

HOMMAGE

Béatrice Desgranges (1955-2021)

Clinicienne-chercheuse en neuropsychologie et en neuroimagerie

Francis EUSTACHE**Mickaël LAISNEY**

Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, France

Résumé

Béatrice Desgranges, neuropsychologue au CHU de Caen a intégré l'Inserm en tant qu'ingénieur, puis a passé les concours pour devenir chercheuse, puis directrice de recherche, responsable d'une équipe de recherche. Ses travaux ont porté sur la mémoire humaine et ses maladies, puis se sont orientés vers la cognition sociale et ses altérations dans différentes pathologies. Les principales méthodes utilisées étaient des épreuves neuropsychologiques, souvent originales, et différentes techniques d'imagerie cérébrale. Ses travaux de recherche ont été réalisés au CHU de Caen et au centre d'imagerie Cyceron. Ils ont utilisé principalement, et souvent de façon conjointe, la tomographie par émission de positons et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, en association avec des explorations cognitives. De cette façon, ses contributions à la compréhension de la physiopathologie cognitive des maladies neuro-évolutives (maladie d'Alzheimer, dégénérescences lobaires fronto-temporales...) ont été nombreuses. Elles ont permis de dresser une carte des anomalies morphologiques ou fonctionnelles et de mettre en évidence les mécanismes compensatoires qui se développent en réaction à ce type de pathologies. Avec plus de 200 publications internationales et de nombreux textes didactiques, Béatrice Desgranges lègue une contribution majeure à son domaine d'expertise, aux confins de la clinique et de la recherche en neuropsychologie et en neuroimagerie.

Mots-clés : mémoire, vieillissement, Alzheimer, neuroimagerie, neuropsychologie

Abstract***Béatrice Desgranges (1955-2021): Clinician and researcher in neuropsychology and neuroimaging***

The aim of this article is to expose the carrier of Béatrice Desgranges, as a clinical neuropsychologist and later as a researcher at Inserm. Her works were devoted to the human memory and its diseases, and also social cognition and their alterations in numerous pathologies. At the Cyceron center, she used positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. She made numerous contributions to the understanding of cognitive physiopathology of neurodegenerative diseases (such as Alzheimer's disease, Frontal-temporal lobar degenerations) but also amnesic syndromes. It was not only a question of drawing up a map of morphological or functional abnormalities, but also to highlight the compensatory mechanisms that develop in response to these pathologies.

Keywords: *memory, aging, Alzheimer, neuroimaging, neuropsychology*

Béatrice Desgranges nous a quittés le 29 décembre 2021, à l'âge de 66 ans, après avoir été aux prises pendant plusieurs années, avec une maladie qui réduisait progressivement ses capacités motrices, mais tout en conservant sa lucidité et en continuant d'assumer pleinement ses responsabilités scientifiques au sein de l'Unité de recherche Inserm-EPHE-Université de Caen-Normandie 1077. Cette attitude et ce tempérament ont signé son engagement dans la voie qu'elle avait choisie, et aussi son attachement à notre communauté.

Une carrière prenant sa source dans la clinique

Béatrice est née le 5 mai 1955 dans le sud du département de la Manche, près du Mont Saint Michel. Après avoir commencé sa carrière comme laborantine dans le service des isotopes du CHU de Caen, elle reprend des études de psychologie, à la fin des années 1970, à l'Université de Caen, puis à l'Université Paris Descartes. Au début des années 1980, elle effectue plusieurs stages dans les services de neurologie du CHU de Caen, alors dirigés par les Pr Bernard Lechevalier et Pierre Morin.

Béatrice devient ensuite psychologue clinicienne dans les services de neurologie et de neurochirurgie au CHU où elle sera tutrice de stage pour de nombreux étudiants. Tout en continuant son activité clinique, elle prépare le diplôme d'études approfondies national de neuropsychologie dirigé, alors par le Pr Marc Jeannerod à Lyon. Elle l'obtient en 1991. Elle se lance ensuite dans une thèse de doctorat, intitulée « Une approche structurale de la mémoire : corrélations clinico-métaboliques à l'aide de la tomographie par émission de positons dans la maladie d'Alzheimer », sous la direction de Francis Eustache. Les travaux d'imagerie cérébrale sont menés au centre Cyceron, l'un des premiers centres en France avec Orsay et Lyon, construit autour d'un cyclotron et d'une caméra à positons¹. Entre-temps, elle a intégré l'Unité Inserm 320, dirigée par Jean-Claude Baron², d'abord en détachement en tant qu'ingénieure d'études, puis chargée de recherche et enfin directrice de recherche à l'Inserm.

Dès le début des années 2000, Béatrice est devenue une chercheuse expérimentée et prolifique. Elle prend la responsabilité d'une équipe de recherche et la codirection de l'unité Neuropsychologie et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine, située à Caen. Les travaux scientifiques de Béatrice portent sur le fonctionnement de la mémoire et de ses bases cérébrales dans différentes maladies dégénératives. Elle étend ces questions aux modifications associées au vieillissement et contribue largement à mettre en évidence les spécificités de différentes maladies. Non seulement elle décrit des altérations cognitives et leurs substrats neuronaux, mais aussi elle analyse les mécanismes de compensation et les conditions de leur mise en place, en premier lieu le maintien des activités



Béatrice Desgranges
(1955-2021) © UMR_S1077

¹ Eustache F, Desgranges B. Caen et la mémoire humaine : la contribution de la plateforme Cyceron. *Les Cahiers du Comité pour l'histoire de l'Inserm*, 2021, 2, 1, 61-70.

² Nous renvoyons le lecteur à l'article de Jean-Claude Baron paru dans ce numéro.

intellectuelles stimulantes et l'importance d'un lien social effectif et de qualité. À partir des années 2010, elle contribue au tournant social des neurosciences en développant des travaux sur les modifications de la cognition sociale dans les maladies dégénératives.

Ses travaux ont un impact en termes de théorie et de cliniques ainsi que sur la perception de ces maladies par la société. Cela contribue à une véritable prise de conscience : on peut prendre en charge ces patients autrement et agir sur le devenir de la maladie avec des conduites adaptées. Pour ces travaux, elle partage avec ses collègues de l'unité de recherche des prix prestigieux : France-Alzheimer, Parke-Davis, Magazine La Recherche, Institut de France.

Ainsi, la carrière de Béatrice, qui commence dans les années 1980-1990, accompagne une période charnière en neurosciences cliniques, où la compréhension du fonctionnement du cerveau humain connaît des avancées notables, en particulier grâce à l'imagerie cérébrale. Caen a la chance d'être dotée du Centre Cyceron, créé au milieu des années 1980, de services de neurologie de haut niveau qui accueillent de nombreux patients et d'une unité de recherche de l'Inserm où le travail scientifique s'organise avec des moyens humains et matériels significatifs. Le paysage est là, c'est une vraie chance, mais il est complexe, entre d'une part les patients et leurs familles dans le désarroi face à la maladie et ses conséquences multiples, d'autre part les évaluations cognitives parfois longues et fastidieuses, les examens d'imagerie cérébrale eux aussi éprouvants, l'analyse et l'interprétation des données. Le travail scientifique devient une entreprise collective, beaucoup plus qu'auparavant. Comment tout cela peut-il vraiment fonctionner ? En plus des dispositifs et des moyens matériels, il fallait un enthousiasme communicatif, une cause partagée fondée sur des valeurs et des objectifs incontestables.

Les grandes réalisations scientifiques

Travaux fondateurs

Les recherches de Béatrice Desgranges sont menées principalement dans les services du CHU de Caen et au sein de la plateforme Cyceron. Les travaux réalisés dans le cadre de sa thèse de doctorat, véritablement pionniers, ont associé des explorations de différents systèmes de mémoire en référence à un modèle théorique développé par le psychologue Endel Tulving³ et des explorations en Tomographie par Emission de Positons (TEP) chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer. La mesure du métabolisme cérébral du glucose en TEP, réalisée au repos (allongé sans consigne de réaliser une activité particulière), permet de quantifier les modifications fonctionnelles qui reflètent principalement l'activité de neurotransmission. Cette mesure, utilisant un radio-isotope à demi-vie longue, reflète une consommation cérébrale moyenne de glucose pendant environ une heure. La thèse de Béatrice donne lieu à la publication de plusieurs articles, dont l'un paru dans *Cortex* en 1996⁴, et un autre dans *Brain* en 1998⁵, près de 300 fois dans la littérature scientifique internationale, d'après le *Web of science*.

Dans l'article paru dans *Cortex*, une atteinte des systèmes de haut niveau (comme la mémoire épisodique) et une préservation des systèmes de bas niveau (la mémoire procédurale) sont rapportées chez les patients Alzheimer, conformément à la hiérarchie proposée dans le modèle. Plusieurs des résultats de cet article sont devenus des évidences, comme si un processus de « sémantisation » avait fait son œuvre au fil du temps dans la communauté de neuropsychologie et de neurosciences cliniques. La suite de l'histoire, vraiment novatrice, est publiée dans l'article paru dans *Brain*. Cet article rapporte

³ Voir pour une présentation de cette famille de modèles : Eustache F, Viard A, Desgranges B. The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*, 2016, 87: 96-109.

⁴ Desgranges B *et al.* Memory disorders in Alzheimer's disease and the organization of human memory. *Cortex*, 1996, 32, 3 :387-412.

⁵ Desgranges B *et al.* The neural substrates of memory systems impairment in Alzheimer's disease. A PET study of resting brain glucose utilization. *Brain*, 1998, 121, Pt4 : 611-31.

des corrélations positives significatives, dans le groupe de patients étudié, entre les valeurs du métabolisme cérébral du glucose de petits volumes de substance grise (16mm³) et les scores aux différentes tâches de mémoire. Selon ces corrélations, chez ces patients, plus le métabolisme de la région est faible, plus le score de mémoire est bas. Elles sont interprétées de la façon suivante : les dysfonctionnements de ces régions cérébrales sont responsables d'un déficit spécifique d'un certain type de mémoire.

Cette méthode sera largement utilisée, dans différents groupes à travers le monde, avec des caméras à positons de meilleure résolution, soulignant notamment les liens entre des dysfonctionnements hippocampiques précoces et certains troubles de la mémoire. Les résultats sont parfois inattendus, comme ceux rapportés dans une autre étude, publiée également dans *Brain*⁶ qui utilise de nouveau la méthode des corrélations entre l'épreuve de rappel d'histoire, censée évaluer la mémoire épisodique utilisée dans l'article de 1998 et le métabolisme du glucose de patients présentant une maladie d'Alzheimer. Les résultats confirment les liens entre les troubles de la mémoire épisodique et le métabolisme des hippocampes dans un groupe de patients avec démence légère. Mais, dans un deuxième groupe de patients, souffrant de démence modérée, les scores de mémoire sont liés au métabolisme du cortex temporal gauche, habituellement rapporté comme sous-tendant la mémoire sémantique. Ces résultats montrent qu'à des stades avancés de la maladie, les performances résiduelles de mémoire des patients reposent sur d'autres régions cérébrales signant des mécanismes compensatoires chez des patients souffrant d'une maladie neurodégénérative.

Les travaux de l'unité de recherche s'enrichissent grâce à la mesure de la densité de substance grise en imagerie par résonance magnétique (IRM) reflétant l'atrophie cérébrale et à la combinaison de cette mesure avec celle du métabolisme. Ces techniques ont permis de mettre en évidence les régions les plus sensibles à l'âge, sur le plan anatomique et fonctionnel, et de montrer les différences entre le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer⁷. Dans la maladie d'Alzheimer, en plus de l'atteinte des régions temporales internes dont l'hippocampe, l'hypométabolisme du cortex temporo-pariétal et du gyrus cingulaire postérieur constitue l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente. Les patients à la phase prodromale de la maladie (dite MCI pour *Mild Cognitive Impairment*) présentent ce même profil et notamment l'hypométabolisme au niveau du gyrus cingulaire postérieur, y compris à l'échelle individuelle, qui devient pour cette raison un biomarqueur de la maladie.

Mise en relation avec les évaluations cognitives, la combinaison de ces mesures conduit à de véritables modèles de la physiopathologie des maladies de la cognition, comme la maladie d'Alzheimer. En s'appuyant sur l'atrophie et l'hypométabolisme, qui permettent véritablement de suivre les chemins de la maladie, avec des répercussions à distance de l'atrophie sur le métabolisme, la maladie d'Alzheimer est réinterprétée comme un syndrome de dysconnexion : une forme de diaschisis décrit initialement dans les lésions cérébrales focales, principalement vasculaires⁸.

Bénéficiant de diverses avancées techniques, la précision des mesures d'IRM a permis de distinguer les sous-parties histologiques de l'hippocampe : la corne d'Ammon, le subiculum et le gyrus denté. Les travaux réalisés dans l'unité ont montré que le champ CA1 qui fait partie de la corne d'Ammon serait le plus précocement et spécifiquement altéré dans la maladie d'Alzheimer par rapport au vieillissement normal⁹. Les modifications morphologiques de la substance grise sont donc très importantes au niveau des régions temporales internes¹⁰ (voir référence 8 et le livre Eustache et Desgranges, *Les chemins de la mémoire*, 2010, Inserm/Le pommier, Paris). Avec l'avancée de la

⁶ Desgranges B *et al.* The neural substrates of episodic memory impairment in Alzheimer's disease as revealed by FDG-PET: relationship to degree of deterioration. *Brain*, 2002, 125, Pt5: 1116-24.

⁷ Kalpouzos G *et al.* Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging*, 2009, 30, 1: 112-24.

⁸ Villain N *et al.* Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain*, 2010, 133, 11 : 3301-14.

⁹ La Joie R *et al.* Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *NeuroImage*, 2010, 53, 2: 506-14.

¹⁰ Villain N *et al.* Sequential relationships..., *op. cit.*; Eustache F, Desgranges B. *Les Chemins de la mémoire*. Paris: Inserm, Le Pommier, 2018.

maladie, l'ensemble du cortex présente des altérations structurales et l'atrophie s'accroît dans les régions premièrement atteintes. Cette évolution de l'atrophie cérébrale semble suivre la progression des dégénérescences neurofibrillaires (enchevêtrements de fibrilles dans le corps cellulaire des neurones dont le principal constituant est la protéine Tau) suggérant que l'IRM anatomique est assez sensible pour surveiller *in vivo* la progression de la pathologie.

À partir des années 2000, de nouveaux biomarqueurs en TEP permettent de visualiser *in vivo* certaines des anomalies neuropathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, en particulier, les dépôts fibrillaires de protéine β -amyloïde ont été développés. Le PiB (pour Pittsburgh compound B), utilisant le carbone 11 (radioisotope de demi-vie d'environ 20 minutes), a été l'un des premiers radiotraceurs utilisés. Le développement plus récent de composés marqués au fluor 18 (radio-isotope de demi-vie plus longue, de l'ordre de 110 minutes), comme le Florbetapir ou le Florbetaben, a permis l'utilisation de cette technologie en recherche clinique. Béatrice et les chercheurs de la plateforme Cyceron ont largement contribué au développement de ces technologies en France et à leurs applications en recherche clinique¹¹.

Dès les premières publications, on observe que ces marqueurs ont montré une augmentation globale de la quantité de dépôts amyloïdes cérébraux chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer par rapport aux sujets âgés contrôles. Les données d'imagerie amyloïde sont concordantes avec celles de la neuropathologie, montrant des dépôts diffus au sein des cortex associatifs, en particulier les aires frontales ; elles le sont moins avec le profil clinique des patients. Chez les personnes avec un MCI, les dépôts amyloïdes semblent toucher les mêmes régions mais de manière moins importante, tout du moins au niveau du groupe. En réalité, les données se présentent sous la forme d'une distribution bimodale avec des personnes avec un MCI présentant un marquage élevé, quasi-identique aux patients souffrant de maladie d'Alzheimer (on parle de profil amyloïde-positif) tandis que pour les autres, le marquage faible est dit amyloïde-négatif. Enfin, certains sujets âgés sans déficit cognitif présentent un profil de type amyloïde-positif, témoignant de la présence de dépôts amyloïdes.

Les études d'activation

La deuxième approche méthodologique des travaux de Béatrice est celle des études d'activation en TEP ou en IRM fonctionnelle. La plupart concernent la mémoire épisodique et montrent une diminution des activations hippocampiques chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer par rapport aux témoins, tant lors de l'encodage que de la récupération d'informations. Chez des personnes présentant un trouble cognitif léger, à risque de développer la maladie d'Alzheimer, l'activité de la région hippocampique semble au contraire augmentée, par rapport à des sujets témoins. Cette hyperactivation hippocampique pourrait jouer un rôle compensatoire et être transitoire, ne se manifestant qu'à un stade précoce de la maladie.

Un autre résultat émerge des études d'activation dans la maladie d'Alzheimer : une augmentation des activations chez les patients par rapport aux sujets sains âgés, principalement dans le cortex frontal. Ce résultat a d'emblée été considéré comme un support des mécanismes compensatoires. Cette idée était plausible d'une part parce que le cortex frontal est atteint plus tardivement que le cortex associatif postérieur dans cette maladie, d'autre part parce que cette région est impliquée dans la mise en œuvre des ressources attentionnelles et des fonctions exécutives, qui seraient davantage sollicitées chez ces patients que les sujets âgés sains pour effectuer la même tâche. Quelques études ont conforté cette hypothèse en montrant d'une part une corrélation négative entre le volume hippocampique et l'activité corticale au sein du lobe frontal (moins l'hippocampe est gros et plus l'activité frontale est forte), d'autre part des corrélations positives entre les activations frontales et les performances mnésiques (plus les activations sont élevées, meilleures sont les performances). Des hyperactivations frontales ont également été rapportées chez les personnes avec un MCI.

¹¹ Camus *Vet al.* Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39, 4: 621-31.

Ainsi, l'imagerie fonctionnelle permet de montrer qu'en dépit d'atteintes structurales majeures, les patients recrutent des régions cérébrales supplémentaires qui, à défaut de compenser les performances déficientes, témoignent d'une plasticité cérébrale longtemps ignorée dans les pathologies neurodégénératives. Concernant la mémoire épisodique, au stade précoce de la maladie (MCI), la région hippocampique semble être le siège de modifications fonctionnelles compensatoires, tandis qu'à un stade plus avancé, les mécanismes compensatoires seraient pris en charge par des régions néocorticales, principalement frontales, parfois temporales.

Les travaux récents

Au-delà de ses travaux sur la capacité à se remémorer le passé, Béatrice avait également investi l'étude de la mémoire des actions à réaliser dans le futur, appelée mémoire prospective. Ses travaux utilisant l'IRM fonctionnelle d'activation ont mis en évidence que le réseau cérébral mis en jeu par la réalisation d'événements planifiés à des moments définis (basés sur le temps ou *time-based*) diffère de celui associé à la réalisation d'événements déclenchés par un indice apparaissant dans l'environnement (basés sur l'événement ou *event-based*), étayant ainsi la distinction théorique proposée entre ces deux formes de mémoire prospective¹². Ces travaux ont également montré que les difficultés de mémoire prospective des intentions basées sur le temps, particulièrement sensibles aux effets du vieillissement, sont corrélées à l'altération de la microstructure de la substance blanche mesurée en imagerie cérébrale par tenseur de diffusion- ce dernier quantifie des altérations de la substance blanche non visibles en imagerie conventionnelle¹³. Plus largement, ces résultats permettent de mieux comprendre les effets du vieillissement cérébral et pointent le rôle de processus de déconnexion dans le déclin cognitif associé à l'âge. Le rôle de ces déconnexions au sein de réseaux cérébraux a été confirmé par des travaux utilisant l'IRM fonctionnelle réalisée au repos (yeux fermés sans activité cognitive particulière), permettant d'obtenir des mesures de la connectivité fonctionnelle entre les régions cérébrales¹⁴.

Les travaux de recherche de Béatrice se sont également étendus à d'autres domaines que celui de la mémoire. Elle avait conservé de son activité de psychologue clinicienne au sein des départements de neurologie du CHU de Caen, une attention sincère aux difficultés relationnelles rencontrées par les patients souffrant d'une maladie neurodégénérative et par leurs proches. Cela l'a naturellement poussée à s'engager dans le tournant social amorcé en neurosciences à partir des années 2000. Dès cette époque, elle a commencé une série de travaux scientifiques sur les troubles de cognition sociale des patients souffrant de maladie d'Alzheimer ainsi que sur certaines de ses formes de maladies apparentées, la démence frontotemporale et la démence sémantique. En plus des troubles cognitifs, la démence frontotemporale et, de façon moins marquée, la démence sémantique sont associées à des troubles du comportement social. Au moyen de tests neuropsychologiques spécifiquement construits, les travaux dirigés par Béatrice ont permis de montrer que les difficultés à attribuer correctement des états mentaux (croyances, désirs, émotions...) à autrui, capacité que l'on nomme théorie de l'esprit, n'étaient pas simplement la conséquence des troubles de ces patients pour d'autres habiletés cognitives telles que la mémoire ou le langage¹⁵. Ces troubles de la théorie de l'esprit avaient bien leur réalité propre. Les tests tels que la ToM-15¹⁶ sont devenus des standards de l'évaluation en neuropsychologie clinique.

¹² Gonneaud J *et al.* How do we process event-based and time-based intentions in the brain? an fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35, 7: 3066-82.

¹³ Morand A *et al.* Alterations in resting-state functional connectivity associated to the age-related decline in time-based prospective memory. *Cereb Cortex*, 2023, 4, 33, 8: 4374-83.

¹⁴ Morand A *et al.* Prospective Memory Decline in Aging: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study. *Cereb Cortex*, 2021, 31, 1: 396-409.

¹⁵ Duval C *et al.* Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain*, 2012, 135 (Pt 1) : 228-41 ; Laisney M *et al.* Cognitive and affective Theory of Mind in mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neuropsychol*, 2013, 7, 1: 107-20.

¹⁶ Desgranges B *et al.* TOM-15: Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la Théorie de l'Esprit cognitive. *Rev Neuropsychol*, 2012, 4, 3 : 216-20.

Le développement de tâches neuropsychologiques étayées au plan théorique et innovantes en termes de modalité de présentation a également permis la description des régions cérébrales activées par l'attribution d'états mentaux à autrui dans des situations au plus proche de celles la vie quotidienne¹⁷. Pour ce faire, Béatrice a su encourager et mobiliser une équipe de doctorants et d'ingénieurs. Cette mobilisation a permis d'aboutir à la création d'un matériel expérimental constitué de plus d'une centaine de courtes séquences vidéo normalisées dans lesquelles des acteurs jouent interactions sociales associées à des états mentaux spécifiques utilisés conjointement avec des mesures de l'activité cérébrale en IRM fonctionnelle. Ce paradigme a permis de recueillir des données d'une grande richesse auprès de personnes saines âgées de 18 à 80 ans ainsi que de patients souffrant de démence frontotemporale, de démence sémantique, ou encore de la maladie de Huntington.

Allier recherche et humanité

Les éléments biographiques présentés en début d'article suivis par ses principales réalisations scientifiques donnent une idée de la contribution de Béatrice à la science mais il est bien sûr plus difficile de présenter la personne. Les quelques travaux résumés dans cet article, et qui ont accompagné son parcours montrent que l'imagerie cérébrale morphologique et fonctionnelle a profondément modifié la recherche et la pratique clinique en neuropsychologie. Elle a permis de mieux comprendre la nature et l'origine des déficits mnésiques des patients atteints de différentes maladies dégénératives, et notamment de la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est parfois présentée comme une « accélération » du vieillissement normal et la notion de continuité est renforcée par le concept de MCI, « frontière » entre les deux. Pourtant, nombreux sont les points de rupture entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer¹⁸, c'est l'une des thématiques qui a passionné Béatrice, que l'on retrouve à la fois dans les travaux d'imagerie cérébrale et dans la mise au point d'épreuves neuropsychologiques, permettant justement de différencier le vieillissement normal d'un début de pathologie.

La dernière phase de la vie de Béatrice a été la confrontation avec la maladie, qui cependant n'a altéré en rien son lien avec l'unité de recherche. Confinement et outils numériques aidant, elle était présente à toutes les réunions, continuait d'encadrer les étudiants, faisait avancer les projets scientifiques et les publications.

L'engagement de Béatrice dans le développement de cette œuvre collective, qui a accompagné ses travaux au sein de l'unité de recherche, était sans faille. On peut le décrypter de façon arithmétique, mais il y a aussi l'alchimie, dont les ingrédients sont insaisissables : on peut y déceler la puissance de travail, l'exigence pour soi et l'attention portée aux autres, que ce soient ses collègues, les étudiants, mais aussi les participants aux études. La recherche participative n'était pas encore organisée, mais les liens qu'elle avait tissés avec les associations de malades et les associations professionnelles en constituaient déjà les prémisses.

Sa disparition laisse un grand vide mais son souvenir nous rappellera toujours l'importance des qualités humaines pour le bien-être et le travail au quotidien d'une communauté scientifique.

Remerciements : Les auteurs remercient les collègues des équipes de neuropsychologie et de neuroimagerie de Caen qui ont contribué à cet article.

¹⁷ Caillaud M *et al.* Influence of emotional complexity on the neural substrates of affective theory of mind. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41, 1: 139-49.

¹⁸ Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. Substrats cérébraux du déclin de la mémoire épisodique : contrastes entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer. *Rev Neuropsychol*, 2010, 2, 2 : 1-10.