

## Manuscrit

### Titre

Comprendre le stade compensatoire de la maladie d'Alzheimer et agir pour promouvoir la cognition et la plasticité cérébrale

### Auteurs

BELLEVILLE Sylvie <sup>1,2</sup> & BOLLER Benjamin <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Qc, Canada*

<sup>2</sup> *Université de Montréal, Qc, Canada*

### Auteur correspondant:

Sylvie Belleville, Ph.D.

Centre de recherche

Institut universitaire de gériatrie de Montréal

CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-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](mailto:sylvie.belleville@umontreal.ca)

## Résumé

La maladie d'Alzheimer commence par une phase de trouble cognitif léger (TCL), caractérisée par la présence de symptômes mineurs ayant peu ou pas d'impact sur l'autonomie fonctionnelle. L'étude de patients souffrant d'un TCL a permis des avancées spectaculaires dans la compréhension du prodrome de la maladie. Il est ainsi possible d'en dégager le profil cognitif caractéristique : une atteinte de la mémoire épisodique, particulièrement le rappel différé et la mémoire associative, un dysfonctionnement exécutif ou en mémoire de travail et certaines difficultés sémantiques. Les études récentes s'intéressent également aux processus compensatoires qui ont lieu pendant la phase précoce de la maladie. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle montre en effet que le cerveau est plus actif chez les personnes avec un TCL que chez les individus normaux, une hyperactivation qui a été interprétée par certains comme jouant un rôle compensatoire. Les études d'intervention ont fait appel à des programmes d'entraînement cognitif dans le but de promouvoir l'adaptation et les processus de plasticité compensatoire. Elles ont montré que la mémoire et le bien-être des personnes avec un TCL pouvaient être améliorés par de tels programmes. Elles ont également révélé des changements au niveau de l'activation cérébrale chez les personnes TCL qui recevaient ce type d'intervention. En résumé, les études en neuropsychologie et en neurosciences cognitives ont largement contribué à la caractérisation de cette phase critique de la maladie d'Alzheimer et offrent des avenues d'intervention qui pourraient augmenter l'adaptation et la qualité de vie des personnes atteintes.

**Mots clés:** Maladie d'Alzheimer ; Trouble cognitif léger ; diagnostic précoce ; cognition ; entraînement cognitif, neuropsychologie ; neuroimagerie fonctionnelle.

## **1. Le trouble cognitif léger comme prodrome de la maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer (MA) est un problème majeur de santé publique au Canada avec 750 000 personnes atteintes à ce jour. Après 65 ans, 15% des canadiens souffrent de la maladie et ce pourcentage grimpe à 30% après 85 ans. Le diagnostic définitif de la MA se fait suite à un examen post-mortem du cerveau permettant de confirmer la présence de dépôts extracellulaires de protéines bêta-amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires intracellulaires (protéine tau). Comme l'examen histopathologique n'est pas possible du vivant du patient, le diagnostic de la maladie repose sur des critères cliniques. Parmi les critères d'inclusion, l'atteinte cognitive est nécessaire et doit être caractérisée par un début progressif et un déclin graduel. Elle doit être à l'origine d'une altération significative du fonctionnement professionnel ou social. Concernant les critères d'exclusion, ces atteintes ne peuvent pas être expliquées par une autre affection physique, ne peuvent pas survenir dans le décours d'un délirium ou être mieux expliquées par un trouble de l'Axe 1 du DSM4.

Le diagnostic clinique de la MA est établi lors de la phase de démence, c'est-à-dire lorsque les déficits cognitifs multiples retentissent sur l'autonomie du patient. Or la cascade pathologique menant à cet état de démence débute plusieurs années avant le moment où les patients rencontrent les critères diagnostiques de démence. Le stade de MA dit léger correspond ainsi à un stade très avancé de la maladie. L'un des défis majeurs de la recherche sur cette maladie est de devancer le diagnostic. Les chercheurs pensent en effet, qu'il est nécessaire d'examiner les processus physiopathologiques de la maladie bien avant le stade de la démence pour pouvoir en déterminer les causes et ainsi, espérer mettre au point un traitement curatif. Au niveau clinique, le diagnostic précoce de cette maladie devrait permettre de reconnaître la plainte cognitive des patients qui en sont atteints, d'établir un suivi plus serré, de développer des stratégies de prévention, de mettre au

point des interventions psychosociales et cognitives et d'offrir une fenêtre thérapeutique si un traitement est découvert.

Les travaux dans ce domaine pourraient également avoir un impact significatif pour la compréhension du vieillissement normal. Il faut d'abord rappeler que l'âge est le premier facteur de risque pour la MA. L'incidence de la maladie croît de façon spectaculaire après 65 ans et l'augmentation de l'espérance de vie a mené à une explosion du nombre de cas mondiaux. Avec près de 35% des plus de 85 ans qui sont touchés par la MA, l'avancement des connaissances dans ce domaine est susceptible de se répercuter de façon majeure sur le bien être et la qualité de vie des aînés. Ensuite, plusieurs des mécanismes de compensation cognitive et neuronale qui ont cours dans la MA sont probablement présents et actifs dans le vieillissement normal. Enfin, plusieurs auteurs s'interrogent encore sur la frontière entre le vieillissement normal et la MA. La démonstration d'une symptomatologie unique et distinctive pour la MA peut donc permettre de valider son caractère pathologique et contribuer à le distinguer du vieillissement normal.

Le trouble cognitif léger (TCL) pourrait représenter un stade prodrome de la MA, c'est à dire qu'il pourrait être un signe annonciateur de la maladie. Il est caractérisé par une plainte de mémoire subjective et une atteinte mnésique isolée ou combinée à d'autres atteintes cognitives, objectivées par des tests standardisés, sans retentissement sur l'autonomie fonctionnelle (Petersen et al., 1999 ; Gauthier et al., 2006). Entre 3 et 19% des personnes âgées de plus de 65 ans rencontreraient les critères du TCL (Gauthier et al, 2006). Lorsqu'une personne rencontre ces critères, son risque de progresser vers une MA est dix fois plus élevé que dans la population générale. Plusieurs des personnes avec un TCL vivent donc probablement les tous premiers signes de la MA.

Les atteintes cognitives dans le TCL pourraient constituer des marqueurs précoces de la maladie et faciliter le diagnostic de la maladie. Ces atteintes cognitives sont maintenant assez

documentées. Le trouble de la mémoire épisodique est particulièrement marqué surtout quand il porte sur le rappel différé ou sur la mémoire d'associations nouvelles (Adam et al., 2007 ; Hudon et al., 2006; 2009; 2011 ; Ivanoui et al., 2005 ; Villeneuve & Belleville, 2012). Certaines capacités relevant de la mémoire sémantique paraissent également atteintes comme le rappel des noms de personnes célèbres (Bennett et al., 2002 ; Dudas et al., 2005 ; Joubert et al., 2008). La manipulation des conditions d'encodage et de récupération lors de tâches de mémoire épisodique pourrait permettre de mieux cibler les atteintes les plus sensibles. Par exemple, dans une de nos études, nous avons observé que les patients avec une MA étaient très touchés dans le rappel de listes de mots usuels alors que les personnes avec un TCL n'étaient pas très atteintes. Toutefois, lorsque l'examineur orientait la tâche de façon à favoriser un encodage plus profond, en posant des questions sur l'appartenance catégorielle des mots lors de l'encodage, les performances des participants sains s'amélioraient considérablement alors que celles des personnes avec MA et celles des personnes avec TCL ne s'amélioraient pas (Hudon, Villeneuve & Belleville, 2011). Cette condition apportant un soutien à l'encodage s'est donc révélée particulièrement sensible aux premiers stades de la maladie.

L'atteinte de certaines composantes de la mémoire de travail est aussi fréquemment rapportée (Alescio-Autier et al., 2007 ; Bélanger & Belleville, 2009 ; Bélanger, Belleville & Gauthier, 2010 ; Belleville et al., 2007 ; 2008 ; Gagnon & Belleville, 2011), de même que l'atteinte des fonctions exécutives (Brandt et al., 2009 ; Johns et al., 2012 ; Rainville et al., 2012 ; Traykov et al., 2007). Dans une précédente étude (Belleville, Chertkow & Gauthier, 2007), nous nous sommes intéressés au devenir des différentes composantes du contrôle attentionnel chez des patients avec TCL et d'autres avec une MA. Le contrôle attentionnel réfère à la capacité pour l'individu d'exercer un contrôle actif et conscient sur l'objet de son attention. Nous avons montré que la composante d'attention divisée, mesurée par une adaptation de la procédure de Brown-

Peterson, était très altérée chez les patients avec TCL. De façon intéressante, nous avons observé que l'atteinte initiale à une tâche de manipulation était sensible au déclin ultérieur. La manipulation permet la modification active du contenu présent en mémoire de travail et dans la tâche d'empan alphabétique utilisée ici, les participants devaient rappeler une courte liste de mots dans l'ordre de l'alphabet plutôt que dans l'ordre de présentation. Par ailleurs, dans une autre étude, nous avons évalué la capacité de résolution de problème de patients avec TCL suivis pendant une année (Rainville, Lepage, Gauthier, Kergoat & Belleville, 2012). Nous avons mis en évidence que ceux dont les capacités cognitives déclinaient, présentaient un plus grand nombre de ruptures de règles que ceux dont les capacités restaient stables. Là encore, l'atteinte du contrôle attentionnel est chez les patients avec TCL, une caractéristique d'une évolution vers une MA.

Fort de ces précédents résultats, nous avons mis en place une étude diagnostique prospective afin d'identifier les tests cognitifs qui différencient les patients avec un TCL qui évolueront ultérieurement vers une MA de ceux qui resteront stables (Belleville, Gauthier, Lepage, Kergoat & Gilbert, 2014). Cent vingt-deux personnes âgées avec un TCL ont été suivies sur une période moyenne de quatre années et ont été évaluées annuellement. Les résultats de l'analyse de régression logistique ont mis en évidence une valeur prédictive de 87,8%. Le modèle avait une sensibilité de 86,2% et une spécificité de 88,9%. Il comprenait deux tests de mémoire, le rappel d'une liste de mots et le rappel différé d'une courte histoire, un test de connaissance de mots où le participants devait donner le nom d'images d'objets, deux tests de perception visuelle, un test d'orientation de lignes où le participant détermine si deux lignes sont parallèles ou non et un test de décision d'objets où le participant indique si des images représentent des objets réels ou des chimères et enfin, un test de mémoire de travail, l'empan alphabétique, décrit plus haut. Les résultats de cette étude montrent que les mesures cognitives fournissent des informations

précieuses sur le diagnostic prédictif des personnes avec un TCL et l'exactitude prédictive d'une batterie cognitive est forte lorsqu'elle comporte non seulement des mesures de mémoire mais également des mesures d'autres domaines cognitifs.

En résumé, la MA commence par une longue période silencieuse pendant laquelle les symptômes sont légers, voir absents. Pendant cette période, les atteintes cérébrales sont bel et bien présentes dans le cerveau du patient même si les symptômes cognitifs sont très légers. Cela suggère qu'au tout début de la maladie, des processus de plasticité compensatoire agissent comme un tampon entre les changements neuronaux et leurs effets sur la cognition. Ces processus seraient extrêmement actifs durant cette phase prodromale de la MA et amortiraient les effets de la maladie.

## **2. Plasticité « naturelle » dans les stades précoces**

Les processus de plasticité cérébrale sont mis en œuvre au niveau de la structure ou de la fonction cérébrale en réponse à une agression ou à des changements neurobiologiques (e.g. lésion, perte sensorielle, maladie neurodégénérative, privation de sommeil, changements cérébraux liés à l'âge) ou en réponse à des stimulations externes (e.g. apprentissage, entraînement, stimulation). La plasticité est le plus souvent adaptative et associée à une meilleure performance. Son rôle est donc le plus souvent compensatoire (Sperling, 2007 ; Celone et al. ; 2006; Dickerson et al. ; 2004; Clément & Belleville, 2010 ; 2012 ; Clément, Gauthier & Belleville, 2013). Plusieurs études ont rapporté des dysfonctionnements au niveau de la plasticité cérébrale dans les stades avancés de la MA. Notamment, un dysfonctionnement et une réduction de l'activité synaptique sont impliqués dans la pathogénèse de la MA (Selkoe, 2002). L'allèle ApoE4, qui est associée à un risque accru de développer une MA, est impliquée dans la synaptogénèse, la neurogénèse, et la plasticité synaptique et l'accumulation de plaques

amyloïdes, si caractéristique de la maladie, interfère avec des processus plastiques comme la potentialisation à long-terme.

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est un outil particulièrement pertinent pour l'étude des processus de plasticité compensatoire au cours du TCL. Les individus dans les stades précoces du TCL présentent en effet une augmentation de l'activité cérébrale (hyperactivation) lorsqu'ils réalisent une tâche cognitive par rapport aux individus sans TCL. Cette hyperactivation au stade précoce du TCL serait suivie par une diminution de l'activité cérébrale (hypoactivation) dans les stades les plus tardifs du TCL, une diminution que l'on retrouve d'ailleurs chez les patients avec MA à des stades légers. Nous avons observé des hyperactivations au niveau du cortex préfrontal gauche ainsi que de nouvelles activations au niveau du cortex préfrontal droit et de l'hippocampe gauche lors de l'encodage de paires de mots chez des patients au stade précoce du TCL par rapport aux activations retrouvées chez des personnes âgées en santé. Les patients TCL plus atteints ne montraient pas de telles hyperactivations préfrontales mais une réduction des activations dans les régions postérieures (Clément & Belleville, 2010). Nous avons par la suite mis en évidence que ce phénomène n'était pas uniquement observé dans des tâches de mémoire épisodique. En situation de double tâche cognitive, des hyperactivations étaient retrouvées au niveau fronto-striatal chez les patients au stade précoce du TCL. Chez les plus avancés, des hypoactivations étaient retrouvées au niveau du cortex ventrolateral gauche comparativement à des personnes âgées sans TCL (Clément, Gauthier & Belleville, 2012).

La phase du TCL serait donc une phase hautement compensatoire qui se traduirait au niveau cérébral par des hyperactivations dans les stades précoces puis par un effondrement de l'hyperactivation dans les stades les plus tardifs. Ces hyperactivations correspondent à des activations plus étendues et parfois controlatérales dans des régions spécialisées connues pour



être atteintes chez les patients avec une MA. Elles s'effondraient (hypoactivation) au fur et à mesure que les patients se rapprochent de la phase démentielle de la maladie. Ce phénomène pourrait possiblement refléter l'altération des processus synaptiques caractérisant la MA. L'hyperactivation des régions adjacentes et atteintes pourrait donc être une forme de « plasticité naturelle » où des processus de compensation seraient mis en œuvre pour répondre aux dommages structuraux causés par la MA. Bien que ces hyperactivations soient présentes en début de maladie, il reste à déterminer si elles sont véritablement compensatoires. Plusieurs auteurs ont rapporté que les hyperactivations sont associées à de meilleures performances cognitives ce qui appuie l'hypothèse compensatoire (Clément et Belleville, 2010 ; 2012 ; Clément, Gauthier et Belleville, 2013 ; Dickerson & Sperling, 2008). Néanmoins, d'autres auteurs ont proposé que ces hyperactivations puissent refléter des processus physiopathologiques, et avoir un impact neurotoxique sur le cerveau en stimulant la production amyloïde. L'évaluation des effets des interventions compensatoires sur le fonctionnement et sur le cerveau des personnes avec TCL pourrait permettre de contribuer à ce débat.

### **3. Plasticité induite par les interventions**

Nous avons proposé plus haut que la plasticité « naturelle » pourrait permettre de répondre aux conséquences de la MA dans ses stades les plus légers. Nous croyons également que des interventions cognitives à des stades précoces de la maladie pourraient induire des phénomènes nouveaux de plasticité. Les travaux sur des modèles animaux nous ont appris que les environnements enrichis et l'exercice physique augmentaient le nombre de synapses et d'épines dendritiques (Kempermann, Gast & Gage; 2002). Par ailleurs, les études épidémiologiques ont souligné le rôle protecteur de l'activité cognitive sur la survenue d'une MA (Barnes et Yaffe, 2011) et ont établi qu'une réduction de 25% de l'inactivité cognitive suffirait à réduire jusqu'à un

million de cas dans le monde (35 millions atteints). De nombreuses études ont développé des programmes d'entraînement de la mémoire pour compenser les troubles de mémoire des personnes avec TCL.

L'utilisation des techniques de neuroimagerie combinée aux interventions cognitives permet d'évaluer les changements cérébraux structurels et/ou fonctionnels suite aux entraînements et ainsi de mettre en évidence des corrélats neurophysiologiques d'une plasticité induite (Belleville et al., 2011). Nous avons développé un programme d'entraînement de la mémoire, le programme MEMO, qui propose un enseignement standardisé de stratégies de mémoire telles que l'imagerie interactive, la méthode des lieux, la technique d'association nom-visage, la hiérarchisation de textes et l'organisation sémantique (Belleville et al., 2006). Le programme comprend des éléments pour faciliter la généralisation et l'auto-efficacité (e.g. difficulté graduée, modeling, pratiques en groupe et exercices à la maison). Les séances se font en petit groupe de 4 à 5 personnes. Le programme comprend six à huit séances et leur durée est d'une à deux heures. Nous avons mis en évidence que les patients avec TCL entraînés avec le programme MEMO présentaient non seulement des améliorations de 30 à 40% en mémoire épisodique (association nom-visage et rappel libre différé) après entraînement mais également une généralisation de ces bénéfices aux capacités auto-rapportées de mémoire dans la vie quotidienne (Questionnaire d'auto évaluation de la mémoire) et au sentiment de bien-être (Belleville et al., 2006).

Nous nous sommes ensuite intéressés aux mécanismes cérébraux qui pourraient expliquer l'amélioration des performances de mémoire observée chez les patients avec TCL après entraînement (Belleville et al, 2011). Pour cela, nous avons utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour mesurer l'effet de l'entraînement mnésique sur l'activité cérébrale des patients avec TCL et évaluer si cet effet pouvait inverser les changements cérébraux associés au TCL. L'activité cérébrale de patients avec un TCL, lors des phases d'encodage et de

récupération d'une tâche d'apprentissage de paires de mots a été enregistrée avant et après l'entraînement et comparée à celle de personnes âgées contrôles. Les résultats mettent en évidence une augmentation de l'activité cérébrale après entraînement chez les patients avec TCL dans différentes régions dont les régions fronto-temporo-pariétales, les noyaux gris centraux et le cervelet. A l'inverse, après entraînement, une diminution de l'activité cérébrale chez les personnes âgées normales était observée. La comparaison des zones modifiées par l'intervention et de celles activées avant entraînement chez les patients avec TCL nous indique que ces personnes utilisent un réseau combinant des régions spécialisées, activées avant l'entraînement, et des régions alternatives nouvellement activées après l'entraînement. De plus, les zones que les patients avec TCL recrutent suite à l'intervention sont généralement des régions qui sont fonctionnellement intactes chez ces personnes, suggérant qu'elles font appel à des réseaux fonctionnels. Enfin, l'activité cérébrale après entraînement dans des régions pariétales nouvellement activées était corrélée aux performances en mémoire. Ces résultats vont dans le sens d'une possible plasticité induite par l'entraînement chez les patients avec TCL. Cette plasticité serait sous-tendue par des mécanismes de compensation tels qu'en témoigne l'augmentation de l'activité cérébrale dans un réseau alternatif composé en majorité de régions intactes.

Le modèle INTERACTIVE propose que les caractéristiques des sujets (par exemple, leur réserve cognitive, la sévérité de leur maladie) et les modalités de l'entraînement (par exemple, le format ou le type d'entraînement) modulent le type de changements neuronaux induits par l'entraînement cognitif (Belleville, Mellah, de Boysson, Demonet & Bier, 2014). En termes de modalités d'entraînement, ce modèle prédit que les techniques d'entraînement cognitif qui reposent sur l'apprentissage incrémentiel ou la pratique répétée sont susceptibles de réduire l'activité cérébrale dans les régions spécialisées en rendant le réseau plus efficace (efficacité

neuronale). Cette approche est le plus souvent utilisée dans le domaine de la mémoire de travail ou de la vitesse de traitement (Ball et al., 2002 ; Brehmer et al., 2011). A l'inverse, les entraînements cognitifs de type stratégique, basés sur l'apprentissage de « nouvelles » stratégies telles que l'utilisation d'une stratégie d'organisation sémantique ou de l'imagerie visuelle pour améliorer la mémoire épisodique (Belleville et al., 2006; Engvig et al., 2010 ; Hampstead et al., 2011; Nyberg et al., 2003) devraient produire de nouvelles activations cérébrales dans des régions impliquées dans le contrôle cognitif et la métacognition.

Le modèle INTERACTIVE propose également de distinguer les effets neurophysiologiques des entraînements qui ciblent la réparation de la fonction atteinte (restauration), de ceux qui sollicitent les fonctions préservées pour obtenir une réponse fonctionnelle équivalente (compensation). Les entraînements à but restauratif, souvent basés sur la pratique intensive et répétée d'un même exercice se traduisent par une réduction de l'activité cérébrale dans les régions spécialisées. Inversement, les entraînements à visée compensatoire, en faisant appel aux stratégies mnémoriques par exemple ou aux capacités métacognitives sont plus à même d'activer des régions alternatives intactes. En termes de caractéristiques individuelles, le patrimoine génétique, le niveau d'éducation formelle, la profession et/ou les activités occupationnelles pourraient faciliter le recours à des réseaux alternatifs ou à un remodelage structurel. L'emplacement et la gravité de lésions cérébrales pourraient également influencer sur le choix d'une approche compensatoire par rapport à une approche réparatrice lorsque les dommages de la structure cérébrale empêchent la restauration de la fonction cognitive altérée. En terme d'interaction entre les caractéristiques individuelles et les modalités de l'entraînement, le modèle INTERACTIVE prédit qu'un même type d'entraînement pourrait conduire à des patrons d'activation distincts entre patients et participants en santé. L'étude sur l'entraînement de la mémoire de patients avec TCL dont nous avons précédemment discutée a révélé que si

l'utilisation de stratégies de mémoire se traduisait par une activation de régions alternatives chez les patients avec TCL, il n'en était pas de même chez les personnes âgées contrôles chez qui une diminution de l'activité cérébrale était observée. Le niveau d'expertise de ces personnes avant entraînement quant à l'utilisation de stratégies mnésiques pourrait expliquer que l'entraînement ait eu pour effet de rendre le réseau spécialisé plus efficace. On peut en effet penser qu'avant l'intervention, les participants sains encodaient déjà les mots de façon active et que l'intervention leur a tout simplement permis de développer leur expertise. Le fait de les rendre plus efficaces pourrait expliquer la réduction des activations après l'entraînement. À l'inverse, les personnes avec TCL auraient appris de nouvelles stratégies grâce à l'intervention, ce qui mènerait à l'activation de nouvelles régions cérébrales.

Un autre exemple pour illustrer que l'entraînement d'un même domaine cognitif peut conduire à des patrons d'activation cérébrale très distincts selon le format de l'intervention est celui de l'entraînement attentionnel. Dans une de nos études, nous avons comparé différents types d'entraînement de l'attention. Dans la condition « pratique répétée », les participants réalisaient de façon répétée une tâche de détection visuelle puis une tâche de jugement d'équation alphanumérique, chacune en attention focalisée. Dans la condition « entraînement divisée », les participants réalisaient les deux tâches de façon simultanée et dans la condition « entraînement variable », ils devaient en plus moduler la proportion de ressources attentionnelles allouée à chacune des deux tâches d'une série à une autre (20% vs 80%, 50% vs 50%, 80% vs 20%). Si tous les participants se sont améliorés à la tâche de jugement d'équation, seuls ceux entraînés à la réalisation des deux tâches simultanées ont amélioré leur capacité d'attention divisée et seuls ceux qui ont été entraînés à moduler l'allocation des ressources entre les deux tâches ont amélioré leur capacité à contrôler leur attention après entraînement (Bier, de Boysson & Belleville, 2014). Sur le plan cérébral, les trois programmes d'entraînement ont abouti à des changements

cérébraux distincts. L'entraînement basé sur la pratique séparée de deux tâches individuelles s'est traduit par une réduction de l'activité cérébrale dans des régions activées avant l'entraînement (régions spécialisées) alors que l'entraînement à la réalisation simultanée des deux tâches et à la modulation de l'allocation des ressources attentionnelles s'est traduit par un plus grand recrutement du gyrus frontal supérieur et moyen droit, une région alternative qui est notamment impliquée dans la réalisation de tâches multiples (Belleville, Mellah, de Boysson, Demonet, & Bier, 2014).

L'étude des effets de l'entraînement cognitif sur l'activité cérébrale fournit ainsi des indications essentielles et nouvelles sur les mécanismes qui sous-tendent les effets positifs, et permet de fournir des modèles pour choisir les méthodes d'entraînement appropriés (restauration/efficacité vs. compensation/stratégie).

#### **4. Conclusion et orientations futures**

La neuropsychologie et les neurosciences cognitives ont contribué de façon spectaculaire à la compréhension de la phase prodromale de la MA et du vieillissement normal. Ces champs d'étude ont permis de dégager un profil cognitif caractéristique qui pourra être mis à profit par les cliniciens pour contribuer à un diagnostic plus précoce et plus juste. Ces études montrent également qu'il existe des différences importantes entre les atteintes cognitives et cérébrales qui caractérisent la MA et celles habituellement rencontrées chez des personnes qui vieillissent normalement. L'impact de ces travaux sur les approches de prévention et d'intervention pourrait être substantiel. L'étude du rôle préventif de la stimulation cognitive précoce (par exemple, le niveau d'éducation formelle) et de l'intervention cognitive tardive (par exemple, les entraînements cognitifs) sur le développement d'une pathologie démentielle telle que la MA est un défi majeur de recherche. Les processus de neuroplasticité compensatoires sont

particulièrement actifs au cours de la phase silencieuse de la MA (Clément et Belleville 2010) et pourraient être davantage sollicités afin de limiter les conséquences cognitives des changements cérébraux pathologiques. Ces travaux sont également pertinents pour les personnes qui vivent un vieillissement cognitif normal. Il est intéressant de noter en effet que les conditions qui diminuent le risque de démence, par exemple, l'activité cognitive et physique ou le contrôle des facteurs de risque vasculaire, sont aussi celles qui sont associées à de meilleures performances cognitives chez les aînés sans démence.

Les études dans le domaine de la MA et des troubles cognitifs doivent toutefois répondre à de nombreuses questions qui sont encore sans réponse. D'abord, le TCL est probablement une phase relativement brève et il est nécessaire de mieux comprendre les états qui la précèdent. Certains auteurs s'intéressent maintenant aux personnes qui expriment une plainte cognitive sans trouble cognitif objectif même léger (Jessen et al., 2014). Nous savons aujourd'hui que ces personnes ont un risque accru de développer la démence indiquant qu'elles pourraient être dans une phase encore plus précoce de la maladie. Pour que la plainte subjective devienne un réel marqueur de démence, il faudra toutefois pouvoir distinguer la plainte qui reflète un processus pathologique réel, de la plainte usuelle exprimée par les aînés. Il est également important de déterminer la fenêtre thérapeutique pour les interventions cognitives, c'est à dire la période où les interventions auront un effet maximal. Comme la cascade pathologique conduisant à la MA commence plusieurs années avant le diagnostic de la démence, ces programmes sont susceptibles d'avoir leur effet maximal au début de la phase du TCL et peut-être même avant ce stade. Les études dans ce domaine doivent également s'intéresser aux effets des différences individuelles sur la réponse à un entraînement cognitif afin de déterminer les facteurs qui favorisent la plasticité. Une autre question cruciale est de savoir si les processus cérébraux promus dans l'entraînement cognitif sont les mêmes que ceux qui sont à la base des différences de plasticité « naturelle ». Enfin, un

défi majeur reste la question du transfert des bénéfices de l'entraînement cognitif à d'autres tâches cognitives, éloignées de la tâche entraînée (généralisation) et, surtout, au transfert des gains cognitifs aux activités de la vie quotidienne. Cette question n'est pas propre aux interventions associées aux démences. Plusieurs interventions cognitives ou programmes d'entraînement informatisés ou non visent les personnes âgées saines. Or pour celles-ci comme pour celles avec un TCL, la question du transfert aux activités quotidiennes reste un défi majeur.



## **Remerciements**

Cet article reprend une conférence donnée par S. Belleville à la Société Québécoise pour la Recherche en Psychologie en 2015 dans le cadre du Prix Adrien Pinard. Les travaux de recherche de S. Belleville dans le domaine de la maladie d'Alzheimer sont appuyés financièrement par les Instituts de Recherche en Santé du Canada, le Fond Innovation sur la Maladie d'Alzheimer du Fond de Recherche Québec-Santé/Pfizer et le Réseau Québécois de Recherche sur le Vieillessement. B. Boller reçoit une bourse postdoctorale de la Fondation Lemaire et de la Fondation Institut de Gériatrie de Montréal.

## Bibliographie

- Adam, S., Van der Linden, M., Ivanoiu, A., Juillerat, A.-C., Bechet, S., & Salmon, E. (2007). Optimization of encoding specificity for the diagnosis of early AD: the RI-48 task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(5), 477-487. doi:10.1080/13803390600775339
- Alescio-Lautier, B., Michel, B. F., Herrera, C., Elahmadi, A., Chambon, C., Touzet, C., & Paban, V. (2007). Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: role of attention. *Neuropsychologia*, 45(8), 1948-1960. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.033
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., ... Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly Study Group. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 288(18), 2271-2281.
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet. Neurology*, 10(9), 819-828. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- Bélangier, S., & Belleville, S. (2009). Semantic inhibition impairment in mild cognitive impairment: a distinctive feature of upcoming cognitive decline? *Neuropsychology*, 23(5), 592-606. doi:10.1037/a0016152
- Bélangier, S., Belleville, S., & Gauthier, S. (2010). Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia*, 48(2), 581-590. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.021
- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(4), 458-469. doi:10.1037/0894-4105.21.4.458
- Belleville, S., Clement, F., Mellah, S., Gilbert, B., Fontaine, F., & Gauthier, S. (2011). Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*, 134(Pt 6), 1623-1634. doi:10.1093/brain/awr037
- Belleville, S., Gauthier, S., Lepage, E., Kergoat, M.-J., & Gilbert, B. (2014). Predicting decline in mild cognitive impairment: a prospective cognitive study. *Neuropsychology*, 28(4), 643-652. doi:10.1037/neu0000063
- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Menard, E., & Gauthier, S. (2006). Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(5-6), 486-499. doi:10.1159/000096316
- Belleville, S., Mellah, S., de Boysson, C., Demonet, J. F., & Bier, B. (2014). The pattern and loci of training-induced brain changes in healthy older adults are predicted by the nature of the intervention. *PLoS One*, 9(8), e102710. doi:10.1371/journal.pone.0102710
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., de Boysson, C., & Ménard, M.-C. (2008). Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. *Progress in Brain Research*, 169, 365-375. doi:10.1016/S0079-6123(07)00023-4
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Beckett, L. A., Aggarwal, N. T., ... Bach, J. (2002). Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*, 59(2), 198-205.

- Bier, B., de Boysson, C., & Belleville, S. (2014). Identifying training modalities to improve multitasking in older adults. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 36(4), 9688. doi:10.1007/s11357-014-9688-2
- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23(5), 607-618. doi:10.1037/a0015851
- Brehmer, Y., Westerberg, H., & Bäckman, L. (2012). Working-memory training in younger and older adults: training gains, transfer, and maintenance. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 63. doi:10.3389/fnhum.2012.00063
- Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., ... Sperling, R. A. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *The Journal of Neuroscience*, 26(40), 10222-10231. doi:10.1523/JNEUROSCI.2250-06.2006
- Clément, F., & Belleville, S. (2010). Compensation and disease severity on the memory-related activations in mild cognitive impairment. *Biological Psychiatry*, 68(10), 894-902. doi:10.1016/j.biopsych.2010.02.004
- Clément, F., & Belleville, S. (2012). Effect of disease severity on neural compensation of item and associative recognition in mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(1), 109-123. doi:10.3233/JAD-2012-110426
- Clément, F., Gauthier, S., & Belleville, S. (2013). Executive functions in mild cognitive impairment: emergence and breakdown of neural plasticity. *Cortex*, 49(5), 1268-1279. doi:10.1016/j.cortex.2012.06.004
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Bates, J. F., Atiya, M., Killiany, R. J., Greve, D. N., ... Sperling, R. A. (2004). Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, 56(1), 27-35. doi:10.1002/ana.20163
- Dickerson, B. C., & Sperling, R. A. (2008). Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia*, 46(6), 1624-1635. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.030
- Dudas, R. B., Clague, F., Thompson, S. A., Graham, K. S., & Hodges, J. R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43(9), 1266-1276. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.005
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V. A., & Walhovd, K. B. (2010). Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. *NeuroImage*, 52(4), 1667-1676. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.041
- Gagnon, L. G., & Belleville, S. (2011). Working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: contribution of forgetting and predictive value of complex span tasks. *Neuropsychology*, 25(2), 226-236. doi:10.1037/a0020919
- Gagnon, L. G., & Belleville, S. (2012). Training of attentional control in mild cognitive impairment with executive deficits: results from a double-blind randomised controlled study. *Neuropsychological Rehabilitation*, 22(6), 809-835. doi:10.1080/09602011.2012.691044
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... International Psychogeriatric Association Expert Conference on mild cognitive impairment. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet (London, England)*, 367(9518), 1262-1270. doi:10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Hampstead, B. M., Stringer, A. Y., Stilla, R. F., Amaraneni, A., & Sathian, K. (2011). Where did I put that? Patients with amnesic mild cognitive impairment demonstrate widespread

- reductions in activity during the encoding of ecologically relevant object-location associations. *Neuropsychologia*, 49(9), 2349-2361. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.008
- Hampstead, B. M., Stringer, A. Y., Stilla, R. F., Giddens, M., & Sathian, K. (2012). Mnemonic strategy training partially restores hippocampal activity in patients with mild cognitive impairment. *Hippocampus*, 22(8), 1652-1658. doi:10.1002/hipo.22006
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2009). The assessment of recognition memory using the Remember/Know procedure in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 70(1), 171-179. doi:10.1016/j.bandc.2009.01.009
- Hudon, C., Belleville, S., Souchay, C., Gély-Nargeot, M.-C., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2006). Memory for gist and detail information in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 20(5), 566-577. doi:10.1037/0894-4105.20.5.566
- Hudon, C., Villeneuve, S., & Belleville, S. (2011). The effect of semantic orientation at encoding on free-recall performance in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(6), 631-638. doi:10.1080/13803395.2010.547663
- Ivanou, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A.-C., Mulligan, R., & Seron, X. (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, 252(1), 47-55. doi:10.1007/s00415-005-0597-2
- Jessen, F., Amariglio, R. E., van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... Wagner, M. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844-852. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., ... Chertkow, H. (2012). The profile of executive functioning in amnesic mild cognitive impairment: disproportionate deficits in inhibitory control. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 18(3), 541-555. doi:10.1017/S1355617712000069
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behavioural Neurology*, 19(1-2), 35-40. doi:10.1155/2008/859657
- Kempermann, G., Gast, D., & Gage, F. H. (2002). Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Annals of Neurology*, 52(2), 135-143. doi:10.1002/ana.10262
- Nyberg, L., Sandblom, J., Jones, S., Neely, A. S., Petersson, K. M., Ingvar, M., & Bäckman, L. (2003). Neural correlates of training-related memory improvement in adulthood and aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(23), 13728-13733. doi:10.1073/pnas.1735487100
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Rainville, C., Lepage, E., Gauthier, S., Kergoat, M.-J., & Belleville, S. (2012). Executive function deficits in persons with mild cognitive impairment: a study with a Tower of London task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(3), 306-324. doi:10.1080/13803395.2011.639298
- Sperling, R. (2007). Functional MRI studies of associative encoding in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1097, 146-155. doi:10.1196/annals.1379.009

- Traykov, L., Raoux, N., Latour, F., Gallo, L., Hanon, O., Baudic, S., ... Rigaud, A.-S. (2007). Executive functions deficit in mild cognitive impairment. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 20(4), 219-224. doi:10.1097/WNN.0b013e31815e6254
- Villeneuve, S., & Belleville, S. (2012). The nature of memory failure in mild cognitive impairment: examining association with neurobiological markers and effect of progression. *Neurobiology of Aging*, 33(9), 1967-1978. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.004