 3D selon quatre composantes (ombrage, mouvement, texture et disparité binoculaire). Les participants ACP et DCL

présentaient des déficits importants dans le processus de perception des formes 3D tout comme les MA mais à un degré moindre. Ces auteurs ont conclu que le traitement d'information des formes visuelles 3D est sous-tendu à la fois par la voie dorsale et la voie ventrale (Mishkin & Ungerleider, 1982), mais la contribution de chaque voie varie en fonction des indices définissant la forme 3D: Les formes visuelles 3D extraites par l'ombrage seraient prises en charge par le cortex temporal inférieur (voie ventrale) tandis que les formes 3D reconnues par la texture et la disparité reposeraient à la fois sur la voie ventrale et la voie dorsale. Les résultats de leur étude ont révélé une association entre les déficits au processus de perception 3D selon l'ombrage et une perte de volume au cortex inférotemporal postérieur droit. Quant à eux, les déficits en perception 3D basés sur la disparité binoculaire sont associés à des atrophies plus antérieures et des atteintes du cortex prémoteur droit. Pour faire un parallèle avec notre étude, pratiquement aucune forme 3D suscitant une perception visuelle basée sur une des quatre composantes n'a été utilisée, sauf pour les blocs WAIS-III et les cubes de la VOSP, car une partie de ce test (e.g. Cubes) exige des rotations mentales qui peuvent être considérées comme un moyen de traitement de l'information 3D basé sur le mouvement. On peut souligner que les déficits les plus importants de M.T. ont été trouvés pour les tâches qui nécessitent vraisemblablement des formes de mouvement 3D (e.g. Blocs de la WAIS-III, Cubes de la VOSP). En revanche, les silhouettes et les décisions d'objets de la VOSP exigeant une forme de perception 3D axée sur la disparité ne sont pas déficitaires chez M.T. Par conséquent, il est possible que les symptômes les plus importants chez M.T. puissent être liés à des déficits dans la perception 3D (impliquant possiblement un mouvement relatif) attribuables à des lésions de la voie dorsale et affectant plus sévèrement le traitement

visuospatial et visuoconstructif. Malheureusement, Gillebert et al. (2015) n'ont pas fait mention du degré de sévérité des patients ACP, ce qui représente une limite de leur étude.

Par ailleurs, peu d'études sur l'ACP se sont intéressées à la présence d'hallucinations visuelles. Pourtant, M.T. a rapporté, au cours de la première évaluation neuropsychologique, un épisode isolé d'hallucination visuelle durant une nuit qui fut corroboré par sa conjointe. Il raconte s'être soudainement réveillé au beau milieu de la nuit, s'être assis dans son lit pour voir une personne se tenant debout dans sa chambre. Il réveilla immédiatement sa femme qui le rassura en lui disant que personne ne se tenait debout. Les hallucinations visuelles sont des symptômes typiques des démences à corps de Lewy (DCL) ou des dégénérescences corticobasales (DCB) (Beh et al., 2015; Crutch, Lehmann, et al., 2013; Nestor et al., 2003; Spehl et al., 2015; Suárez-González et al., 2015; Wolk, 2013; Yoshida, Yuki, & Nakagawa, 2006). Certains auteurs pensent que les hallucinations visuelles ne se manifestent jamais dans les stades précoces de l'ACP (Whitwell et al., 2007) alors que d'autres considèrent que les hallucinations visuelles peuvent se produire aux stades débutants de la maladie (Beaufils et al., 2014). L'épisode isolé d'hallucination visuelle de M.T. prouve que l'on peut retrouver ce genre de symptômes dans les stades inauguraux de l'ACP chez certains patients.

L'évaluation fonctionnelle est un outil particulièrement utile, car elle permet potentiellement, dans un contexte de vie quotidienne, de découvrir des troubles n'ayant pas été observés lors de l'évaluation neuropsychologique et de révéler des dysfonctionnements d'un patient dans les activités de la vie de tous les jours. Dans la littérature, on connaît plus

d'éléments sur la nature cognitive des déficits de l'ACP mais très peu sur ses impacts dans la vie quotidienne des patients (Bier et al. 2016, en préparation). Dans ce contexte, une évaluation fonctionnelle détaillée a été réalisée auprès de M.T. Celle-ci a été difficile à réaliser puisqu'il ne s'est jamais vraiment impliqué dans les tâches ménagères ou dans la cuisine, du fait de sa carrière professionnelle très exigeante. Néanmoins, elle a permis de révéler des problèmes exécutifs importants (e.g. 45 minutes pour faire un simple calcul de budget, 75 minutes pour planifier un trajet Mtl-Toronto), alors que l'évaluation neuropsychologique mettait en évidence des troubles exécutifs de second plan. L'évaluation fonctionnelle a également pu mettre en évidence un temps de traitement important requis pour la résolution de problèmes au quotidien (par exemple, utiliser le bottin téléphonique au lieu de l'internet pour rechercher un numéro de téléphone), ainsi que des difficultés au niveau de la compréhension de consignes pour la réalisation d'une tâche, alors que la compréhension telle qu'évaluée en neuropsychologie s'est révélée être normale. Un autre élément clé de l'évaluation fonctionnelle est de demander au participant d'évaluer sa propre performance (introspection). Après chaque tâche, même si les évaluateurs avaient pratiquement plus travaillé que M.T. pour accomplir la tâche demandée, (e.g. Faire les opérations arithmétiques pour calculer le budget à la place de M.T., proposer l'usage d'internet au lieu du bottin téléphonique pour trouver l'horaire des autocars), M.T. considérait toujours avoir très bien performé, faisant preuve d'un certain degré d'anosognosie. En résumé, l'évaluation fonctionnelle de M.T., dans un contexte de vie quotidienne, a révélé une vitesse de traitement de l'information réduite, des problèmes sérieux de compréhension, une mauvaise utilisation et planification de stratégies pour la résolution de tâches complexes en plus d'atteintes significatives sur le plan exécutif.

Bier et collègues ont conduit une évaluation fonctionnelle d'une femme (DD) atteinte d'une ACP débutante (Bier et al., 2016, en préparation). Le *Activities of Daily Living (ADL) profile* fut administré pour 7 tâches choisies par la patiente : préparer un repas simple, préparer un repas chaud, arroser les plantes, se laver et s'habiller, aller prendre une marche et faire l'épicerie. Quatre éléments furent évalués lors de la réalisation de chaque tâche : formulation d'un but, planification, application et vérification si le but est atteint. La plus grande difficulté fut observée lors de l'application des tâches. Plus précisément, DD eut besoin d'assistance pour se rendre à l'épicerie en sécurité et également pour trouver les différents aliments dans les rangées du magasin. Les auteurs documentèrent également des déficits dans la formulation du but et dans la planification spécifiquement pour les tâches nouvelles et non-familiales. M.T. présente tout d'abord un profil d'ACP similaire à DD, les fonctions visuospatiales étant touchées de manière prédominante. Les problèmes de planification de DD sont similaires aux difficultés de M.T. à utiliser de bonnes stratégies en vue de réaliser une tâche. Par contre, M.T. n'a eu aucun problème à trouver les aliments nécessaires à la confection de son repas lors de son évaluation fonctionnelle. De plus, DD présentait des problèmes sévères d'orientation et de vision, étant dans un stade plus avancé de la maladie. Ces éléments démontrent que les manifestations fonctionnelles dans la vie quotidienne peuvent varier d'un cas à l'autre, reflétant fort probablement le degré de progression de la maladie : plus la maladie est avancée, plus les répercussions fonctionnelles seront importantes. Ainsi, une meilleure compréhension de l'impact de la sévérité des déficits visuels et perceptifs affectant l'autonomie fonctionnelle dans l'ACP est nécessaire (Bier et al., 2016, en préparation). Ces études récentes soulignent le fait que l'impact fonctionnel de la maladie devrait être plus systématiquement étudié,

contribuant ainsi à la planification de l'intervention et à la prise en charge des patients. Par ailleurs, les résultats de l'étude fonctionnelle de DD suggèrent que les symptômes cognitifs peuvent être d'autant plus évidents dans des environnements écologiques précis tels que des lieux non-familiers ou des environnements avec une abondance de stimuli visuels (ex. dans un supermarché). Finalement, Bier et al. (2016, en préparation) soulignent l'utilité de questionnaires évaluant les activités de la vie quotidienne comme le *ADL* pour cibler des difficultés importantes n'ayant pas été observées par des questionnaires *proxy* ou des versions courtes d'évaluations des performances de base. En somme, nombreux sont les avantages de conduire une évaluation fonctionnelle pour clarifier la nature des symptômes et leur sévérité potentiellement plus importante que l'aurait analysé une évaluation cognitive ou neuropsychologique. Les ergothérapeutes peuvent ainsi, à la lumière de leurs observations, proposer des stratégies alternatives pour améliorer l'autonomie des patients. Dans le cas de M.T., le temps requis pour la réalisation des tâches demandées étant beaucoup plus important que la normale, il y a donc un besoin impératif de l'aider à adopter des stratégies compensatoires pour faciliter sa vie au quotidien.

Au niveau neuroanatomique, l'atrophie de M.T. observée à l'IRM se situait au niveau bipariétal, prédominant dans l'hémisphère droit. Sur la base des résultats de l'évaluation neuropsychologique de M.T., nous pouvons confirmer notre hypothèse initiale selon laquelle l'ACP débute par des atteintes des fonctions visuospatiales, sous-tendues par des lésions de la voie dorsale. Andrade et al. (2012) rapportent l'hypothèse d'une spécialisation hémisphérique droite pour le traitement spatial et l'orientation spatiale. Plusieurs études ont également

suggéré que les atteintes de la voie dorsale sont les plus fréquentes dans l'ACP (Mcmonagle et al., 2006; Shames et al., 2015; Tat et al., 2015). D'autres études ont montré que les patients ACP présentent typiquement une atrophie occipito-pariétale et occipito-temporale bilatérale avec une prédominance du côté droit (Andrade et al., 2012; Whitwell et al., 2007; Migliaccio et al., 2009; Sitek et al., 2013; Spehl et al., 2015; Tat et al., 2015). Cet élément ne concorde toutefois pas avec l'atrophie de M.T. circonscrite de la zone occipito-pariétale. Ces résultats suggèrent que les déficits visuospatiaux typiques de l'ACP pourraient ne pas résulter uniquement de dommages corticaux, mais aussi d'une dysfonction du réseau latéral droit conjointement à des dommages à la matière blanche et aux circuits visuels primaires. Finalement, l'intégrité anatomique de la région hippocampique et de la voie occipito-temporale (voie ventrale) est compatible avec l'intégrité des fonctions visuo-perceptives et une relative préservation aux tâches de mémoire (en contraste avec une présentation typique de maladie d'Alzheimer).

Recruter des participants ACP pour conduire des études en vue de mieux documenter cette maladie atypique n'est pas une tâche facile dû au nombre très faible de patients touchés par cette maladie (Yong, 2015). La prévalence de l'ACP est encore méconnue (Borruat, 2013; Crutch et al., 2013; Francio et al., 2015; Snowden et al., 2007; Yong, 2015) tout comme son incidence (Borruat, 2013; Croisile, 2004; Crutch et al., 2013; Crutch, Lehmann, et al., 2013; Francio et al., 2015; Jallad et al., 2015); ce qui permet de considérer l'ACP comme une maladie rare et atypique (Jallad et al., 2015). Malgré ce manque de données épidémiologiques, on estime que l'ACP représenterait 4% des démences et 5% des formes atypiques d'une MA

(Borruat, 2013). Snowden et al. (2007) ont rapporté que la prévalence des profils atypiques de MA est inconnue, car les études sur cette population clinique sont exclusivement des études de cas ou de petits groupes de patients. L'étiologie est également une statistique incertaine qui ne peut être confirmée qu'à l'évaluation post-mortem (Francio et al., 2015). Toutefois, l'âge d'apparition typique de l'ACP se situe généralement entre la cinquantaine et le début de la soixantaine (Crutch et al., 2013), pouvant se manifester autant chez les hommes que chez les femmes et se caractérisant par une progression insidieuse et des symptômes rapportés parfois plusieurs années avant le diagnostic (Borruat, 2013). D'autres études rapportent toutefois des données contradictoires suggérant l'âge d'apparition moyen de l'ACP entre 45 et 74 ans avec une proportion plus grande de femmes (Crutch, Lehmann, et al., 2013). Le manque de données épidémiologiques sur l'ACP est un problème majeur pour la portée des travaux cliniques et de recherche visant à mieux catégoriser et caractériser cette démence atypique.

En dernier point, il importe de souligner les limites potentielles de cette étude de cas. Ce projet a permis d'apporter de nombreuses informations sur l'ACP en début d'évolution et l'étude approfondie d'un seul patient peut contribuer de manière importante à mieux caractériser des syndromes de façon riche et holistique. Par contre, il faut user de prudence quant à la généralisation des résultats. Une seule évaluation approfondie d'un patient comporte en soi des limites de validité, de fidélité et de généralisation. L'absence de suivi longitudinal représente une limite dans la portée des résultats et cet élément pourra être corrigé dans le cadre d'une étude future investiguant la progression de la maladie. L'absence d'analyses précises des régions touchées du cerveau nous soustrait à discuter des corrélats

neuroanatomiques de façon qualitative. L'évaluation fonctionnelle, ayant révélée des informations cruciales du profil atypique de M.T., pourrait tout de même être conduite plus en profondeur encore une fois dans une étude future.

4. Conclusion

L'ACP demeure une démence atypique rare. Dans les dernières années, beaucoup de travaux ont documenté les symptômes de l'ACP dans un stade intermédiaire ou avancé, mais peu de données ont été rapportées sur les manifestations initiales de ce syndrome. Les résultats de la présente étude ont permis de mieux caractériser sur le plan neuropsychologique les éléments inauguraux de l'ACP, en lien avec les lésions neuroanatomiques. L'évaluation neuropsychologique et les corrélats neuroanatomiques permettent de confirmer l'hypothèse de déficits visuospatiaux inauguraux attribuables à des lésions de la voie dorsale occipito-pariétale, contrastant avec une préservation de la voie ventrale inférotemporale et des structures temporales médianes typiquement atteintes dans la présentation classique de la démence de type Alzheimer. Bien que cela puisse faire l'objet d'études ultérieures et reste à vérifier, nous faisons l'hypothèse que l'ACP dans le stade débutant commence par des difficultés dans le domaine visuospatial, puis évolue subséquentement vers des difficultés plus diffuses sur le plan visuel en lien avec la progression de l'atrophie vers d'autres régions du cerveau incluant la région inférotemporale. L'évaluation fonctionnelle a révélé des difficultés au quotidien plus sévères que les résultats obtenus dans le contexte de l'évaluation neuropsychologique, démontrant ainsi l'utilité d'une telle évaluation et sa mise en parallèle avec les résultats cognitifs afin de dresser un portrait plus global de syndromes rares tels que

l'ACP. Globalement, cette étude de cas a permis d'améliorer notre compréhension des symptômes cognitifs inauguraux d'un syndrome neurodégénératif encore relativement méconnu, de comprendre l'impact fonctionnel de ce déclin cognitif dans la vie de tous les jours et de mettre ces difficultés en relation avec la neuroanatomie.

5. Références

- Alves, J., Soares, J. M., Sampaio, A., & Gonçalves, Ó. F. (2013). Posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease: a meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. *Brain Imaging and Behavior*, 7(3), 353–361.
- Andrade, K., Kas, A., Valabregue, R., Samri, D., Sarazin, M., Habert, M.-O. ... Bartolomeo, P. (2012). Visuospatial deficits in posterior cortical atrophy: structural and functional correlates. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(9), 860–863.
- Aresi, A., & Giovagnoli, A. R. (2009). The role of neuropsychology in distinguishing the posterior cortical atrophy syndrome and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease*, 18(1), 65–70.
- Balint. (1909). Die seelenlahmung des "Schauens". *Monatschr Psychiatr Neurol*, 1, 25–51.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A. ... Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, 62, 1317–1322.
- Barry, D., Bates, M. E., & Labouvie, E. (2008). FAS and CFL Forms of Verbal Fluency Differ in Difficulty: A Meta-analytic Study. *Appl Neuropsychol*, 15(2), 97–106.
- Beaufils, E., Ribeiro, M. J., Vierron, E., Vercouillie, J., Dufour-Rainfray, D., Cottier, J.-P., ... Bretonneau, C. (2014). The Pattern of Brain Amyloid Load in Posterior Cortical Atrophy Using 18 F-AV45: Is Amyloid the Principal Actor in the Disease? *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*, 4, 431–441.
- Beh, S. C., Muthusamy, B., Calabresi, P., Hart, J., Zee, D., Patel, V., & Frohman, E. (2015). Hiding in plain sight: a closer look at posterior cortical atrophy. *Practical Neurology*, 15(1), 5–13.

- Benson, D. F., Davis, R. J., & Snyder, B. D. (1988). Posterior cortical atrophy. *Archives of Neurology*, 45(7), 789–93.
- Benton AL, Varney NR, H. K. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Arch Neurol*, 35, 364–367.
- Benton, A.L., Sivan, A.B., Hamsher, K., Varney, N.R., & Spreen, O. (1994). Contributions to neuropsychological assessment (2nd Ed.). *Orlando, FL: Psychological Assessment Resources*.
- Bier, N., Brambati, S., Macoir, J., Paquette, G., Schmitz, X., Belleville, S. ... Joubert, S. (2015). Relying on procedural memory to enhance independence in daily living activities: Smartphone use in a case of semantic dementia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 25(6), 913-935.
- Bokde, a L., Pietrini, P., Ibáñez, V., Furey, M. L., Alexander, G. E., Graff-Radford, N. R., ... Horwitz, B. (2001). The effect of brain atrophy on cerebral hypometabolism in the visual variant of Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 58, 480–486.
- Borruat, F.-X. (2013). Posterior cortical atrophy: review of the recent literature. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(12), 406.
- Brink, T. L., Sciences, B., Rose, L., & Alto, P. (1983). Development and validation of a geriatric depression report screening scale: a preliminary, 17(I).
- Caixeta, L. (2011). Huntington’s disease presenting as posterior cortical atrophy. *Neurologia*, 69, 1–2.
- Caroppo, P., Belin, C., Grabli, D., Maillet, D., De Septenville, A., Migliaccio, R., ... Le Ber, I. (2015). Posterior Cortical Atrophy as an Extreme Phenotype of GRN Mutations. *JAMA Neurol*, 72(2), 224-228.

- Carrasquillo, M. M., Khan, Q. U. A., Murray, M. E., Krishnan, S., Aakre, J., Pankratz, V. S. ... Ertekin-Taner, N. (2014). Late-onset Alzheimer disease genetic variants in posterior cortical atrophy and posterior AD. *Neurology*, 82(16), 1455–62.
- Clara, Ian P; Huynh, C.-L. (2003). Four short-form linear equation estimates of Wechsler Adult Intelligence Scale III IQs in an elderly sample. *Measurement & Evaluation in Counseling & Development*, 35(4), 251–262.
- Cohen, L. (2003). Visual Word Recognition in the Left and Right Hemispheres: Anatomical and Functional Correlates of Peripheral Alexias. *Cerebral Cortex*, 13(12), 1313–1333.
- Croisile, B. (2004). Benson’s syndrome or Posterior Cortical Atrophy. *Orphanet*, 1–4.
- Crutch, S. J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rabinovici, G.D., Rossor, M.N. & Fox, N.C. (2012). Posterior Cortical Atrophy. *Lancet Neurol*, 11(2), 170–178.
- Crutch, S. J., Lehmann, M., Warren, J. D., & Rohrer, J. D. (2013). The language profile of posterior cortical atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(4), 460–466.
- Crutch, S. J., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Boeve, B. F., Cappa, S. F., Dickerson, B. C., ... Fox, N. C. (2013). Shining a light on posterior cortical atrophy. *Alzheimer’s & Dementia*, 9(4), 463–465.
- Delis, D. C., Kaplan, E., & Kramer, J. H. (2001). *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Deloche, G. I. R., Dordain, M., Tessier, C., & Cardebat, D. (1997). Diversity of patterns of improvement in confrontation naming rehabilitation: some tentative hypotheses. *J. Commun. Disord*, 30, 11–22.
- Depaz, R., Haik, S., Peoc’h, K., Seilhean, D., Grabli, D., Vicart, S. ... Brandel, J. P. (2012). Long-standing Prion Dementia Manifesting as Posterior Cortical Atrophy. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 26(3), 289–292.

- Folstein MF, Folstein SE, M. P. (1975). 'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189–98.
- Francio, V. T., Boesch, R., & Tunning, M. (2015). Treatment of a patient with posterior cortical atrophy (PCA) with chiropractic manipulation and Dynamic Neuromuscular Stabilization (DNS): A case report. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 59(1), 37–45.
- Gaillard, R., Naccache, L., Pinel, P., Clémenceau, S., Volle, E., Hasboun, D. ... Cohen, L. (2006). Direct Intracranial, fMRI, and Lesion Evidence for the Causal Role of Left Inferotemporal Cortex in Reading. *Neuron*, 50(2), 191–204.
- Gillebert, R., Schaevebeke, J., Bastin, C., Neyens, V., Bruffaerts, X., Weer, A. De ... Vandenberghe, X. R. (2015). 3D Shape Perception in Posterior Cortical Atrophy: A Visual Neuroscience Perspective. *The Journal of Neuroscience*, 35(37), 12673–12692.
- Goethals, M., & Santens, P. (2001). Posterior cortical atrophy. Two case reports and a review of the literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 103(2), 115–119.
- Goldstein, M. A., Ivanov, I., & Silverman, M. E. (2011). Posterior cortical atrophy: An exemplar for renovating diagnostic formulation in neuropsychiatry. *Comprehensive Psychiatry*, 52(3), 326–333.
- Goodale, M.A., Milner, A.D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci.* 15, 20-25.
- Greene, J. D. W., & Hodges, J. R. (1996). Identification of famous faces and names in early Alzheimer's disease: Relationship to anterograde episodic and semantic memory impairment. *Brain*, 119, 111–128.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900–903.

- Haxby, J. V. J., Hoffman, E. E. A., & Gobbini, M. I. M. M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(6), 223–233.
- Hinkley, L. B. N., Krubitzer, L. A., Padberg, J., & Disbrow, E. A. (2009). Visual-manual exploration and posterior parietal cortex in humans. *Journal of Neurophysiology*, 102(6), 3433–46.
- Ho, A. K., Iansak, R., & Bradshaw, J. L. (2001). Motor instability in parkinsonian speech intensity. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 14(2), 109–16.
- Hooper HE. (1983). Hooper Visual Organization Test Manual. Los Angeles: *Western Psychology Services*.
- Howard, R., Ballard, C., O'Brien, J., Burns, A., & Manage, U. K. I. G. O. (2001). Guidelines for the management of agitation in dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(7), 714–717.
- Isella, V., Villa, G., Mapelli, C., Ferri, F., Appollonio, I. M., & Ferrarese, C. (2015). The neuropsychiatric profile of posterior cortical atrophy. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 28(2), 136–144.
- Ivnik, R. J., Smith, G. E., Lucas, J. A., Tangalos, E. G., Kokmen, E., & Petersen, R. C. (1997). Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(5), 676–91.
- Jacquier-Roux, M., Valdois, S., Zorman, M. (2002). ODÉDYS, Outil de dépistage des dyslexies. Laboratoire Cogni-Sciences IUFM de Grenoble, 1-55.
- Jallad, R. H., McWhorter, K. A., Siple, J. F., & Chui, J. S. (2015). Derailed Dementia: Alzheimer's disease versus Posterior Cortical Atrophy. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(2), 418–419.

- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Barton, J. J., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2003). Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy. *Brain*, 126, 2537–50.
- Joubert, S., Gour, N., Guedj, E., Didic, M., & Gu, C. (2015). Early-onset and late-onset Alzheimer's disease are associated with distinct patterns of memory impairment. *Cortex*, 74, 217-32.
- Kaplan E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia, PA: *Lea & Febiger*.
- Kobesova, A., & Kolar, P. (2014). Developmental kinesiology: Three levels of motor control in the assessment and treatment of the motor system. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 18(1), 23–33.
- Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(4), 217–230.
- Langlois, R., Joubert, S., Benoit, S., Dostie, V., & Rouleau, I. (2016). Memory for Public Events in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease: The Importance of Rehearsal. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(4), 1023–1033.
- Langlois, R., Joubert, S., Benoit, S., Dostie, V., Rouleau, I., Langlois, R., ... Rouleau, I. (2015). L'évaluation de la mémoire rétrograde dans la population Québécoise âgée : Le PUB-40 et le PUB-12 *. *Canadian Journal on Aging*, 34(3), 411–421.
- Lavallée, M. M., Gandini, D., Rouleau, I., Vallet, G.T., Joannette, M., Kergoat, M.J., ... Joubert, S. (2016). A Qualitative Impairment in Face Perception in Alzheimer's Disease : Evidence from a Reduced Face Inversion Effect. *Journal of Alzheimer's disease*, 51, 1225–1236.

- Lehmann, M., Barnes, J., Ridgway, G. R., Wattam-bell, J., Warrington, E. K., Fox, N. C., & Crutch, S. J. (2011). Basic Visual Function and Cortical Thickness Patterns in Posterior Cortical Atrophy. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2122-2132.
- Lehmann, M., Crutch, S. J., Ridgway, G. R., Ridha, B. H., Barnes, J., Warrington, E. K., ... Fox, N. C. (2011). Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(8), 1466-1476.
- Lehmann, M., Ghosh, P. M., Madison, C., Jr, R. L., Corbetta-rastelli, C., Weiner, M. W. ... Rabinovici, G. D. (2013). Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain*, 136, 844-858.
- Mack, W. J., Freed, D. M., Williams, B. W., & Henderson, V. W. (1992). Boston Naming Test: Shortened Versions for Use in Alzheimer's disease. *Journal of Gerontology*, 47(3), 154-158.
- Mahieux-laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., & Moroni, C. (2009). Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Neurol*, 165, 560-567.
- Markus, H. R., & Kitayama, S. (1991). Culture and the self: Implications for cognition, emotion, and motivation. *Psychological Review*, 98(2), 224-253.
- Mcmonagle, P., Deering, F., Berliner, Y., & Kertesz, A. (2006). The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 66(3), 331-338.
- Mendez, M. F., Ala, T., & Underwood, K. L. (1992). Development of Scoring Criteria for the Clock Drawing Task in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 40, 1095-1099.

- Mendez, M.F., Ghajariania, M.G., Perryman, K.M. (2002). Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 14, 33-40.
- Migliaccio, R., Agosta, F., Rascovsky, K., Karydas, A., Bonasera, S., Rabinovici, G. D. ... Gorno-Tempini, M. L. (2009). Clinical syndromes associated with posterior atrophy: early age at onset AD spectrum. *Neurology*, 73(19), 1571-8.
- Migliaccio, R., Agosta, F., Scola, E., Magnani, G., Cappa, S. F., Pagani, E., ... Filippi, M. (2012). Ventral and dorsal visual streams in posterior cortical atrophy: A DT MRI study. *Neurobiology of Aging*, 33(11), 2572-2584.
- Migliaccio, R., Agosta, F., Toba, M. N., Samri, D., Corlier, F., de Souza, L. C. ... Bartolomeo, P. (2012). Brain networks in posterior cortical atrophy: A single case tractography study and literature review. *Cortex*, 48(10), 1298-1309.
- Mishkin, M., & Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behavioural Brain Research*, 6(1), 57-77.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, a H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Nestor, P. J., Caine, D., Fryer, T. D., Clarke, J., & Hodges, J. R. (2003). The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(11), 1521-1529.
- Ossenkoppele, R., Schonhaut, D. R., Baker, S. L., O'Neil, J. P., Janabi, M., Ghosh, P. M. ... Rabinovici, G. D. (2015). Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. *Annals of Neurology*, 77(2), 338-42.

- Pick A. (1902). Über eine eigentümliche Sehstörung senil Dementer. *Jahrb Psychiatrie Neurol*, 22, 35-44.
- Pillon, B., Dubois, B., Bonnet, A. M., Esteguy, M., Guimaraes, J., Vigouret, J. M., ... Agid, Y. (1989). Cognitive slowing in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment: the 15-objects test. *Neurology*, 39(6), 762–8.
- Rey, A. (1960). *Test de la Figure complexe de Rey*. Paris : Les Éditions Du Centre de Psychologie Appliquée.
- Rice, N. J., Valyear, K. F., Goodale, M. a, Milner, a D., & Culham, J. C. (2007). Orientation sensitivity to graspable objects: an fMRI adaptation study. *NeuroImage*, 36, 87–93.
- Riddoch, M.J., Humphreys, G. W. (1993). BORB: the Birmingham Object Recognition Battery. *Lawrence Erlbaum Associates*, Hove, UK.
- Rusconi, E., Pinel, P., Dehaene, S., & Kleinschmidt, A. (2010). The enigma of Gerstmann's syndrome revisited: a telling tale of the vicissitudes of neuropsychology. *Brain*, 133(2), 320–332.
- Schmidtke, K., Hüll, M., & Talazko, J. (2005). Posterior cortical atrophy: Variant of Alzheimer's disease? A case series with PET findings. *Journal of Neurology*, 252(1), 27–35.
- Shakespeare, T. J., Kaski, D., Yong, K. X. X., Paterson, R. W., Slattery, C. F., Ryan, N. S., ... Crutch, S. J. (2015). Abnormalities of fixation, saccade and pursuit in posterior cortical atrophy. *Brain*, 138, 1976–91.
- Shakespeare, T. J., Yong, K. X. X., Foxe, D., Hodges, J., & Crutch, S. J. (2015). Pronounced Impairment of Everyday Skills and Self-Care in Posterior Cortical Atrophy, *Journal of Alzheimer's Disease*, 43, 381–384.

- Shames, H., Raz, N., & Levin, N. (2015). Functional neural substrates of posterior cortical atrophy patients. *Journal of Neurology*, 262(7), 1751–1761.
- Singh, T. D., Josephs, K. A., Machulda, M. M., Drubach, D. A., Apostolova, L. G., Lowe, V. J., & Whitwell, J. L. (2015). Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. *J Neurol*, 262, 1483–1492.
- Sitek, E. J., Narożańska, E., Peplowska, B., Filipek, S., Barczak, A., Styczyńska, M. ... Żekanowski, C. (2013). A patient with posterior cortical atrophy possesses a novel mutation in the presenilin 1 gene. *PloS One*, 8(4), 1-6.
- Snowden, J. S., Stopford, C. L., Julien, C. L., Thompson, J. C., Davidson, Y., Gibbons, L., ... Mann, D. (2007). Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*, 43(7), 835–845.
- Spehl, T. S., Hellwig, S., Amtage, F., Weiller, C., Bormann, T., Weber, W. A. ... Frings, L. (2015). Syndrome-Specific Patterns of Regional Cerebral Glucose Metabolism in Posterior Cortical Atrophy in Comparison to Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease-A [F-18]-Fdg Pet Study. *Journal of Neuroimaging*, 25(2), 281–288.
- Suárez-González, A., Henley, S. M., Walton, J., & Crutch, S. J. (2015). Posterior Cortical Atrophy. *Psychiatric Clinics of North America*, 38(2), 211–220.
- Suwa, A., Nishida, K., Utsunomiya, K., Nonen, S., Yoshimura, M., Takekita, Y. ... Kinoshita, T. (2015). Neuropsychological Evaluation and Cerebral Blood Flow Effects of Apolipoprotein E4 in Alzheimer's disease Patients after One Year of Treatment: An Exploratory Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 5, 414–423.
- Tang-Wai, D.F., Graff-Radford, N.R., Boeve, B.F., & al. (2004). Clinical, genetic, & neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 63, 1168-74.

- Tat, L., Chan, A., Lynch, W., May, M. De, Horton, J. C., Miller, B. L. ... Rabinovici, G. D. (2015). Prodromal posterior cortical atrophy : clinical, neuropsychological, and radiological correlation. *Neurocase*, 21(1), 44-55.
- Thomas-Anterion, C., & Puel, M. (2006). La mémoire collective, mémoire des événements publics et des célébrités : Les batteries EVE 30 et TOP 30. Marseille : *Solal*.
- Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calacis F, Wyns C, A. S. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage).Marseille : *Solal*. 25-47.
- Videaud, H., Torny, F., Cartz-Piver, L., Deschamps-Vergara, N., & Couratier, P. (2012). Prise en charge non médicamenteuse de l'atrophie corticale postérieure : expérience préliminaire d'un programme psychoéducatif. *Revue Neurologique*, 168(11), 861–867.
- Warrington, E.K., James, M. (1985). The Visual Object and Space Perception Battery. Bury St Edmunds (UK): Thames Valley Test Company.
- Wechsler, D. (1997). Administration and scoring manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd Ed.). *The Psychological Corporation*, San Antonio, TX.
- Wechsler. (2001). Échelle clinique de mémoire de Wechsler MEM-III (WMS-III). *Les éditions Du Centre de Psychologie Appliquée*.
- Wechsler, D. (2011). WAIS-IV, Échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes. Manuel d'administration et de cotation. Paris : *Les éditions Du Centre de Psychologie Appliquée*.
- Whitwell, J.L., Jack Jr, C.R., Kantarci, K., Weigand, S.D., Boeve, B.F., Knopman, D.S., ...Josephs, K.A. (2007) Imaging Correlates of Posterior Cortical Atrophy. *Neurobiol Aging*, 28(7), 1051-1061.

- Wilkins, D. E., Hallett, M., & Erba, G. (1985). Primary generalised epileptic myoclonus: a frequent manifestation of minipolymyoclonus of central origin. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 48(6), 506–16.
- Wolk, D. A. (2013). Amyloid imaging in atypical presentations of Alzheimer’s disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(12), 1-10.
- Yong, K. X. X., Rajdev, K., Shakespeare, T.J., Leff, A.P., & Crutch, S.J. (2015). Facilitating text reading in posterior cortical atrophy. *Neurology*, 85, 339-348.
- Yong, K. X. X., Shakespeare, T. J., Cash, D., Henley, S. M. D., Warren, J. D., & Crutch, S. J. (2014). (Con) text-specific effects of visual dysfunction on reading in posterior cortical atrophy. *Cortex*, 57, 92–106.
- Yoshida, T., Yuki, N., & Nakagawa, M. (2006). Complex visual hallucination and mirror sign in posterior cortical atrophy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(1), 62–65.
- Zakzanis, K. K., & Boulos, M. I. (2001). Posterior cortical atrophy. *The Neurologist*, 7(6), 341–349.