

Manuscrit

Titre

Capacités de réserve et entraînement cognitif dans le vieillissement: similarité des effets protecteurs sur la cognition et le cerveau

Title

Reserve capacity and cognitive training in aging: the similarity of the protective effects on cognition and brain

Auteurs

BOLLER Benjamin & BELLEVILLE Sylvie

Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal et Département de psychologie, Université de Montréal

Auteur correspondant:

Sylvie Belleville, Ph.D.

Centre de recherche

Institut universitaire de gériatrie de Montréal

4565 Queen Mary

Montréal H3W 1W5

Québec, Canada

Phone: 514-340-3540 ext. 4767

Fax: 514-340-3530

Email: sylvie.belleville@umontreal.ca

Résumé

La notion de réserve a été proposée pour expliquer l'écart observé chez certains individus entre le degré de leur atteinte cérébrale et son expression sur le plan cognitif. La réserve serait modulée par des facteurs environnementaux tels que le niveau d'éducation et la pratique d'activités cognitivement stimulantes au cours de la vie. Un important enjeu de recherche est de comprendre les mécanismes neurobiologiques par lesquels s'exprime cette forme de résilience au cours du vieillissement afin de promouvoir des interventions qui, en ciblant ces mécanismes, renforceraient les capacités de réserve. L'étude des mécanismes neurobiologiques impliqués dans différents types d'entraînement cognitif et leur similarité avec ceux de la réserve nous amènent à formuler l'hypothèse qu'une forme de réserve tardive peut être construite. Nous discuterons de l'avantage de posséder une réserve élevée ou de l'intérêt de l'amplifier à l'heure du vieillissement.

Mots clés: réserve, entraînement cognitif, vieillissement cognitif, maladie d'Alzheimer

Abstract

The reserve concept was proposed to account for difference observed in some individuals between the degree of their brain damage and its expression at the cognitive level. Reserve was found to be modulated by environmental factors such as the level of education and practice of cognitively stimulating activities during life. An important issue is to understand the neurobiological mechanisms underlying reserve capacities in order to promote interventions that would strengthen these capacities. Results from studies on the neurobiological mechanisms involved in different types of cognitive training and those of reserve lead us to hypothesize that reserve can be built later in life using targeted intervention procedure. We will discuss the advantage of having a high level of reserve and the opportunity to build one at a later time, during the phase of aging.

Key words: reserve, cognitive training, cognitive aging, Alzheimer's disease

Le vieillissement cognitif est caractérisé par des changements dans les capacités cognitives liées aux modifications neurophysiologiques qui s'opèrent avec l'avancée en âge. Néanmoins, ces changements ne sont pas homogènes d'une personne à l'autre et certains individus semblent résister remarquablement aux effets de l'âge. Le concept de réserve a été proposé pour expliquer les différences interindividuelles dans la résistance aux atteintes cérébrales. Il représente la capacité du cerveau à limiter les conséquences cliniques des atteintes neuropathologiques ou des changements cérébraux liés à l'âge. Cette forme de résilience pourrait dépendre de facteurs génétiques. Par exemple, les travaux de Buchman (1) ont montré qu'une expression élevée du gène codant pour le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) était associée à un ralentissement du déclin cognitif chez les personnes âgées et à une meilleure résistance des capacités cognitives chez les patients avec une maladie d'Alzheimer (MA). Néanmoins, les effets environnementaux (p. ex. le niveau d'éducation) semblent particulièrement déterminants dans l'expression de la réserve. Les études épidémiologiques indiquent qu'un niveau d'éducation élevé ou la pratique d'une activité professionnelle ou de loisirs cognitivement stimulants sont associés à un meilleur fonctionnement cognitif (2) et à un risque réduit de développer une MA (3). Dans une méta-analyse de méta-analyses, Barnes et Yaffe (4) ont confirmé le rôle protecteur de la stimulation cognitive reçue au cours de la vie, le plus souvent reflétée par le niveau d'éducation, sur la survenue d'une MA. Ils ont établi qu'une réduction de 25% de l'inactivité cognitive permettrait de réduire jusqu'à un million de cas dans le monde.

Ces résultats des études sur les facteurs génétiques et environnementaux de la réserve sont particulièrement encourageants pour élaborer des stratégies de prévention du déclin cognitif ou de résilience face aux effets des pathologies sur le cerveau. Si l'idée d'élaborer des thérapies géniques pour promouvoir les capacités de réserve pourrait être une piste de recherche future, l'idée de reproduire les effets bénéfiques des facteurs environnementaux représente une stratégie

de prévention directement expérimentable aujourd'hui. L'objectif de cet article est de discuter de la question de la construction d'une forme de réserve tardive. Dans une première partie nous aborderons les modèles neurobiologiques de la réserve, puis nous décrirons les mécanismes neurobiologiques à l'œuvre dans les entraînements cognitifs et nous terminerons par une discussion sur l'impact des interventions cognitives tardives sur les capacités de réserve.

1. Modèles neurobiologiques de la réserve

Trois grandes classes de modèles ont été élaborées pour rendre compte des différences de résilience observées entre les individus. Étant donné leur capacité à modifier la relation entre le degré de l'atteinte cérébrale et la performance cognitive, différents facteurs environnementaux comme le niveau d'éducation et le degré de pratique d'activités cognitivement stimulantes sont utilisés comme des indicateurs de réserve. Ces modèles ont donc été testés en examinant si les indicateurs de réserve déterminent des différences sur le plan neurobiologique ou si ces indicateurs modifient la relation entre l'âge ou le statut clinique et leurs effets sur le cerveau.

1.1. Le modèle du seuil

Le modèle du seuil propose que le niveau de réserve soit uniquement dépendant de caractéristiques morphologiques microscopiques ou macroscopiques du cerveau telles que sa taille ou le nombre de neurones ou de connexions synaptiques (5). Selon ce modèle, une lésion cérébrale ou un changement neurobiologique n'aurait de conséquence clinique ou visible sur le plan du comportement que lorsque sa taille excèderait un certain seuil. Ce seuil serait atteint plus tardivement chez ceux ayant un plus grand volume cérébral à la base ou un plus grand nombre de neurones. Christensen et al. (6) ont proposé de clarifier ce modèle en incluant trois composantes: une mesure de la taille du cerveau, une mesure de l'atrophie cérébrale et une

mesure de la détérioration cognitive. Les termes *réserve cérébrale* ou *réserve passive* ont été utilisés pour référer à ce type de réserve.

1.2. *Le modèle de la neuroprotection*

Le modèle de la neuroprotection (*brain maintenance*) (7) propose que certains facteurs génétiques et environnementaux protègent le cerveau des changements neurophysiologiques liés à l'âge ou aux pathologies. Ce modèle implique que les indicateurs de réserve pourraient modifier l'impact sur le cerveau de facteurs biologiques tels que les modifications liées à l'âge. Plusieurs études montrent que les indicateurs de réserve usuels comme le niveau d'éducation ou le degré de pratique d'activités cognitivement stimulantes sont associés à différentes formes de neuroprotection. Ainsi, Landau et al. (8) ont montré que les personnes âgées cognitivement saines ayant bénéficié d'un haut niveau d'activités cognitivement stimulantes tout au long de leur vie étaient celles qui présentaient le moins de dépôt de bêta-amyloïde ($A\beta$), un des biomarqueurs de la MA. Wirth et al. (9) ont par la suite montré que la pratique d'activités cognitivement stimulantes pouvait être particulièrement bénéfique pour le cerveau des personnes âgées qui ont un risque génétique. Les auteurs ont observé que le fait d'être porteur de l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine (APOE), connu pour augmenter le risque de la MA, était associé à une plus grande accumulation de $A\beta$, mais que cela n'était pas le cas chez les personnes ayant eu un mode de vie cognitivement stimulant. Les personnes ayant un risque génétique mais un mode de vie cognitivement stimulant, montraient un niveau d' $A\beta$ équivalent à celui des personnes sans risque génétique. Des résultats similaires ont été observés dans notre laboratoire en examinant le volume de substance grise. Nous avons montré que l'éducation protégeait contre les effets de l'âge sur le volume de substance grise. En effet, une corrélation négative était observée entre l'âge et le volume total de substance grise mais cette corrélation n'était présente que chez les personnes âgées avec un faible niveau d'éducation, suggérant que les structures corticales des personnes

âgées les plus éduquées résistaient mieux aux effets de l'âge (10). Dans un autre travail, nous avons également mis en évidence que la diminution de volume de substance grise liée à l'âge était moins importante chez les personnes âgées avec un haut niveau d'éducation dans les régions frontales (11).

1.3. Le modèle efficacité/compensation

Le modèle efficacité/compensation propose que les mécanismes de réserve compensent pour l'impact de l'âge ou des maladies sur le cerveau en modulant les patrons d'activations fonctionnelles (*cognitive reserve*). Le modèle de la réserve cognitive postule que le niveau de stimulation cognitive reçu au cours de la vie est de nature à modifier l'activité neuronale sous-tendant les processus cognitifs. Deux types de mécanismes ont été identifiés: ceux de la réserve neuronale et ceux de la compensation neuronale (12).

Les mécanismes de la réserve neuronale seraient mis en jeu tout au long de la vie pour rendre plus performants les réseaux neuronaux sous-tendant les processus cognitifs. Parmi ce type de mécanismes, les mécanismes de l'efficacité neuronale et ceux de la capacité neuronale sont à distinguer. L'efficacité neuronale se traduit par une moindre activité neuronale chez ceux avec une réserve plus élevée pour un même niveau de performance cognitive. Les travaux de Bartrés-Faz et al. (13) et Solé-Padullés et al. (14) ont montré que la réserve, mesurée ici par un score combinant l'éducation, l'occupation professionnelle, les activités sociales et un score de vocabulaire était corrélée négativement avec le niveau d'activation des régions frontales lors de la réalisation de tâches de mémoire. Une plus grande réserve était associée à une moins grande activation frontale dans des tâches de reconnaissance mnésique et de mémoire de travail. Ces résultats suggèrent que la réserve pourrait agir en améliorant l'efficacité neuronale. La capacité neuronale représente quant à elle, la quantité maximale de ressources disponible pour réaliser une tâche. Ceux avec une réserve plus élevée pourraient réaliser des tâches ayant un niveau de

difficulté élevée en augmentant le niveau d'activation de leur réseau alors que ceux avec un niveau de réserve moins élevé seraient contraints par les limites d'activation de leur réseau. L'étude de Stern et al. (15) illustre ces deux types de mécanismes. Pour un niveau facile de difficulté, le réseau neuronal sollicité pour réaliser la tâche est plus activé chez les personnes âgées que chez les jeunes (moins bonne efficacité neuronale). Pour des niveaux plus élevés de difficulté, ce réseau est en revanche davantage activé par les personnes jeunes, les personnes âgées ayant atteint les limites d'activation de leur réseau (plus grande capacité neuronale).

Le second type de mécanismes est celui de la compensation neuronale. Il serait mis en jeu lorsque le réseau traditionnellement activé par la tâche est altéré. Ce mécanisme permettrait de recruter un réseau neuronal alternatif pour réaliser la tâche (11,16,17). Des travaux de notre laboratoire (11) illustrent ce mécanisme. Dans cette étude, alors que le niveau de performance était comparable entre les personnes âgées plus éduquées et celles moins éduquées, un recrutement additionnel a été observé au niveau des régions frontales et postérieures chez les plus éduquées lors de la réalisation d'une tâche de mémoire de travail. Plus particulièrement, nous avons montré que chez les personnes âgées (+ de 67 ans), celles avec un haut niveau d'éducation présentaient un recrutement additionnel au niveau des régions frontales lors de la réalisation d'une tâche de mémoire de travail alors que ce recrutement alternatif n'était pas observé chez les moins scolarisées (11). Ce résultat vient appuyer le modèle compensatoire en indiquant que de nouvelles régions seraient recrutées chez les personnes âgées avec une réserve élevée pour faire face aux modifications neurophysiologiques liées à l'âge.

Les mécanismes de la réserve neuronale et ceux de la compensation neuronale pourraient agir de façon complémentaire chez un individu avec une haute capacité de réserve. Prenons l'exemple d'une tâche avec plusieurs niveaux de difficulté. L'efficacité neuronale pourrait être observée pour un niveau de difficulté simple, le réseau impliqué dans la tâche serait moins activé chez les

individus avec une réserve élevée. Pour un niveau moyen de difficulté, ces individus auraient la capacité d'augmenter le niveau d'activation du réseau (capacité neuronale) alors que les moins éduqués atteindraient les limites de leur propre réseau. Enfin pour un niveau de difficulté élevé, ceux avec un niveau de réserve élevé recruteraient un réseau alternatif, c.à.d. des activations dans des régions nouvelles (compensation neuronale) pour compenser les limites du réseau initialement activé (*figure 1*).

1.4. Résumé

En somme, trois modèles de réserve se distinguent. Le premier explique l'écart entre l'atteinte cérébrale et le fonctionnement cognitif par des différences initiales au niveau de la structure (modèle du seuil). Le deuxième propose que cet écart résulte de l'action de mécanismes de protection sur les changements dans la structure cérébrale et/ou sur le développement de neuropathologie (modèle de la neuroprotection). Le troisième propose d'expliquer cet écart par des différences fonctionnelles au niveau de l'activation des réseaux cérébraux qui pourraient être plus efficaces ou plus à même d'activer des réseaux alternatifs (modèle de l'efficacité/compensation) (pour une discussion, voir également (18)). Les résultats des études évaluant les effets neurobiologiques de l'impact du niveau de stimulation cognitive reçue via l'éducation ou les activités cognitivement stimulantes réalisées au cours de la vie suggèrent des effets non seulement au niveau des mécanismes de protection de la structure mais également au niveau des mécanismes fonctionnels. Ces mécanismes de nature différente pourraient ne pas être mutuellement exclusifs et agir selon une certaine synergie. Par exemple, les mécanismes de neuroprotection pourraient permettre que les compensations fonctionnelles puissent agir plus longtemps malgré le vieillissement ou le fait d'être porteur de facteurs de risque génétiques de certaines maladies du cerveau.

Une question qui se pose alors est de déterminer si une stimulation cognitive à l'heure du vieillissement serait de nature à produire des effets protecteurs similaires à ceux procurés par les stimulations cognitives reçues plus tôt dans la vie. Les études de neuroimagerie dans le domaine de l'entraînement cognitif apportent des informations précieuses sur les mécanismes neurophysiologiques qui sont mis en œuvre par les entraînements cognitifs. Ainsi, l'évaluation de leurs similarités avec les mécanismes de réserve devrait nous permettre de tester l'hypothèse de la construction d'une forme de réserve tardive.

2. Mécanismes neurobiologiques supportant les effets des interventions cognitives

Les travaux s'intéressant aux effets neurophysiologiques des entraînements cognitifs dans le vieillissement montrent que ces interventions ont un effet positif sur un ensemble de marqueurs neurobiologiques. D'abord, au niveau structural, l'entraînement cognitif de personnes âgées en santé a été associé à des augmentations du volume cérébral, de l'épaisseur corticale et des indices de connectivité (pour une revue voir (19)). Notamment, Engvig et al. (20) ont mis en évidence que l'épaisseur corticale dans des régions frontales et temporales avait augmenté après 8 semaines d'un entraînement à l'utilisation d'une stratégie de mémorisation (méthode des lieux). Au niveau fonctionnel, les études montrent un patron complexe puisque des augmentations et des diminutions d'activation cérébrale ont été rapportées après intervention (19). Ces divergences sur le plan fonctionnel pourraient dépendre du type d'entraînement cognitif. En effet, les entraînements basés sur l'apprentissage incrémentiel ou la pratique répétée paraissent plus souvent conduire à une diminution de l'activité cérébrale dans les régions initialement recrutées par la tâche (21). Ce patron pourrait refléter une meilleure efficacité des réseaux suite à ce type d'intervention. A l'inverse, les entraînements de type stratégique, tels que ceux basés sur l'apprentissage de stratégies de mémorisation ou sur des processus métacognitifs de haut niveau

(22,23,7), conduiraient au recrutement de nouvelles activations cérébrales dans des régions impliquées dans les nouveaux mécanismes mis en place par les participants suite aux interventions (compensation). Cette hypothèse a été appuyée par les travaux de notre équipe dans le domaine de l'attention. Nous avons montré qu'un entraînement attentionnel faisant appel à des modalités très similaires pouvait conduire à des patrons d'activation cérébrale très distincts selon le type d'entraînement (métacognitif vs. répété). Un entraînement en attention divisée qui portait sur le contrôle de la priorité attentionnelle lors de la réalisation simultanée d'une tâche alphanumérique combinée à une tâche de détection visuelle se traduisait par le recrutement nouveau (régions alternatives) du gyrus frontal moyen et supérieur droits, des régions impliquées dans les processus métacognitifs et le multi-tasking (24,25) (*figures 2*). En revanche, un entraînement basé sur la pratique répétée de la tâche alphanumérique et de la détection visuelle se traduisait par une réduction de l'activité cérébrale dans des régions activées avant l'entraînement (régions spécialisées) (*figures 3*). Cette étude indique que les entraînements cognitifs pourraient, selon leur type, agir en améliorant l'efficacité neuronale ou en favorisant la mise en place de mécanismes cérébraux potentiellement compensatoires.

Tout comme pour la réserve, certains effets des entraînements cognitifs paraissent donc supportés par des mécanismes agissant sur la structure et d'autres sur les fonctions du cerveau. D'une part, des mécanismes viendraient accroître la densité des structures cérébrales qui sous-tendent les processus cognitifs ciblés par l'entraînement ainsi que leur connectivité. D'autre part, des mécanismes neurofonctionnels agiraient soit dans le sens de l'amélioration de l'efficacité des réseaux, soit dans le sens du recrutement de réseaux alternatifs pour compenser une baisse de l'efficacité des réseaux initialement activés. Ces résultats suggèrent des similarités entre les mécanismes neurobiologiques impliqués dans l'entraînement cognitif et ceux sous-tendant les capacités de réserve. De la même manière que les stimulations cognitives reçues au cours de la

vie ont participé à la création des capacités de réserve, nous faisons l'hypothèse que des stimulations cognitives à l'heure du vieillissement pourraient permettre de construire une forme de réserve tardive. Ici, nous avons montré que les interventions cognitives pouvaient agir comme une forme de réserve tardive. Toutefois, il importe de se poser la question de l'effet inverse, c.à.d. si le niveau de réserve initial agit sur l'efficacité des interventions et sur leurs effets cérébraux.

3. La réserve comme indicateur d'efficacité des interventions ?

Une question scientifique importante est de savoir si les différences de réserve, par exemple le fait d'être plus ou moins éduqué, ou le fait d'avoir pratiqué des activités cognitivement stimulantes au cours de sa vie, sont associées à des différences dans le niveau de réponse aux interventions cognitives. Soit les interventions pourraient être particulièrement bénéfiques chez ceux ayant peu de réserve en venant bâtir une forme de réserve tardive; soit ceux ayant eu un haut niveau de réserve bénéficieraient davantage des interventions du fait d'une plus grande potentialité neuroplastique.

Bien que peu nombreuses, quelques études se sont intéressées à l'effet de la réserve sur les interventions. Celles ayant examiné l'impact de la réserve sur les effets comportementaux des interventions ont rapporté des résultats divergents. Deux études s'intéressant à l'entraînement de la mémoire ont montré une corrélation positive entre le niveau d'éducation et l'amélioration de la performance mnésique (22,26). Par exemple, nous avons mis en évidence que chez les individus avec un trouble cognitif léger (TCL), ceux qui avaient un haut niveau d'éducation étaient ceux qui présentaient le plus de gains en mémoire épisodique après avoir reçu un programme d'intervention basé sur l'apprentissage et l'utilisation de stratégies de mémorisation (Programme MEMO, (22)). Rebok et al. (26) ont observé le même effet chez des âgés normaux. D'autres études s'intéressant à l'effet de la réserve sur l'efficacité d'un entraînement attentionnel n'ont

cependant pas retrouvé de corrélation significative entre le niveau d'éducation et l'amélioration de la performance chez des personnes avec TCL (27) ou ont rapporté une corrélation inverse chez les âgés normaux (28). Ces résultats pourraient s'expliquer par le domaine de la cognition entraîné (mémoire vs. attention) ou le type d'entraînement (stratégique vs. répétitif) proposé. Il est possible que, selon leur niveau de réserve, les personnes répondent mieux à un type d'entraînement donné. Les données rapportées jusqu'à présent semblent indiquer que ceux avec une réserve élevée pourraient bénéficier davantage des entraînements stratégiques en mémoire alors que ceux avec une faible réserve pourraient bénéficier davantage d'un entraînement attentionnel de type répétitif.

Une limite importante des études comportementales est qu'elles ne nous renseignent pas sur les mécanismes neurophysiologiques qui supportent les gains cognitifs après entraînement. Comme nous l'avons vu, une même amélioration de la performance peut se traduire au niveau fonctionnel par une amélioration de l'efficacité du réseau ou par le recrutement de réseaux alternatifs. Il serait particulièrement intéressant d'examiner si la réserve modifie non seulement l'effet comportemental mais également le type de mécanismes mis en jeu. Afin d'étudier les mécanismes neurophysiologiques de la réserve, ceux mis en jeu par l'entraînement et leur possible interaction, nous avons entraîné des personnes âgées avec une plainte de mémoire répondant aux critères du déclin cognitif subjectif (DCS) à l'utilisation d'une stratégie de mémorisation (méthode des lieux) (29). Dans cette étude, nous avons utilisé la technique de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pour évaluer les changements d'activation fonctionnelle associés à une tâche d'encodage en mémoire au cours d'un entraînement portant sur six séances avec la méthode des lieux. Le comportement et les activations étaient évalués avant l'intervention (PRÉ), après la troisième séance (MID) et à la toute fin (POST). Les résultats comportementaux ont mis en évidence une amélioration rapide de la performance de PRÉ à MID

pour les plus éduqués, suivie d'un plateau entre MID et POST. Les individus les moins éduqués ont montré une amélioration moins rapide que celle observée chez les plus éduqués mais ont continué d'améliorer leur performance après la seconde moitié de l'entraînement. Les résultats neurofonctionnels ont montré que les participants recrutaient de nouvelles régions cérébrales après l'entraînement et que c'était le cas peu importe le niveau d'éducation. Cependant, les différences d'éducation étaient associées à des effets cérébraux différents pour certaines régions cérébrales. Des régions qui n'étaient pas actives avant l'intervention au niveau du gyrus temporal supérieur droit et du gyrus frontal supérieur et médian de façon bilatérale, montraient une activation importante suite à l'entraînement chez les individus avec un plus bas niveau d'éducation. En revanche, ces régions étaient préalablement actives chez ceux avec un plus haut niveau d'éducation et l'entraînement amenait plutôt une réduction de leur activation. Les régions nouvellement activées pourraient refléter la mise en œuvre d'un réseau compensatoire pour supporter l'utilisation d'une nouvelle stratégie de mémoire. Les personnes moins éduquées feraient davantage appel à des processus nouveaux ce qui expliquerait qu'elles montrent davantage de nouvelles activations comparativement aux plus éduqués. En revanche, les réductions d'activation observées chez les plus éduqués pourraient refléter la signature neurophysiologique d'une forme d'automatisme. Nous pensons en effet, qu'avant même l'intervention, les individus plus éduqués avaient un niveau d'expérience plus élevé dans l'utilisation de stratégies. L'intervention pourrait les avoir rendus plus efficaces dans l'utilisation de ces stratégies, amenant ainsi une réduction d'activation. Ici, nous démontrons que les différences de réserve, telles que mesurées par le niveau d'éducation, sont de nature à moduler les changements neurophysiologiques associés à un entraînement. Ces résultats s'articulent remarquablement bien avec les prédictions du modèle INTERACTIVE (24) qui propose que non seulement les modalités de l'entraînement (p. ex. le type d'entraînement) mais également les

caractéristiques de l'individu (p. ex. le niveau de réserve) modulent les changements neuronaux induits par l'entraînement. Ce modèle prédit des changements neurophysiologiques distincts selon le type d'entraînement. Un entraînement de type répétitif devrait se traduire par une diminution des activations dans le réseau sollicité par la tâche (meilleure efficacité neuronale) alors qu'un entraînement de type stratégique devrait engendrer de nouvelles activations dans des régions impliquées dans les processus du contrôle cognitif notamment (compensation neuronale). Ce modèle prédit également que les caractéristiques individuelles modulent les changements neurophysiologiques liés à l'entraînement. Par exemple, un niveau d'expérience élevé dans l'utilisation de stratégies de mémorisation avant un entraînement de la mémoire de type métacognitif devrait conduire à des diminutions d'activation dans des régions alternatives après l'entraînement. En accord avec les prédictions de ce modèle, les résultats de l'étude discutée ici, montrent que les personnes âgées ont la capacité de mettre en place des mécanismes de compensation lors d'entraînements de type stratégique et ce, même si elles ont un niveau d'éducation peu élevé. Ils montrent également que les phénomènes de plasticité cérébrale sont encore présents chez les individus âgés, quel que soit le niveau de stimulation cognitive reçue jusqu'à l'âge adulte. Néanmoins, les personnes avec un niveau élevé de réserve améliorent leur performance plus rapidement. Les résultats neurofonctionnels suggèrent qu'ils utilisent, en parallèle, des mécanismes neurophysiologiques de nature distincte.

4. L'intervention cognitive pour construire une réserve tardive?

Ainsi, l'entraînement cognitif pourrait permettre de construire une forme de réserve tardive à l'âge du vieillissement, réserve qui pourrait avoir un effet protecteur contre le déclin cognitif lié à l'âge ou l'apparition des symptômes cognitifs liés à la MA. Ces résultats issus des études d'intervention cognitive nous encouragent à aller vérifier si ces effets peuvent être observés pour

des approches qui s'apparentent davantage au type de stimulation cognitive qu'un individu peut recevoir dans sa communauté. Les études épidémiologiques montrent que les activités professionnelles ou de loisirs, cognitivement stimulantes sont favorables pour le cerveau quand elles ont été réalisées au cours de la vie adulte. Or, la question de l'effet protecteur des activités professionnelles ou de loisirs quand elles sont réalisées à un âge avancé se pose. Certains résultats vont dans le sens d'un effet protecteur. Par exemple, l'étude *The Experience Corps* (30) a montré que l'adoption par des personnes âgées d'une activité nouvelle de mentorat auprès de jeunes enfants dans une école primaire (15h par semaine pendant 6 mois) s'était traduite par une augmentation des activations frontales à une tâche d'inhibition. L'étude *The Synapse Project* (31) a également mis en évidence des modifications neurophysiologiques allant dans le sens d'une meilleure modulation des activations cérébrales après la pratique nouvelle de cours de photographie ou du tricot (16h par semaine pendant 3 mois) par des personnes âgées. L'étude *Engage* du Consortium canadien en neurodégénérescence associée au vieillissement (CCNV) se propose d'étudier les effets comportementaux et neurophysiologiques de la pratique nouvelle de loisirs cognitivement stimulants afin de développer de nouvelles capacités de réserve chez les personnes âgées. L'intervention proposée combine des entraînements cognitifs formels (i.e. les stratégies de mémorisation et l'entraînement attentionnel) à des activités de loisirs structurés (i.e. apprentissage de la musique ou d'une nouvelle langue et jeu vidéo en ligne). Elle permet ainsi d'offrir une intervention cognitivement stimulante qui combine l'apprentissage de stratégies formelles issues des études en vieillissement cognitif à des activités de loisirs axées sur le plaisir et favorisant la motivation, l'engagement et l'adhérence.

Ces nouvelles approches sont intéressantes pour plusieurs raisons. Elles sont plus écologiques, plus faciles à transférer dans la communauté et plus représentatives de la vraie vie et elles pourraient permettre de mieux caractériser les phénomènes de plasticité induite au cours du

vieillesse et d'évaluer si ces effets sont de nature à développer de nouvelles capacités de résilience du cerveau. Le fait de montrer que des interventions « naturelles » favorisent la cognition et que leurs effets s'apparentent aux effets des interventions cognitives traditionnelles pourrait avoir un impact majeur sur le développement des stratégies de prévention du déclin cognitif lié à l'âge.

En somme, les résultats des études épidémiologiques et des études interventionnelles suggèrent que les capacités de réserve sont modulées par le niveau de stimulation cognitive reçue au cours de la vie et que ces capacités pourraient être améliorées chez les personnes âgées. L'étude des mécanismes neurobiologiques des capacités de réserve et leur similarité avec ceux impliqués dans les entraînements cognitifs nous amènent à penser qu'ils sont les témoins de phénomènes de plasticité cérébrale présents tout au long de la vie. Les résultats des études épidémiologiques nous indiquent qu'un mode de vie cognitivement stimulant (p. ex. de hauts niveaux d'éducation ou d'occupation professionnelle) est de nature à préserver le fonctionnement cognitif et à construire une forme de résistance face aux changements neurophysiologiques liés à l'âge ou aux maladies. Néanmoins, en accord avec les résultats des études interventionnelles, nous défendons l'idée que cette forme de résistance cérébrale peut être construite même à un âge avancé, indépendamment du niveau de stimulation cognitive reçue tout au long de la vie. Cette forme de réserve pouvant être construite tardivement représente une opportunité formidable pour tous ceux qui n'ont pas eu la chance d'accéder à une scolarité élevée ou à d'avoir accès à des activités intellectuellement stimulantes. Le maintien des activités cognitivement stimulantes et la pratique nouvelle de ce type d'activités chez les personnes âgées nous apparaît clairement comme une stratégie de prévention du déclin cognitif lié à l'âge ou des troubles cognitifs liés à l'impact des maladies sur le cerveau. Les défis de la recherche fondamentale concernant la compréhension des phénomènes de plasticité cérébrale dans le vieillissement et ceux de la recherche clinique

concernant les stratégies de prévention des troubles cognitifs trouvent ici, dans l'étude des effets comportementaux et neurophysiologiques des interventions cognitives chez la personne âgée, une trajectoire commune. Les projets portant sur la pratique nouvelle d'activités de loisirs cognitivement stimulantes comme *Synapse* ou *Engage*, sont à ce titre particulièrement prometteurs et apporteront, nous le souhaitons, des éléments de réponse tant sur la neurophysiologie des phénomènes de plasticité induite que sur les véritables besoins quotidiens des personnes âgées.

Remerciements

B. Boller reçoit une bourse postdoctorale de la Fondation Famille Lemaire et de la Fondation Institut de Gériatrie de Montréal. Les travaux de recherche dans le domaine de la réserve et des interventions de S. Belleville sont appuyés financièrement par les Instituts de Recherche en Santé du Canada, le Conseil de la Recherche en Sciences Naturelle et en Génie et par le CCNA/CCNV.

Bibliographie

1. Buchman AS, Yu L, Boyle PA, Schneider JA, Jager PLD, Bennett DA. Higher brain BDNF gene expression is associated with slower cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2016;86(8):735-41.
2. Lenehan ME, Summers MJ, Saunders NL, Summers JJ, Vickers JC. Relationship between education and age-related cognitive decline: a review of recent research. *Psychogeriatrics*. 2015;15(2):154-62.
3. Amieva H, Mokri H, Goff ML, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain*. 2014;137(4):1167-75.
4. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819-28.
5. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*. 1993;7(3):273-95
6. Christensen H, Anstey KJ, Parslow RA, Maller J, Mackinnon A, Sachdev P. The brain reserve hypothesis, brain atrophy and aging. *Gerontology*. 2007;53(2):82-95.
7. Nyberg L, Sandblom J, Jones S, Neely AS, Petersson KM, Ingvar M, et al. Neural correlates of training-related memory improvement in adulthood and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(23):13728-33.
8. Landau SM, Marks SM, Mormino EC, Rabinovici GD, Oh H, O'Neil JP, et al. Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition. *Arch Neurol*. 2012;69(5):623-9.
9. Wirth M, Villeneuve S, La Joie R, Marks SM, Jagust WJ. Gene-environment interactions: lifetime cognitive activity, APOE genotype, and β -amyloid burden. *J Neurosci*. 2014;34(25):8612-7.
10. Belleville S, Boller B, Mellah S. Higher education is associated with less brain atrophy: A support for resilience in non-demented older Adults. *Gerontologist*. 2015;55(Suppl 2):NP.
11. Boller B, Mellah S, Ducharme-Laliberté G, Belleville S. Relationships between years of education, regional grey matter volumes, and working memory-related brain activity in healthy older adults. *Brain Imaging Behav*. 2016;1-14.

12. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-28.
13. Bartrés-Faz D, Solé-Padullés C, Junqué C, Rami L, Bosch B, Bargalló N, et al. Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol*. 2009;80(2):256-9.
14. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2009;30(7):1114-24.
15. Stern Y, Rakitin BC, Habeck C, Gazes Y, Steffener J, Kumar A, et al. Task difficulty modulates young-old differences in network expression. *Brain Res*. 30 janv 2012;1435:130-45.
16. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Hilton J, Flynn J, Van Heertum RL, et al. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage*. 2003;19(3):1215-27.
17. Springer MV, McIntosh AR, Winocur G, Grady CL. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology*. 2005;19(2):181-92.
18. Ducharme-Laliberté G, Boller B, Belleville S. Bases cérébrales et neurofonctionnelles de la réserve dans le vieillissement normal. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2015;15(87):164-8.
19. Belleville S, Bherer L. Biomarkers of Cognitive Training Effects in Aging. *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep*. 2012;1(2):104-10.
20. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Moberget T, Sundseth Ø, Larsen VA, et al. Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *NeuroImage*. 2010;52(4):1667-76.
21. Brehmer Y, Westerberg H, Bäckman L. Working-memory training in younger and older adults: training gains, transfer, and maintenance. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:63
22. Belleville S, Gilbert B, Fontaine F, Gagnon L, Ménard E, Gauthier S. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(5-6):486-99.
23. Belleville S, Clément F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain J Neurol*. 2011;134(Pt 6):1623-34.

24. Belleville S, Mellah S, de Boysson C, Demonet J-F, Bier B. The pattern and loci of training-induced brain changes in healthy older adults are predicted by the nature of the intervention. *PLoS One*. 2014;9(8):e102710.
25. Bier B, de Boysson C, Belleville S. Identifying training modalities to improve multitasking in older adults. *Age (Dordr)*. 2014;36(4):9688.
26. Rebok GW, Langbaum JBS, Jones RN, Gross AL, Parisi JM, Spira AP, et al. Memory Training in the ACTIVE study: How Much is Needed and Who Benefits? *J Aging Health*. 2013;25(8, Suppl):21S-42S.
27. Gagnon LG, Belleville S. Training of attentional control in mild cognitive impairment with executive deficits: Results from a double-blind randomised controlled study. *Neuropsychol Rehabil*. 2012;22(6):806-35.
28. Clark DO, Xu H, Unverzagt FW, Hendrie H. Does targeted cognitive training reduce educational disparities in cognitive function among cognitively normal older adults? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(7):809-17.
29. Boller B, Ouellet É, Mellah S, Gauthier S, Belleville S. Cognitive reserve modulates encoding-related neural response after memory training in individuals with subjective cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2016;12(7, Suppl):P297.
30. Carlson MC, Erickson KI, Kramer AF, Voss MW, Bolea N, Mielke M, et al. Evidence for Neurocognitive Plasticity in At-Risk Older Adults: The Experience Corps Program. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64A(12):1275-82.
31. McDonough IM, Haber S, Bischof GN, Park DC. The Synapse Project: Engagement in mentally challenging activities enhances neural efficiency. *Restor Neurol Neurosci*. 2015;33(6):865-82.

Figures

Figure 1

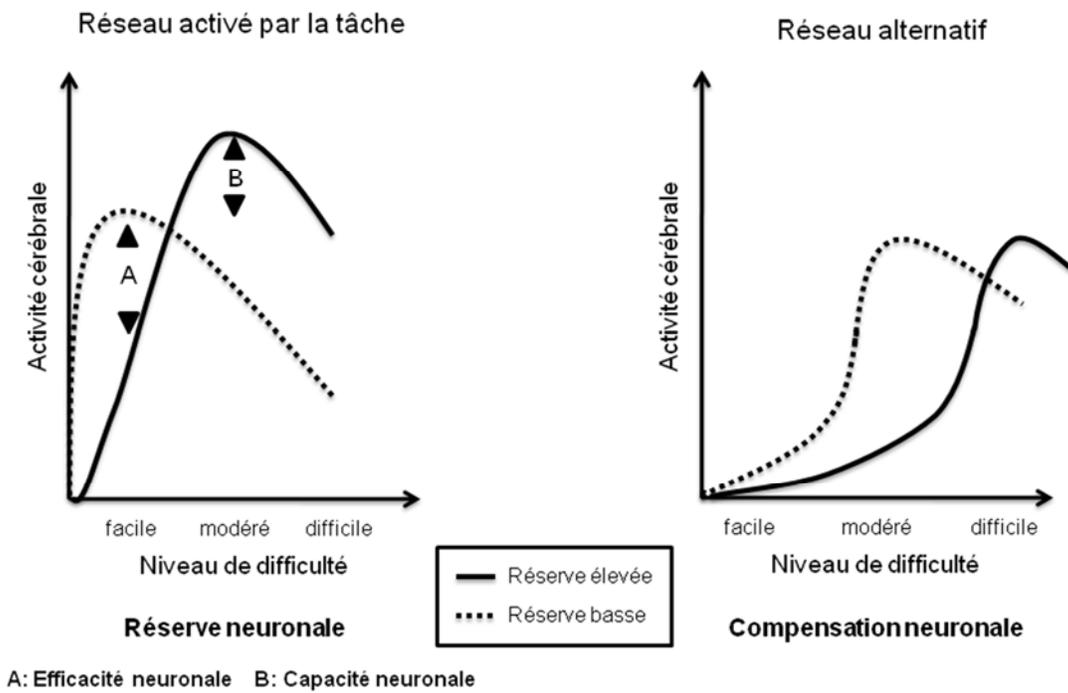


Figure 2

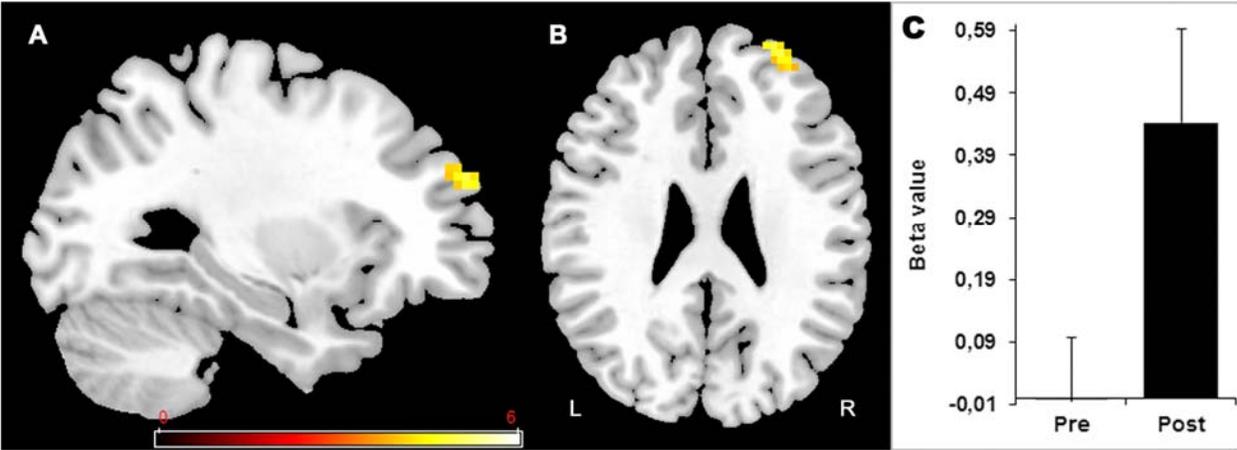
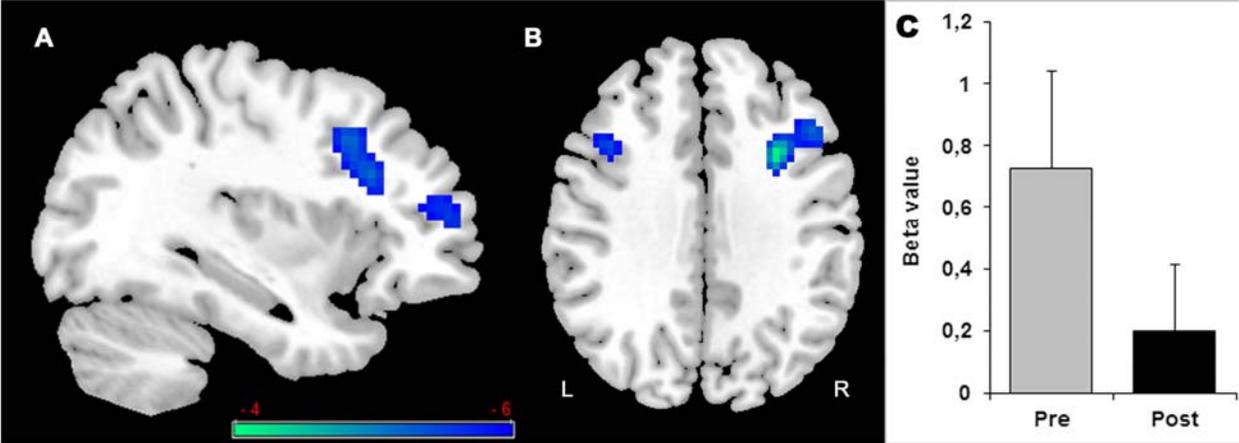


Figure 3



Légendes des figures

Figure 1:

Illustration théorique des mécanismes de réserve neuronale et de compensation neuronale

Figure 2:

Nouvelles activations après un entraînement attentionnel de type stratégique au niveau des gyri frontaux supérieur et moyen droit (d'après Belleville et al. (24))

Figure 3:

Réduction des activations après un entraînement attentionnel de type répétitif au niveau des gyri frontaux inférieur droit et moyen droit et gauche (d'après Belleville et al. (24))