

Université de Montréal

La relation entre la charge amyloïde, la mémoire épisodique et la réserve cognitive dans le  
vieillessement normal

Par

Maude Joannette

Département de psychologie, Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.) en psychologie –  
recherche et intervention, option neuropsychologie clinique

Août 2020

© Maude Joannette, 2020

Université de Montréal

Psychologie, Faculté des arts et des sciences

---

*Cette thèse intitulée*

**La relation entre la charge amyloïde, la mémoire épisodique et la réserve cognitive dans le vieillissement normal**

*Présenté par*

**Maude Joannette**

*A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes*

**Bruno Gauthier**

Président-rapporteur

**Sven Joubert**

Directeur de recherche

**Gregory West**

Membre du jury

**Laura Monetta**

Examineur externe

## RÉSUMÉ

Les plaques amyloïdes, composées d'agrégats de protéines bêta-amyloïde, sont l'un des principaux marqueurs physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer et peuvent s'accumuler jusqu'à trois décennies avant les premiers signes cliniques. Il n'est pas encore bien établi dans quelle mesure le vieillissement cognitif normal pourrait dépendre de la présence de cette pathologie cérébrale. Par ailleurs, la réserve cognitive reflète le décalage parfois observé entre le niveau de pathologie et les manifestations cliniques de démence. En plus d'être associée à un risque réduit de développer une maladie neurodégénérative, la réserve cognitive rend compte d'une susceptibilité réduite de présenter un déclin cognitif associé au vieillissement normal. Cependant, la littérature demeure mitigée quant à l'effet protecteur de la réserve cognitive face à une charge amyloïde élevée à un stade où la cognition est cliniquement normale. L'objectif général de cette thèse était donc d'acquérir une meilleure compréhension de la relation entre la charge amyloïde, la cognition et la réserve cognitive au sein du vieillissement normal. Cette question de recherche a été étudiée grâce à la participation d'un groupe de 104 personnes âgées (77 femmes, âge moyen de 73 ans). Suivant une procédure de dépistage permettant de recruter uniquement des aînés sans trouble cognitif, une batterie d'épreuves neuropsychologiques a été administrée à partir de laquelle une mesure de mémoire épisodique a été extraite. Puis, l'imagerie par résonance magnétique et la tomographie par émission de positons ont permis d'établir la charge amyloïde de chaque participant.

La première étude avait comme objectif de documenter chez cette population, d'une part, l'impact de la charge amyloïde sur l'efficacité de la mémoire épisodique, et d'autre part, l'effet de la scolarité sur cette relation. Les résultats de cette étude ont permis d'appuyer l'idée que la performance en mémoire épisodique est associée à la charge amyloïde, relation qui est modérée par la scolarité. Plus précisément, cette association demeure significative jusqu'à 13.5 années d'études, alors qu'au-delà de ce seuil, la pathologie n'a plus d'impact sur les performances en mémoire. Ce résultat est cohérent avec celui démontrant que les performances en mémoire épisodique des participants ayant un diplôme d'études secondaires et collégiales étaient

significativement affectées par les dépôts amyloïdes comparativement au groupe d'universitaires.

La deuxième étude visait à évaluer l'effet protecteur d'autres proxys de réserve cognitive reconnus comme pouvant compenser les effets de l'âge et d'une pathologie cérébrale, soit la profession, le vocabulaire et les activités cognitivement stimulantes liées au style de vie. L'effet de différents indexes composites de réserve ont aussi été examinés. Lorsque considérés individuellement, seule la profession modère significativement la relation entre la charge amyloïde et la mémoire épisodique. Enfin, la combinaison de la profession et de la scolarité démontre la plus grande taille d'effet relativement à la modération de l'impact du fardeau amyloïde sur la mémoire épisodique.

Cette thèse met en évidence l'impact de la charge amyloïde sur l'efficacité de la mémoire épisodique dans le vieillissement normal. Néanmoins, les personnes âgées cognitivement normales ayant une réserve cognitive mieux développée seraient protégées contre l'effet délétère qu'entraîne cette pathologie sur la mémoire épisodique.

**Mots-clés** : réserve cognitive, charge amyloïde, mémoire épisodique, vieillissement normal, imagerie TEP-PIB.

## **ABSTRACT**

Amyloid plaques, aggregates of beta-amyloid proteins, are one of the main pathophysiologic markers of Alzheimer's disease and can accumulate up to three decades before the first clinical signs. It is unclear to what extent normal cognitive aging might depend on the presence of this brain pathology. Furthermore, cognitive reserve reflects the discrepancy that can be observed between the level of pathology and the clinical manifestations of dementia. In addition to being associated with a reduced risk of developing a neurodegenerative disease, cognitive reserve accounts for the reduced susceptibility to cognitive decline associated with aging. However, whether cognitive reserve may help withstand the effect of high amyloid load among cognitively normal older adults is still unclear. The general objective of this thesis was therefore to gain a better understanding of the relationship between amyloid load, cognition and cognitive reserve in normal aging. This research question was investigated through a sample of 104 older adults (77 women, mean age 73 years). Following a screening procedure which allowed to recruit only older adults with clinically normal cognition, a battery of neuropsychological tests was administered from which a measure of episodic memory was extracted. Participants underwent magnetic resonance imaging and positron emission tomography in order to quantify beta-amyloid load in each participant.

The first study aimed to better characterize in this population, on the one hand, the impact of amyloid deposition on the efficiency of episodic memory, and on the other hand, the effect of education against this pathology. Performance in episodic memory was significantly associated with amyloid load, and this relationship was moderated by education. More precisely, the association remained significant up to 13.5 years of education, whereas beyond this threshold, amyloid load no longer had an impact on episodic memory performances. This result is consistent with the fact that the episodic memory performance of participants with a high school and college diploma were significantly affected by amyloid deposits compared to participants with a university degree.

The second study aimed to investigate the protective effect of cognitive reserve against amyloid burden by means of other well-documented proxies of cognitive reserve that help better

cope with age or pathology, such as occupation, vocabulary and cognitively stimulating lifestyle activities. The effect of different composite indexes of cognitive reserve was also examined. Taken individually, only occupation significantly moderated the relationship between amyloid load and episodic memory. In addition, when combined with education, this composite index of cognitive reserve demonstrated the largest effect size relatively to the moderation of the impact of amyloid burden on episodic memory.

This thesis highlights the impact of amyloid load on episodic memory efficiency in normal aging. Furthermore, cognitively normal older adults with higher cognitive reserve appear to be protected against the deleterious effect of amyloid load on episodic memory.

**Keywords:** cognitive reserve, amyloid load, episodic memory, normal aging, PET-PIB imaging.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>I</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>III</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>V</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Liste des figures</b> .....	<b>IX</b>
<b>Liste des sigles et abréviations</b> .....	<b>X</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>XIII</b>
<b>CHAPITRE I – INTRODUCTION GÉNÉRALE</b> .....	<b>1</b>
1.1 Position du problème .....	2
1.2 Vieillessement normal .....	4
1.2.1 Changements neurophysiologiques dans le vieillissement normal.....	4
1.2.2 Mémoire et vieillissement normal.....	6
1.2.3 Autres changements cognitifs dans le vieillissement normal.....	9
1.3 Maladie d’Alzheimer.....	10
1.3.1 Neuropathologie et changements neurophysiologiques dans la MA.....	11
1.3.2 Critères diagnostiques de la DTA.....	12
1.3.3 Atteintes de la mémoire dans la DTA .....	14
1.3.4 Autres atteintes cognitives dans la DTA .....	16
1.4 Phase préclinique de la MA .....	19
1.4.1 Marqueurs cognitifs précoces de la MA .....	19
1.4.2 Critères diagnostiques de recherche sur la phase préclinique de la MA.....	20

1.5 Charge amyloïde .....	23
1.5.1 Hypothèse de la cascade amyloïde.....	24
1.5.2 Utilisation du PIB comme radiotraceur .....	26
1.5.3 Imagerie de l'amyloïde dans le vieillissement normal.....	27
1.5.4 Imagerie de l'amyloïde dans la MA .....	29
1.6 La réserve cognitive .....	30
1.6.1 Définition et mesures du concept de RC .....	30
1.6.2 Rôle de la RC dans le vieillissement normal .....	32
1.6.3 Rôle de la RC dans la MA .....	32
1.6.4 Lien entre la RC, la cognition et la charge amyloïde.....	33
1.7 Objectif et hypothèses de recherche.....	35
<b>CHAPITRE II – ARTICLE 1 .....</b>	<b>37</b>
2.1 Education as a moderator of the relationship between episodic memory and amyloid load in normal aging.....	38
<b>CHAPITRE III – ARTICLE 2 .....</b>	<b>63</b>
3.1 Memory, amyloid load and cognitive reserve in normal aging .....	64
<b>CHAPITRE IV – DISCUSSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>101</b>
4.1 Rappel des objectifs et synthèse des résultats des articles de la thèse .....	102
4.1.1 Synthèse des résultats du premier article .....	102
4.1.2 Synthèse des résultats du deuxième article .....	104
4.2 Intégration des résultats de la thèse .....	106



4.2.1 Charge amyloïde et mémoire épisodique dans le vieillissement normal .....	106
4.2.2 Relation entre la charge amyloïde, la cognition et la RC .....	108
4.2.3 Expériences de vie et formation de la RC .....	114
4.2.4 Substrats neurocognitifs de la RC .....	116
4.2.5 Implications cliniques et thérapeutiques .....	121
4.3 Limites de la thèse et perspectives futures .....	126
4.4 Conclusion .....	128
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>130</b>

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE II - ARTICLE 1

<b>Table 1.</b>	Demographic characteristics and general cognitive performance of all participants.....	60
-----------------	--	----

### CHAPITRE III - ARTICLE 2

<b>Table 1.</b>	Demographic characteristics and general cognitive performance of all participants.....	95
<b>Table 2.</b>	Correlations between the main cognitive reserve proxy variables .....	95

## LISTE DES FIGURES

### CHAPITRE II - ARTICLE 1

<b>Figure 1.</b>	Model of a significant moderation effect of education on the relationship between A $\beta$ load and episodic memory.....	60
<b>Figure 2.</b>	Relationship between composite episodic memory z-scores (y-axis) and A $\beta$ load scores (x-axis) among cognitively normal older adults with < or $\geq$ 13.5 years of education.....	61
<b>Figure 3.</b>	Moderation effect of education on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$ load (x-axis).....	62

### CHAPITRE III - ARTICLE 2

<b>Figure 1.</b>	Moderation of occupation, vocabulary and lifestyle activities on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$ load (x-axis) among cognitively normal older adults. ....	96
<b>Figure 2.</b>	Moderation effect of occupation on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$ load (x-axis).....	97
<b>Figure 3.</b>	Moderation effect of vocabulary on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$ load (x-axis).....	98
<b>Figure 4.</b>	Moderation effect of lifestyle activities on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$ load (x-axis) .....	99
<b>Figure 5.</b>	Moderation of three different composite indexes of cognitive reserve on the relationship between episodic memory and A $\beta$ load among cognitively normal older adults.....	100

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

### Liste des abréviations utilisées en français :

A $\beta$	bêta-amyloïde
APOE4	apolipoprotéine E4
DTA	démence de type Alzheimer
IRM	imagerie par résonance magnétique
MA	maladie d'Alzheimer
MÉ	mémoire épisodique
PIB+	niveau significatif de rétention du PIB établi selon un seuil critique
PIB-	faible niveau de rétention du PIB établi selon un seuil critique
QI	quotient intellectuel
TEP	tomographie par émission de positons
TCL	trouble cognitif léger
RC	réserve cognitive

### Liste des abréviations utilisées en anglais :

A $\beta$	amyloid beta
AMNART	American National Adult Reading Test
AD	Alzheimer's disease
PIB	Pittsburgh B compound
CR	cognitive reserve
EM	episodic memory
ERV	Extended Range Vocabulary Test
GDS	Geriatric Depression Scale
IQ	intelligence quotient
MCI	mild cognitive impairment
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRI	magnetic resonance imaging

NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PET	Positron Emission Tomography
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
SMI	subjective memory impairment
SUVR	standardized uptake value ratio

*À Pier-Olivier,*

*Pour ta patience, ta compréhension et tes encouragements,  
Parce que ta foi en moi m'a portée jusqu'à la fin de ce projet.*

## REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier sincèrement mon directeur de thèse, Sven Joubert, pour sa précieuse aide et sa grande disponibilité tout au long de mes années au sein de ce programme d'études. Merci pour ton respect et ta patience à travers les hauts et les bas et les embûches personnelles que j'ai pu rencontrer durant ces dernières années. Ce fut toujours un plaisir de travailler en ta compagnie, car au-delà de ton généreux appui scientifique riche en connaissances du vieillissement, tu m'as toujours soutenue et offert de nombreux conseils et encouragements. Cette thèse n'aurait probablement jamais vu le jour sans ton aide constante et tout le temps que tu as accordé à répondre à mes questions. Merci pour ton support jusqu'aux derniers moments de la rédaction de cette thèse. Ta minutieuse relecture m'aura grandement permis de préciser mon propos. Je me considère très choyée d'avoir pu réaliser ma thèse sous ta direction. Enfin, merci pour ta confiance non seulement en recherche, mais aussi pour toutes autres opportunités que tu m'as offertes, dont l'enseignement.

Mes remerciements vont également aux membres de mon jury de thèse, Laura Monetta, Bruno Gauthier et Gregory West, pour le temps qu'ils ont accordé à la révision de cette thèse et pour leurs précieux commentaires.

Un grand merci à mes collègues de laboratoire, nouveaux et anciens, et plus particulièrement, à Pénélope Sévigny-Dupont et Marie Maxime Lavallée, qui ont toujours été présentes pour répondre à mes questions (surtout en statistiques!). Vous avez été des alliées hors pair dans cette aventure. Merci pour vos conseils et toutes ces discussions qui ont enrichi mon parcours et qui ont aidé à faire évoluer mes réflexions sur mon sujet de recherche.

Mes remerciements vont également à tous les membres de ma cohorte avec qui j'ai pu partager les bons moments comme les plus difficiles de ces études. Ces années n'auraient certainement pas été les mêmes sans vous. Nos échanges m'ont à chaque fois fait des plus grands biens.

Je tiens à remercier Anne Décarie, Elisabeth Perreau-Linck, Paule Hardy, Annie Lahaie, Dominique Croteau qui ont grandement contribué à ma formation clinique en m'ayant encadrée, certes avec rigueur, mais qui ont également fait preuve de gentillesse et de compréhension tout au long de mes stages et internats en neuropsychologie. Un merci tout spécial à Paule, Dominique et Annie avec qui mes internats cliniques furent de riches expériences à la fois académiques et humaines, qui m'ont permis d'évoluer énormément. Merci à chacune de vous pour tout votre temps, votre respect et votre bienveillance envers moi. Votre soutien et votre écoute dans les moments plus difficiles ont été très précieux et aidants tout au long de ce parcours. Je n'oublierai jamais nos nombreux échanges professionnels ainsi que plus personnels !

Je tiens à exprimer ma plus grande gratitude à ma famille et mes amis pour n'avoir cessé de m'encourager et m'aider dans la mesure du possible. Un merci plus particulier à mes parents, Diane et Luc. Je n'aurais pas pu être où je suis maintenant, au bout de ce que je voulais accomplir dans mes projets académiques sans votre continuel support. Vous faites toujours ce qu'il est humainement possible de faire pour m'aider, me soutenir et m'épauler dans tout ce que j'entreprends. Merci pour votre éternelle écoute, vos bons mots, vos encouragements ainsi que vos petits et grands gestes à mon égard à travers toutes ces années. Aussi, un énorme merci d'avoir pris le temps de relire consciencieusement une thèse dont le sujet vous était pratiquement inconnu afin de m'aider à parfaire l'écriture de celle-ci.

Ces remerciements ne peuvent s'achever sans remercier du plus profond de mon cœur mon amoureux, Pier-Olivier. Ta présence à mes côtés a fait une grande différence tout au long de ces années. Même si parfois tu as eu le sentiment d'être impuissant face aux obstacles et difficultés que je pouvais vivre, tu n'as jamais cessé de m'offrir support, écoute et réconfort. Merci d'avoir cru en moi jusqu'au tout dernier moment de l'aboutissement de ce projet rempli de défis, surtout lorsque ma propre confiance à y arriver était ébranlée.



## **CHAPITRE I – INTRODUCTION GÉNÉRALE**

## 1.1 Position du problème

Le potentiel d'adaptation du cerveau en présence d'atteintes cérébrales menaçant son fonctionnement n'est pas équivalent d'un individu à l'autre. Certaines personnes démontrent une plus grande résilience face à ces lésions cérébrales. Participer à des activités cognitivement stimulantes est partie intégrante d'un style de vie sain pouvant aider à compenser des dommages cérébraux découlant de multiples conditions neurologiques affectant l'intégrité cérébrale (p. ex. les démences, les traumatismes craniocérébraux, etc.). En ce sens, de nombreuses observations d'un écart entre le niveau d'atteintes ou pathologies cérébrales et les manifestations cliniques typiquement attendues ont conduit à l'émergence du concept de réserve cognitive (RC). La RC rend compte de l'adaptabilité des processus cognitifs qui permet de compenser les atteintes cérébrales, tant par leur plus grande capacité, qu'efficacité que flexibilité. Différents facteurs du style de vie aideraient ainsi à construire cette réserve. L'effet modérateur de la RC entre une pathologie et le fonctionnement cognitif a maintes fois été rapporté dans la littérature sur la maladie d'Alzheimer (MA). En effet, bénéficier d'un style de vie cognitivement stimulant permet dans la majorité des cas d'atténuer l'effet délétère des lésions cérébrales caractéristiques de la maladie, et ainsi préserver un meilleur rendement cognitif pour accomplir diverses tâches quotidiennes. La RC est également reconnue pour optimiser l'efficacité de diverses capacités cognitives au cours du vieillissement normal (c.-à-d. en l'absence de trouble neurocognitif léger ou majeur).

Dans le contexte où la MA, qui représente la maladie neurodégénérative la plus fréquente dans notre population, est considérée comme un enjeu majeur de santé publique, la conception de stratégies efficaces de prévention pouvant retarder le délai d'apparition des premiers signes cliniques aurait des répercussions considérables, tant au plan individuel, familial que sociétal. En effet, aucun traitement curatif ou pouvant en ralentir significativement la progression n'est disponible actuellement. De fait, il devient essentiel d'identifier les facteurs de protection au sein du style de vie qui pourraient modérer les impacts de cette pathologie cérébrale.

Le peptide amyloïde qui s'agrège dans le cerveau pour former les plaques séniles est l'une des deux caractéristiques neuropathologiques principales de la MA. Relativement aux critères

diagnostiques actuels de la démence de type Alzheimer (DTA) prévus pour une utilisation en recherche et à la définition de la phase préclinique de la maladie, l'accumulation de peptide amyloïde représente un biomarqueur<sup>1</sup> crucial dans la survenue et l'évolution de la MA. En effet, cette charge amyloïde est considérée parmi les premiers signes physiopathologiques de la maladie, débutant de deux à trois décennies avant que les individus n'atteignent les critères diagnostiques cliniques de démence. De plus, elle atteindrait un plateau avant l'apparition des premiers signes cliniques. Compte tenu de la disponibilité de radiotraceurs spécifiques à l'amyloïde, il est maintenant possible de mesurer la concentration du peptide amyloïde au niveau cérébral du vivant de la personne. L'imagerie de ce biomarqueur s'avère très utile dans l'étude de la cognition chez les personnes âgées cognitivement normales puisque les études rapportent chez cette population un taux de 20 à 40% de cas ayant une charge amyloïde élevée. Il est donc possible que ces personnes âgées, présentant des performances cognitives dans les limites de la normale, mais ayant une charge amyloïde importante, soient plus à risque de développer une DTA plus tard dans la vie.

Un nombre croissant d'études tendent à démontrer un lien modeste, mais significatif entre la charge amyloïde et les performances cognitives chez des personnes âgées cognitivement normales. Ainsi, pour mieux comprendre les trajectoires qui distinguent un vieillissement cognitif normal d'un vieillissement cognitif pathologique, l'étude de la relation tripartite entre la cognition, l'amyloïde et la réserve cognitive pourrait apporter un éclairage important. À l'instar de la MA et d'autres affections cérébrales, la RC pourrait offrir une protection accrue contre le déclin cognitif chez les personnes âgées cognitivement normales ayant une charge amyloïde élevée. Cependant, peu d'études se sont penchées sur cette relation dans le cadre du vieillissement normal, période de la vie où le peptide amyloïde est déjà bien présent.

La thèse avait donc comme objectif d'investiguer le lien entre la cognition et la charge amyloïde, ainsi que d'étudier l'influence de différents facteurs de RC sur cette relation au sein d'une population de personnes âgées cognitivement normales.

---

<sup>1</sup> Un biomarqueur est défini comme « un paramètre (physiologique, biochimique, anatomique) qui peut être mesuré *in vivo* et qui reflète les caractéristiques spécifiques des processus physiopathologiques liés à une maladie [traduction libre] » (Jack Jr et al., 2011)

## **1.2 Vieillessement normal**

Le vieillissement normal est un processus universel et déterminé par de multiples facteurs. Il est caractérisé par un ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui entraînent, entre autres, des changements cérébraux tant au niveau structurel que fonctionnel et qui s'opèrent graduellement avec l'avancement en âge. Ces modifications de l'organisme découlent de l'effet intriqué du bagage génétique, des expériences et du style de vie, de l'état de santé ainsi que de facteurs environnementaux, sociaux et psychologiques (Blazer, Yaffe, & Liverman, 2015). Ces changements naturels au sein de l'organisme résultent généralement en un certain affaiblissement graduel de la plupart des fonctions cognitives (Park et al., 2002), en particulier la mémoire épisodique (MÉ), la mémoire de travail, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement (Glisky, 2007). Ce processus est cependant distinct des effets des maladies, et pour cause, est reconnu comme n'entraînant aucune perturbation significative sur le plan de l'autonomie fonctionnelle, contrairement à un vieillissement pathologique, tel qu'en présence, par exemple, d'une DTA (American Psychiatric Association, 2013). De plus, les effets du vieillissement sur la cognition sont hétérogènes; il existe une importante variabilité intra et interindividuelle quant au nombre d'habiletés touchées, à la précocité et au rythme du déclin cognitif avec l'âge (Lemaire & Bherer, 2005).

### **1.2.1 Changements neurophysiologiques dans le vieillissement normal**

Plusieurs changements neurophysiologiques et neuroanatomiques surviennent au cours du vieillissement et sont ainsi reconnus comme pouvant sous-tendre, du moins en partie, ces changements cognitifs liés à l'âge (Lemaire & Bherer, 2005). Les études en imagerie par résonance magnétique (IRM) ont permis de confirmer les observations qui avaient d'abord été réalisées par des études post-mortem relativement à la diminution du volume cérébral au cours du vieillissement (Raz et al., 1997). Cette diminution du volume de la substance grise est cependant beaucoup moins importante que celle qui est observée dans la MA, représentant une perte d'environ 1% tous les deux ans (Lemaire & Bherer, 2005). D'autre part, les structures du cerveau ne sont pas affectées de façon uniforme par cette perte neuronale (Dennis & Cabeza, 2008; Raz et al., 2005). Le cortex préfrontal serait la première région qui subirait de façon plus marquée les

effets du vieillissement. L'intégrité des lobes temporaux serait également affectée. En revanche, les lobes pariétaux et occipitaux seraient en grande partie épargnés des effets du vieillissement normal (Raz & Rodrigue, 2006). Cette perte neuronale s'observe également au sein de structures sous-corticales, notamment l'hippocampe (une structure cérébrale importante pour l'apprentissage de nouvelles informations) et l'amygdale (structure impliquée dans la perception et la régulation émotionnelle) (Blazer et al., 2015; Fjell et al., 2014; Lemaire & Bherer, 2005). Le vieillissement entraîne également une diminution de l'arborisation dendritique (les dendrites sont des prolongements du corps cellulaire des neurones qui permettent la communication entre ceux-ci). D'ailleurs, cette perte serait particulièrement concentrée au niveau des hippocampes (Lemaire & Bherer, 2005). D'autre part, la matière blanche subirait également les effets du vieillissement, qui se manifestent notamment par des lésions diffuses de la substance blanche (appelées « hyperintensités de la matière blanche ») (Brickman et al., 2008; Hachinski, Potter, & Merskey, 1987; Raz & Daugherty, 2018). Différents processus pathologiques seraient à l'origine de ces lésions, dont la dégénérescence axonale, la perte de myéline (substance lipidique et protéique formant la gaine de la plupart des fibres nerveuses), des lésions issues d'ischémies cérébrales ainsi que de micro-infarctus. Ces altérations de la matière blanche surviendraient de façon prépondérante au niveau des régions frontales (Fazekas et al., 2005). Dans l'ensemble, ces modifications cérébrales au cours du vieillissement entraînent une diminution du poids du cerveau. Celui-ci diminue d'abord graduellement après l'âge de 20 ans, et davantage à partir de l'âge de 45-50 ans. Chez la personne âgée en fin de vie, le poids du cerveau serait de 80-90% de ce qu'il était au début de l'âge adulte (Lemaire & Bherer, 2005). Enfin, une perturbation dans la synthèse de neurotransmetteurs (molécules permettant la communication entre les neurones) compterait également parmi les déterminants significatifs des changements cognitifs au cours du vieillissement (Bäckman, Lindenberger, Li, & Nyberg, 2010). Bien qu'il soit maintenant possible de mieux caractériser la nature de ces changements cérébraux grâce aux méthodes de neuroimagerie, ceux-ci demeurent néanmoins complexes et dynamiques. Parmi les modifications cérébrales liées au vieillissement, certaines refléteraient des mécanismes de réorganisation cérébrale qui seraient potentiellement adaptatifs (Reuter-Lorenz & Lustig, 2005). De fait, les systèmes cognitifs et cérébraux dans le vieillissement normal démontrent la capacité à s'adapter,

par exemple par le biais d'une suractivation des aires cérébrales sollicitées par la tâche cognitive ou le recrutement d'aires cérébrales supplémentaires (Park & Reuter-Lorenz, 2009). Ce potentiel de plasticité cérébrale et cognitive (modifications neurocognitives apparaissant en réponse aux stimulations de l'environnement) est donc à distinguer des mécanismes causant des déficits.

### **1.2.2 Mémoire et vieillissement normal**

Parmi les changements cognitifs inhérents au vieillissement normal, il fait consensus dans la littérature que la MÉ est le système de mémoire à long terme qui est le plus vulnérable aux effets du vieillissement normal (Nyberg, 2017; Park et al., 2002; Salthouse, 2003). Ce système de mémoire permet de former, de maintenir et de récupérer des nouveaux souvenirs et apprentissages ancrés dans un contexte spatial et temporel d'acquisition précis, qu'ils soient récents ou anciens. La MÉ permet ainsi de revivre mentalement un événement et se remémorer le temps, le lieu, les émotions associées, ainsi que d'autres informations perceptuelles et contextuelles présentes au moment de l'encodage du souvenir (Tulving, 2002). Pour bien fonctionner, la MÉ repose sur l'intégrité de trois processus mnésiques sous-jacents, soit l'encodage (processus initial qui réfère à l'apprentissage même d'une nouvelle information), le stockage (le maintien et la consolidation de l'information avec le passage du temps qui permet de créer une trace mnésique durable) et la récupération (l'accès à l'information emmagasinée en mémoire soit par le rappel de celle-ci ou par le biais de la reconnaissance) (Baddeley, 1995). Les épreuves neuropsychologiques permettant d'évaluer la MÉ consistent à présenter de nouvelles informations à apprendre, et à évaluer subséquentement l'intégrité du rappel (p. ex. présentation de listes de mots ou d'histoires énoncées oralement). Pour ce faire, ces tâches requièrent généralement de rappeler le plus d'informations mémorisées à différents moments dans le temps, soit immédiatement après la phase d'étude (rappel immédiat) et à nouveau après un délai d'environ 30 minutes (rappel différé). Puis, un essai de reconnaissance (c.-à- d. identifier parmi les propositions les éléments qui ont été présentés initialement) est généralement réalisé en fin de tâche.

La MÉ déclinerait à partir de l'âge de 50-60 ans (Nyberg, Lövdén, Riklund, Lindenberger, & Bäckman, 2012), mais ce déclin n'est pas uniforme relativement aux processus d'encodage, de

stockage et de récupération. L'encodage et la récupération sont les processus mnésiques les plus fragilisés au cours du vieillissement normal (Spaniol, Madden, & Voss, 2006; Verhaeghen & Marcoen, 1993). La consolidation de nouvelles informations apprises demeure, quant à elle, préservée (Connor, 2001). De plus faibles performances en MÉ sont relevées principalement lorsque face à des demandes plus exigeantes en mémoire ou lorsque peu d'indices sont disponibles pour aider au rappel de l'information (p. ex. le rappel libre) (Craik & McDowd, 1987; Mitchell, 1989). Ainsi, une baisse des performances aux tâches sollicitant la MÉ, telles que le rappel d'histoires ou de mots, est davantage évidente lors de tâches de rappel libre relativement aux tâches de rappel indicé ou de reconnaissance. Ces dernières sont généralement aussi bien réussies que des adultes d'âge moyen (Park & Festini, 2016). Par conséquent, la performance se normalise avec un support environnemental adéquat. L'expression comportementale de ces changements en MÉ est intimement liée aux modifications qui s'opèrent au niveau cérébral. En particulier, la capacité d'acquérir de nouveaux souvenirs est une fonction spécifique du lobe temporal interne, dont fait partie l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le cortex entorhinal et périrhinal, ainsi que l'amygdale (Dickerson & Eichenbaum, 2010). Ces structures sont fortement intercorrélées et ces connexions cérébrales s'étendent également aux lobes frontaux. Les aires frontales, qui supportent notamment les fonctions exécutives et attentionnelles, jouent un rôle important dans la MÉ par l'application de stratégies efficaces lors de l'encodage et de la récupération. Les modifications cérébrales au niveau du cortex frontal qui est particulièrement sensible aux effets du vieillissement peuvent faire en sorte que les mécanismes exécutifs aidant au fonctionnement mnésique ne sont pas mis en place de façon optimale (Isingrini & Tacconat, 2008).

Bien que la performance en MÉ diminue légèrement au cours du vieillissement normal, cela peut néanmoins entraîner une gêne occasionnelle dans le fonctionnement quotidien et être associé à certaines plaintes de la mémoire dans la vie quotidienne. À titre d'exemple, les personnes âgées rapportent avoir plus de difficultés à se souvenir du nom d'une personne rencontrée récemment, à égarer davantage certains biens personnels tels que les clés ou les lunettes, et à se répéter plus souvent qu'avant lors d'une conversation (Parikh, Troyer, Maione, & Murphy, 2016). Cette moindre efficacité dans le fonctionnement de la MÉ demeure cependant

normale pour l'âge et n'entraîne ainsi pas d'impact significatif dans la capacité des personnes âgées à poursuivre de façon indépendante leurs activités de vie quotidienne habituelles (Petersen, 2004).

Par ailleurs, bien que la MÉ soit particulièrement vulnérable aux effets du vieillissement, la mémoire de travail (capacité à maintenir et manipuler des informations à court terme pour la réalisation d'une tâche) décline également avec l'âge. Plus précisément, la réduction des ressources en mémoire de travail liée à l'âge peut être attribuable à divers facteurs : le ralentissement général de la vitesse de traitement de l'information (Salthouse, 1996), le déclin des ressources attentionnelles (Craik et Byrd, 1982) et exécutives (dont les processus d'inhibition permettant d'ignorer les distractions et se concentrer uniquement sur les informations pertinentes) (Rypma & D'Esposito, 2000) ainsi qu'à une vitesse de récupération plus lente (Dehn, 2011). Cette fragilité de la mémoire de travail chez les personnes âgées s'accroît surtout face à des demandes cognitives de plus en plus importantes et complexes (Salthouse, 1994).

En revanche, la mémoire sémantique, qui regroupe l'ensemble des informations factuelles et des connaissances sur le monde, est généralement préservée au cours du vieillissement, voire même s'accroît avec l'expérience, l'accumulation des connaissances et la stimulation reçue tout au long de la vie (Park et al., 2002). Les informations contenues en mémoire sémantique sont décontextualisées, en d'autres termes, elles sont indépendantes de leur contexte spatio-temporel d'acquisition, ce qui représente une distinction majeure relativement à la MÉ (Tulving, 1972). Les mécanismes exécutifs, étant moins efficaces, et ceux-ci permettant entre autres de soutenir le bon fonctionnement mnésique, la récupération de ces connaissances sémantiques peut néanmoins en être momentanément affectée dans le contexte du vieillissement normal. En conséquence, le stock sémantique demeure intact, mais l'accès à celui-ci peut être sous-optimal (Kavé & Goral, 2017). À titre d'exemple, il est fréquemment rapporté le cas d'une personne âgée ne se souvenant pas, à l'instant précis d'une rencontre, du nom d'un individu lui étant pourtant familier. Par ailleurs, la mémoire procédurale (acquisition de gestes et d'habiletés motrices qui deviennent graduellement automatisés et qui sont difficilement verbalisables, p. ex. faire du vélo, taper à l'ordinateur, etc.) demeure préservée avec l'avancée en âge (Hoyer & Verhaeghen, 2006). Par conséquent, les personnes âgées maintiennent leurs capacités à apprendre de nouvelles



habiletés procédurales, à les automatiser et à les conserver dans le temps, au même titre que les jeunes adultes (Brickman & Stern, 2010; Chauvel et al., 2012).

### **1.2.3 Autres changements cognitifs dans le vieillissement normal**

Le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information et la diminution de l'efficacité des mécanismes exécutifs comptent parmi les autres changements cognitifs qui surviennent au cours du vieillissement normal (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013; Park et al., 2002). De fait, ce ralentissement dans le traitement cognitif fait en sorte que les personnes âgées prennent plus de temps à traiter les informations pour accomplir une tâche ou donner une réponse, affectant ainsi l'efficacité d'autres fonctions cognitives (Salthouse, 1996). D'autre part, les fonctions exécutives regroupent les stratégies d'organisation, de planification, d'inhibition, de flexibilité cognitive et de jugement requises pour la réalisation d'actions orientées vers un but (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Combinée à un affaiblissement de certaines sous-composantes attentionnelles (p. ex. attention sélective et attention divisée) (Harada et al., 2013; Verhaeghen & Cerella, 2002), cette baisse de performance du fonctionnement exécutif se répercute, entre autres, dans la capacité des personnes âgées à prendre des décisions, à trier les informations pertinentes et à inhiber celles qui ne le sont pas, à bien traiter différentes tâches simultanément (« multitâches »), à s'adapter à de nouvelles situations ainsi qu'à planifier des actions permettant un comportement adapté dans un contexte donné. Par ailleurs, le rendement à des tâches de raisonnement (inductif et déductif) et d'abstraction décroît aussi avec l'âge, et ce, à partir du milieu de l'âge adulte (Salthouse, 2004).

En ce qui concerne les capacités langagières, qui regroupent un éventail d'habiletés différentes, celles-ci demeurent globalement intactes au cours du vieillissement. Le vocabulaire et le volet réceptif du langage (compréhension du sens des mots et des phrases) demeurent typiquement stables et peuvent même s'améliorer avec le temps (Park et al., 2002), à l'image des connaissances sémantiques qui sont préservées. Cependant, à partir de l'âge de 70 ans, l'accès lexical devient plus laborieux, ce qui s'observe par l'augmentation du sentiment « d'avoir le mot sur le bout de la langue » fréquemment rapporté par les personnes âgées (« tip-of-the-tongue ») (James & Burke, 2000) ainsi qu'un plus faible rendement à des tâches de fluences verbales

(Salthouse, 2010). Ainsi, l'aspect expressif se fragilise avec l'âge, ce qui souvent se manifeste par une moins grande fluence dans le discours, par des pauses plus fréquentes et par l'emploi d'une syntaxe moins complexe (Kemper & Sumner, 2001).

En résumé, le vieillissement normal est associé à des changements cognitifs qui se traduisent surtout par des modifications au niveau de la MÉ et des fonctions exécutives. Mentionnons toutefois qu'il existe une hétérogénéité des trajectoires de déclin cognitif dans la population vieillissante. Alors qu'une proportion de la population âgée manifesterà les changements cognitifs habituels décrits ci-dessus, d'autres aînés maintiendront un fonctionnement cognitif stable à travers les années, voire même s'amélioreront dans certaines habiletés par le biais d'une stimulation continue tout au long de la vie (Blazer et al., 2015; Hedden & Gabrieli, 2004; Park et al., 2002).

### **1.3 Maladie d'Alzheimer**

Les démences liées à l'âge empruntent une trajectoire distincte de celle du vieillissement normal et sont caractérisées par des problèmes d'installation insidieuse et d'aggravation lentement progressive de la pensée, de mémoire, du langage, du jugement et du raisonnement qui interfèrent de façon significative avec le fonctionnement quotidien (McKhann et al., 2011). Selon un rapport de la Société Alzheimer publié en 2016, plus d'un demi-million de personnes de 65 ans et plus sont atteintes d'une démence au Canada. De plus, près de 76 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année au pays (Agence de santé publique du Canada, 2017). Le vieillissement de la population laisse entrevoir une augmentation importante du nombre de nouveaux cas. D'ici 2031 ans, la prévalence<sup>2</sup> de la démence devrait se chiffrer à 937 000 cas, soit une augmentation de 66%. Au plan économique, les coûts annuels s'élèvent à 10.4 milliards de dollars à ce jour pour les soins offerts aux personnes atteintes de troubles cognitifs (Société Alzheimer du Canada, 2018). Bien entendu, ce coût imputé aux Canadiens se verra augmenter

---

<sup>2</sup> La prévalence représente le nombre de personnes atteintes d'une maladie dans une population et moment donné.

significativement avec le vieillissement démographique<sup>3</sup> de la population, ce qui fait des démences une priorité de santé publique majeure.

La DTA est la forme la plus fréquente de démence neurodégénérative, représentant environ de 60 à 80% des cas de démence (Alzheimer Society Canada, 2016; Rizzi, Rosset, & Roriz-Cruz, 2014). Le nombre de personnes atteintes de cette maladie est en augmentation constante à travers le monde, en raison du fait que le premier facteur de risque est l'âge et du fait du vieillissement général de la population (Sosa-Ortiz, Acosta-Castillo, & Prince, 2012). Le terrain génétique constitue d'autre part un facteur de risque, tel que la présence de l'allèle 4 du gène Apolipoprotéine E (APOE4). Les porteurs d'au moins un allèle 4 sur ce gène sont reconnus comme ayant un risque accru de développer la DTA (Van Cauwenberghe, Van Broeckhoven, & Sleegers, 2016). Si le facteur de risque génétique n'est pas modifiable, il est néanmoins possible d'agir sur plusieurs facteurs de risque dits « modifiables », tels que la santé cardiovasculaire (hypertension, troubles lipidiques, diabète, surpoids/obésité, etc.), la nutrition (p. ex. la diète méditerranéenne étant reconnue comme facteur de protection) ainsi que la pratique régulière d'exercices physiques et d'activités cognitivement stimulantes (Livingston et al., 2017; Norton, Matthews, Barnes, Yaffe, & Brayne, 2014).

### **1.3.1 Neuropathologie et changements neurophysiologiques dans la MA**

Au niveau de la physiopathologie de la maladie, les deux principales signatures de la MA sont les plaques séniles constituées d'agrégats extracellulaires de protéines bêta-amyloïdes (A $\beta$ ) ainsi que les dégénérescences neurofibrillaires causées par les protéines Tau qui se désagrègent en filaments formant des enchevêtrements à l'intérieur des neurones (The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease, 1997). L'accumulation anormale des protéines amyloïdes et Tau serait le moteur de la dysfonction neuronale, en perturbant l'intégrité cellulaire et donc la communication efficace entre les neurones. Il s'ensuit une réduction dans le métabolisme cérébral des aires corticales affectées ainsi qu'une atrophie corticale (Jack et al., 2013), qui peut

---

<sup>3</sup> Le vieillissement démographique traduit l'augmentation de plus en plus marquée du nombre de personnes âgées, ce qui fait en sorte que l'âge moyen d'une population croît graduellement avec les années.

représenter jusqu'à 8 à 10% du poids du cerveau sur une période de 10 ans pour un patient souffrant de la MA. Les taux annuels d'atrophie cérébrale globale sont d'environ 2 à 3 %, comparativement à des taux d'environ 0,2 à 0,5 % chez les personnes âgées saines. Il a également été démontré, d'une part, que le taux d'atrophie cérébrale augmente avant l'apparition des symptômes et d'autre part, qu'il accélère à mesure que la maladie progresse (Fox & Schott, 2004). Cette perte neuronale progressive, débutant généralement dans les lobes temporaux internes et s'étendant graduellement à l'ensemble du cortex, est documentée comme étant le signe neuroanatomique le plus étroitement lié aux déficits cognitifs observés dans la démence (Braak & Braak, 1991; Savva et al., 2009).

### **1.3.2 Critères diagnostiques de la DTA**

De façon plus spécifique au diagnostic clinique de la DTA, le National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) et l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) avait initialement établi des critères diagnostiques en 1984 (McKhann et al., 1984). Ce groupe de travail a proposé des critères pour le diagnostic d'une DTA probable, possible ou définitive. Le diagnostic d'une DTA probable peut être posé en présence d'une atteinte qui s'étend à plus d'un domaine cognitif dont l'apparition est insidieuse, l'évolution est lentement progressive et dont l'étiologie n'est pas attribuable à une autre affection systémique ou cérébrale. En revanche, le diagnostic d'une DTA possible est posé lorsque d'autres maladies sont présentes, mais jugées insuffisantes par le clinicien pour causer les symptômes cognitifs et comportementaux de démence. La cause la plus probable du syndrome démentiel demeurant ainsi la MA. Une installation, une présentation ou une évolution atypique sont d'autres éléments appuyant le diagnostic d'une DTA possible. Enfin, pour un diagnostic d'une DTA définitive, les critères d'une DTA probable doivent être satisfaits, en plus d'une confirmation histopathologique (McKhann et al., 1984).

Dans le but d'intégrer les progrès scientifiques les plus récents dans le domaine, les critères diagnostiques du NINDS-ADRDA ont été révisés en 2011 par le National Institute on Aging (NIA) en collaboration avec l'Alzheimer's Association (AA) (McKhann et al., 2011). La classification proposée repose toujours sur la terminologie d'un diagnostic probable ou possible, soit DTA

probable et DTA possible, auquel s'ajoute maintenant une nouvelle classification d'une DTA probable ou possible avec évidence de processus physiopathologiques typiques de la MA. Les deux premières terminologies sont destinées à une utilisation clinique alors que la troisième a été proposée pour des applications en recherche uniquement (McKhann et al., 2011). Selon les critères du NIA-AA (McKhann et al., 2011), un diagnostic de démence est émis lorsque les troubles cognitifs et comportementaux altèrent significativement le fonctionnement au quotidien (sphère professionnelle ou personnelle), représentent un déclin franc relativement au fonctionnement antérieur et qu'ils ne sont pas mieux expliqués par un délirium ou autres conditions médicales ou psychiatriques. Les atteintes doivent être détectées et diagnostiquées par la combinaison d'informations provenant de l'histoire personnelle du patient et d'épreuves cognitives pouvant objectiver les atteintes. À cet égard, les recommandations du NIA-AA pour le diagnostic de la démence propose qu'au moins deux domaines cognitifs soient affectés parmi les suivants : capacité à acquérir et à mémoriser de nouvelles informations, raisonnement/jugement et contrôle exécutif, habiletés visuospatiales, langage ainsi que personnalité/comportement (p. ex. comportements compulsifs/obsessionnels, retrait social, agitation, apathie, diminution de l'initiative et de la motivation, moindre empathie, etc.).

En plus des critères diagnostiques de démence, le diagnostic de DTA probable repose sur une apparition insidieuse de la symptomatologie laquelle se présente sous l'une des différentes présentations cliniques prescrites. À cet effet, bien que le déclin mnésique soit typiquement prépondérant dans la DTA (présentation amnésique), les atteintes ne se limitent pas seulement aux systèmes de mémoire. Ainsi, un déclin franc et précoce du fonctionnement exécutif, langagier ou des habiletés visuospatiales représentent des variantes atypiques de la maladie (présentation non amnésique). Quant au diagnostic de DTA possible, il peut être émis dans deux cas de figure. D'abord, lorsque la maladie présente une évolution atypique (p. ex. début soudain, informations à l'histoire personnelle insuffisantes, etc.), malgré la nature des déficits qui demeure la même. Puis, la DTA possible est également évoquée lorsque l'étiologie des déficits observés peut être attribuable à la présence d'une maladie cérébrovasculaire concomitante, de caractéristiques pathologiques associées à la démence à corps de Lewy, ou d'autres affections neurologiques, médicales ou découlant de la prise d'une médication pouvant affecter la cognition (McKhann et

al., 2011). Il est à noter que parallèlement à ces critères cliniques, il est maintenant possible d'examiner in vivo la présence de processus physiopathologiques typiques de la MA à l'aide d'examen en neuroimagerie. Cependant, l'apport de ces résultats ne permet pas à eux seuls de déterminer le diagnostic. Ceux-ci peuvent seulement être considérés en appui au diagnostic clinique.

Un autre groupe de travail s'est penché sur l'élaboration de critères pour la phase symptomatique prédéméntielle de la DTA, correspondant au stade prodromal de la maladie (c.-à-d. le trouble cognitif léger (TCL) ou « *Mild Cognitive Impairment (MCI)* »). Ces recommandations sur la phase prédéméntielle permettent d'améliorer notre compréhension neurobiologique du TCL, considéré comme un stade intermédiaire entre le vieillissement normal et pathologique (Albert et al., 2011). Le TCL de type amnésique (TCLa) est reconnu comme un prodrome de la MA, car les personnes âgées touchées sont à haut risque d'évolution vers une DTA dans les années qui suivent (Bruscoli & Lovestone, 2004). Enfin, un dernier groupe de travail a proposé des recommandations pour la recherche sur la phase préclinique de la MA (Jack Jr et al., 2011), dans le but de faire progresser la caractérisation de cette phase asymptomatique de la maladie (McKhann et al., 2011).

### **1.3.3 Atteintes de la mémoire dans la DTA**

Parmi les premiers signes cliniques de la MA, l'atteinte de la plupart des systèmes de mémoire (mémoire à court terme et de travail ainsi que les composantes épisodique et sémantique de la mémoire à long terme) représente une des principales altérations de la présentation typique de la DTA (Joubert, Joncas, Barbeau, Joannette, & Ska, 2007). Cette atteinte mnésique se caractérise au premier plan par un déficit important et progressif de la MÉ (Godbolt et al., 2004; Hodges, 2006). Le déclin insidieux et graduel de la MÉ affecte la capacité à acquérir et retenir de nouvelles informations, témoignant de la présence d'une amnésie antérograde qui est d'ailleurs de plus en plus sévère avec l'avancée de la maladie. Ce déclin en MÉ est habituellement considéré comme étant le premier signe clinique objectivable (Epelbaum et al., 2018) et précédant toute autre atteinte cognitive (Derby et al., 2013; Grober et al., 2008). Les études rapportent également que cette atteinte de la MÉ demeure prépondérante tout au long

de l'évolution de la maladie (Ivanoiu et al., 2005; Small, Fratiglioni, Viitanen, Winblad, & Bäckman, 2000). Certes, ces difficultés en MÉ constituent de loin le symptôme le plus fréquemment rapporté par les patients et leurs proches. Elles se manifestent par le fait de commettre de façon répétée et inhabituelle des oublis, une tendance à se répéter plus qu'auparavant, une difficulté importante à réaliser de nouveaux apprentissages, ainsi qu'un trouble de la mémoire plus marqué pour les événements récents (Godbolt et al., 2004; Hodges, 2006). De plus, les patients expérimentent souvent une désorientation spatio-temporelle (p. ex. s'orienter dans des lieux familiers et nouveaux), difficulté qui est associée à cette perturbation de la mémoire antérograde (Fitten et al., 1995). D'autre part, allant de pair avec ce déclin en MÉ, la mémoire autobiographique (mémoire d'événements personnellement vécus ancrés dans un contexte spatial et temporel spécifique) décline aussi au cours de l'évolution de la maladie (Seidl, Lueken, Thomann, Geider, & Schröder, 2011). Étant donné que les patients développent des difficultés significatives en mémoire antérograde, ils auront de plus en plus de difficultés à mémoriser et à se souvenir d'événements récemment vécus. Par conséquent, la mémoire des dernières années est généralement très appauvrie dans la DTA. Ainsi, les souvenirs anciens sont généralement mieux préservés que les plus récents, se traduisant par un gradient temporel (aussi connu sous le terme de *gradient de Ribot*) dans la perte progressive des souvenirs (Greene & Hodges, 1996).

La présence de déficits au niveau de l'encodage, du stockage et de la récupération chez les personnes atteintes de la DTA contraste avec le vieillissement normal où le stockage demeure intact (Salmon & Cermak, 2000). En conséquence, un déficit dans la consolidation de l'information ne permet pas de créer une trace mnésique résistante au passage du temps. Le rappel libre<sup>4</sup> différé est reconnu comme étant la mesure la plus sensible témoignant d'une dysfonction de la MÉ dans le contexte d'une MA, et un déclin précoce à ce type de tâche a été identifié comme un bon marqueur cognitif de conversion future vers une démence (Bastin & Salmon, 2014). De plus, plusieurs études réalisées auprès de participants TCL démontrent également qu'un déclin marqué en rappel libre différé est un excellent prédicteur de progression ultérieure vers une DTA (Chen et al., 2000; Perri, Serra, Carlesimo, & Caltagirone, 2007; Rabin et al., 2009). La prédominance de cette atteinte précoce en MÉ est reconnue comme reflétant les changements pathologiques

---

<sup>4</sup> Rappel de l'information précédemment apprise sans aucun support environnemental ou indice.

survenant tôt dans la progression de la maladie au niveau du lobe temporal interne (Braak & Braak, 1991). Des études en neuroimagerie ont notamment démontré une atrophie précoce des hippocampes et des structures parahippocampiques (Fox et al., 1996; Jack, Petersen, O'Brien, & Tangalos, 1992; Scahill, Schott, Stevens, Rossor, & Fox, 2002).

Outre la baisse d'efficacité en MÉ, la mémoire sémantique, sur laquelle repose la capacité d'utiliser, de manipuler et de généraliser les connaissances générales acquises au cours d'une vie et partagées par les individus d'un même groupe culturel, est également altérée dans la DTA (Adlam, Bozeat, Arnold, Watson, & Hodges, 2006; Chertkow & Bub, 1990). De plus, un nombre croissant d'études ont documenté la présence de déficits sémantiques chez des individus TCLA, soit dans la phase prodromale de la DTA (Benoit et al., 2017; Joubert et al., 2010; Joubert et al., 2008; Langlois, Joubert, Benoit, Dostie, & Rouleau, 2016; Taler, Monetta, Sheppard, & Ohman, 2020). Ces déficits s'observent lors de tâches de dénomination qui requièrent d'identifier verbalement les objets, personnes ou lieux célèbres, de fluences verbales catégorielles (p. ex. générer le plus grand nombre possible d'espèces animales) et des tâches d'appariements sémantiques. D'autre part, la mémoire immédiate et de travail, telles que mesurées par des tâches d'empan verbal, sont également des composantes mnésiques qui subissent des altérations importantes avec l'avancée de la MA. Cette capacité à retenir de nouvelles informations pendant un court intervalle de temps et de les manipuler pour réaliser une tâche est généralement perturbée dans la phase débutante de la DTA (Belleville, Peretz, & Malenfant, 1996; Germano & Kinsella, 2005; Dario Grossi, James T. Becker, Christine Smith, & Luigi Trojano, 1993). Enfin, la mémoire procédurale est préservée dans la MA, au même titre que dans le vieillissement normal, permettant ainsi le maintien, voire même l'acquisition de nouvelles habiletés par l'entremise de différentes techniques d'intervention (Chauvel et al., 2018).

#### **1.3.4 Autres atteintes cognitives dans la DTA**

Ces déficits mnésiques sont les premiers signes de la maladie et sont suivis de déclin dans d'autres domaines cognitifs. Certains aspects des fonctions exécutives (fonctions cognitives de haut niveau qui facilitent l'adaptation à des situations nouvelles ou complexes) tels que la planification, l'organisation, l'inhibition et la flexibilité cognitive sont également altérés dans la



DTA (Albert, Moss, Tanzi, & Jones, 2001; Collette, Van der Linden, & Salmon, 1999; Lafleche & Albert, 1995), ainsi que les capacités attentionnelles, langagières, praxiques et visuoperceptives (Baddeley, Baddeley, Bucks, & Wilcock, 2001; Edwards, Deuel, Baum, & Morris, 1991; D. Grossi, J. T. Becker, C. Smith, & L. Trojano, 1993; Kempler, 2005; Perry & Hodges, 1999; Pignatti et al., 2005).

Les déficits exécutifs et attentionnels qui peuvent apparaître relativement tôt au cours de l'évolution de la DTA ont des répercussions significatives sur le fonctionnement quotidien des personnes atteintes (organisation de l'emploi du temps, courses, gestion des finances, etc.) (Collette et al., 1999). Ceux-ci s'observent principalement lorsque les personnes sont confrontées à de nouvelles situations ou de nouveaux problèmes à résoudre. Lors des stades léger à modéré, les patients démontrent plus de comportements persévératifs et une moindre capacité à alterner efficacement entre deux demandes d'une tâche, témoignant de difficultés de flexibilité cognitive (Guarino et al., 2019). Des difficultés de planification entravent également leur capacité à bien déterminer les étapes et planifier l'ordre adéquat d'actions à effectuer pour arriver à un but (Mack & Patterson, 1995). Au plan attentionnel, les composantes ne sont pas toutes atteintes de façon équivalente et à la même vitesse. L'attention sélective et l'attention divisée seraient les plus atteintes et déclineraient plus précocement (Baddeley et al., 2001; Perry & Hodges, 1999). Ces atteintes se manifestent par des difficultés à se concentrer sur les informations pertinentes d'une tâche et inhiber les distractions (attention sélective) ainsi que d'accorder son attention à deux tâches simultanément (attention divisée). Ces difficultés sont particulièrement saillantes lors de tâches complexes, tandis que les patients peuvent maintenir un certain niveau de performance dans des tâches plus automatiques et sans effort (Crossley, Hiscock, & Foreman, 2004; Rizzo, Anderson, Dawson, Myers, & Ball, 2000).

Un autre aspect important du déclin cognitif dans la DTA représente les altérations du langage. Celles-ci se manifestent souvent par un manque du mot, qui s'observe précocement dans l'évolution de la DTA et qui tend à s'aggraver à mesure que la maladie progresse (Joubert et al., 2007). Les personnes vont ainsi souvent employer des mots généraux vides de sens (p. ex. « chose »), ce qui peut ultimement affecter la qualité du message qu'ils tentent de transmettre à l'interlocuteur. Ces difficultés s'objectivent souvent par un test de dénomination sous

confrontation visuelle. La difficulté à nommer les objets est souvent expliquée par des difficultés d'accès lexical, mais également par les atteintes sémantiques susmentionnées. En revanche, au plan expressif, le discours demeure relativement intact en raison de la préservation de certains aspects du langage, dont l'articulation, la fluidité de la parole et la construction syntaxique des phrases en début de maladie. Quant au volet réceptif du langage, la compréhension est généralement préservée, surtout pour les idées générales et n'impliquant pas d'éléments implicites dans les stades léger à modéré (Bates, Harris, Marchman, Wulfeck, & Kritchevsky, 1995; Welland, Lubinski, & Higginbotham, 2002). Malgré tout, avec la progression de la maladie, les altérations dans les capacités langagières continuent de s'aggraver et les personnes ayant une DTA vont graduellement évoluer vers un mutisme dans le stade sévère de la maladie et les échanges seront donc pratiquement impossibles (Joubert et al., 2007).

Les difficultés praxiques et visuoconstructives souvent observées dans la maladie commencent à s'installer graduellement et sont relativement subtiles dans le stade léger (Rosen, 1983). Leur ampleur progresse jusqu'à se manifester par une franche apraxie de construction dont témoigne la performance des personnes atteintes à diverses tâches de copies de figures (p. ex. horloge, figure géométrique complexe, etc.) et d'assemblage. À divers stades d'évolution de la maladie, l'examen des praxies gestuelles révèle certaines particularités qui rendent compte d'une dégradation graduelle de la représentation du geste. Notamment, des erreurs dans la réalisation de certains gestes, telles que des assimilations du corps à l'objet, peuvent être observées. Par ailleurs, des difficultés visuospatiales et d'orientation dans l'espace (p. ex. s'orienter dans des lieux familiers et nouveaux) sont également présentes et interfèrent grandement avec l'autonomie fonctionnelle (Fitten et al., 1995).

Enfin, des manifestations comportementales et psychiatriques peuvent également survenir, telles que des modifications au niveau de l'humeur (p. ex. symptômes dépressifs et anxieux), ainsi que des troubles du comportement et du jugement (Cummings, Vinters, Cole, & Khachaturian, 1998).

## 1.4 Phase préclinique de la MA

Beaucoup d'efforts ont été mis dans les dernières années pour mieux caractériser le stade préclinique de la MA, avec comme finalité la possibilité d'intervenir tôt dans l'évolution de la maladie. Bien que cette phase soit caractérisée par l'absence de signes cliniques cognitifs et comportementaux significatifs, la physiopathologie de la maladie, quant à elle, commencerait déjà à s'installer durant cette période (Jack et al., 2013).

### 1.4.1 Marqueurs cognitifs précoces de la MA

Parmi les individus qui présentent un vieillissement cognitif normal, certains pourraient se situer dans un stade préclinique de la MA et évoluer ultérieurement vers une démence (Goldman & Morris, 2001). Plusieurs études se sont ainsi penchées sur l'identification de marqueurs cognitifs indicateurs d'une conversion future vers une DTA. Il a été démontré que les individus qui reçoivent ce diagnostic présentaient plusieurs années plus tôt des déficits cognitifs subtils au cours de la phase préclinique de la maladie (Bäckman, Small, & Fratiglioni, 2012). Ainsi, la capacité à mémoriser et rappeler des informations récemment apprises commencerait à décliner près de 10 ans avant l'annonce du diagnostic comparativement aux personnes âgées qui demeurent cognitivement normales au fil du temps (Amieva et al., 2005). Selon une méta-analyse de (Bäckman, Jones, Berger, Laukka, & Small, 2005), l'affaiblissement plus important et rapide de la MÉ serait, en effet, caractéristique d'une démence imminente. Ce déclin en mémoire coïncide avec les changements neuropathologiques de la maladie qui débutent typiquement dans les régions temporales internes (cortex enthorinal et régions hippocampiques) impliquées dans les processus mnésiques, qui sont affectées longtemps avant l'annonce du diagnostic (Gómez-Isla et al., 1996; Hyman, Van Hoesen, Damasio, & Barnes, 1984).

Outre les mesures en MÉ, un déclin de la performance dans des tâches de fluence verbale a également été documenté comme étant un bon prédicteur de progression vers une DTA. Plus spécifiquement, à la différence de la fluence phonémique<sup>5</sup> dont la performance ne représente pas un indicateur fiable (Bastin & Salmon, 2014), des études ont rapporté une baisse de

---

<sup>5</sup> Tâche consistant à nommer le plus de mots possibles commençant avec une lettre en particulier dans un délai de deux minutes, p. ex. la lettre P

performance en fluence catégorielle<sup>6</sup> de 2 à 5 ans (Masur, Sliwinski, Lipton, Blau, & Crystal, 1994; Saxton et al., 2004; Tierney, Yao, Kiss, & McDowell, 2005), avant l'annonce du diagnostic, voire même jusqu'à 12 ans selon une étude épidémiologique longitudinale d'envergure (Amieva et al., 2008), témoignant d'un déclin sémantique précoce. D'autre part, quoique ces changements émergent moins précocement, un fonctionnement exécutif fragilisé et un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information sont également documentés chez des personnes en phase préclinique de la MA comparativement à des pairs en santé (Bäckman et al., 2005; Grober et al., 2008; Saxton et al., 2004). Enfin, les habiletés verbales/langagières et visuospatiales ainsi que les capacités attentionnelles et de raisonnement abstrait montreraient aussi un déclin quelques années avant que les patients ne répondent aux critères diagnostiques d'une DTA (Amieva et al., 2005; Amieva et al., 2008; Bäckman et al., 2005; Schmid, Taylor, Foldi, Berres, & Monsch, 2013). Compte tenu de l'affaiblissement de plusieurs domaines cognitifs associé à la phase préclinique de la MA, des études suggèrent de combiner ces mesures. Les modèles de prédiction incluant l'évaluation de différentes fonctions cognitives s'avèrent donc précis dans l'identification des personnes à risque de développer une DTA (Albert et al., 2001; Chen et al., 2000).

Dans l'ensemble, ces données démontrent que des déficits cognitifs subtils peuvent émerger plusieurs années avant l'annonce du diagnostic. En somme, bien que plusieurs domaines cognitifs soient affectés dans la phase préclinique de la MA, de nombreuses études rétrospectives et prospectives ont démontré que les tâches mettant en évidence un déclin en MÉ sont particulièrement sensibles pour identifier les personnes à risque de progression vers une DTA (Albert et al., 2001; Bäckman, Small, & Fratiglioni, 2001; Bondi et al., 1994; Fox, Warrington, Seiffer, Agnew, & Rossor, 1998; Brent J. Small et al., 2000; Small, Herlitz, Fratiglioni, Almkvist, & Bäckman, 1997).

#### **1.4.2 Critères diagnostiques de recherche sur la phase préclinique de la MA**

En accord avec les recommandations proposées par le comité du NIA-AA, les lignes directrices concernant la phase préclinique de la MA ont été établies uniquement pour des fins

---

<sup>6</sup> Tâche consistant à nommer le plus de mots possibles appartenant à une catégorie spécifique dans un délai de deux minutes, p. ex. des vêtements

de recherche (Jack et al., 2018; Sperling et al., 2011). Ces critères de recherche offrent un cadre conceptuel afin d'identifier les individus « asymptomatiques à risque de développer la MA », en d'autres termes, chez qui l'on retrouve la présence de biomarqueurs, mais qui demeurent cognitivement normaux. Cette conceptualisation de la phase préclinique n'implique pas nécessairement que ces individus identifiés comme étant à risque de conversion sur la base des biomarqueurs vont nécessairement progresser vers une démence. Autrement dit, certaines personnes ne présenteront jamais de déclin cognitif ni d'évolution vers une démence, malgré la présence d'indicateurs biologiques de la maladie (Ince, 2001). Cette définition de la phase préclinique représente ainsi un construit biologique et non pas une réalité clinique. En d'autres termes, la MA est comprise et définie dans ce contexte en termes neuropathologiques plutôt que sur la base de ses caractéristiques cliniques et comportementales (Jack et al., 2018).

Lorsque l'on considère la phase préclinique de la MA, trois stades ont été rapportés (Sperling et al., 2011). Le stade 1 se caractérise seulement par la présence significative d'amyloïde cérébrale (mesurée par tomographie par émission de positons (TEP) à l'aide d'un radiotracer spécifique à ce peptide) ou sous sa forme présente dans le liquide céphalo-rachidien (mesurée par ponction lombaire). Au stade 2, les examens révèlent en outre la présence d'au moins une de ces trois anomalies indiquant une dysfonction neuronale): (1) niveau élevé de protéines Tau (mesuré en neuroimagerie ou dans le liquide céphalo-rachidien), (2) un hypométabolisme cérébral tel qu'objectivé par la TEP avec l'utilisation du fluorodésoxyglucose (FDG) comme radiotracer (TEP-FDG) ou alors (3) un amincissement du cortex (mesure d'épaisseur corticale) ou une réduction du volume de certaines structures cérébrales (mesure d'atrophie corticale) tel qu'identifié sur la base d'une IRM. Enfin, au stade 3, en plus d'un taux élevé d'amyloïde et de dégénérescence neuronale, il y a présence d'un léger déclin cognitif, bien que les performances cognitives demeurent au-delà du seuil clinique pathologique, c'est-à-dire toujours dans les limites de la normale (Sperling et al., 2011).

Cette catégorisation permet de regrouper des participants selon des caractéristiques bien spécifiques, ce qui contribue ultimement à formuler des hypothèses de recherche précises et à interpréter les données recueillies. Par exemple, dans le cadre d'un essai clinique, cette classification pourrait permettre d'identifier des cibles de traitement unique, telles que les

agrégats de protéines amyloïdes cérébrales. Ainsi, l'utilisation de ces critères de recherche portant uniquement sur les caractéristiques biologiques permet notamment, dans un certain courant de recherche, de sélectionner des participants pour des essais thérapeutiques, afin de s'assurer de la présence des processus physiopathologiques caractéristiques de la MA (Jack et al., 2018). En effet, du fait que la pathophysiologie s'installe longtemps avant l'apparition des premiers signes cliniques, cette fenêtre de temps offre l'opportunité d'intervenir tôt en ciblant les individus « à risque » (Jack et al., 2018). L'identification précoce des personnes asymptomatiques à risque de conversion vers la DTA prend toute son importance dans l'éventualité où les nombreux efforts mis actuellement pour trouver un traitement efficace porteraient fruit prochainement. Il est reconnu par nombre de chercheurs que celui-ci devrait être administré avant la progression de la dégénérescence neuronale étant donné que celle-ci entraîne par la suite des symptômes cognitifs irréversibles (Sperling, Karlawish, & Johnson, 2013). Ainsi, de plus en plus d'efforts sont mis en vue de diagnostiquer cette maladie le plus tôt possible sur la base de biomarqueurs afin de prévenir l'émergence des symptômes.

Cependant, il faut bien souligner que l'état de la recherche actuelle est loin de pouvoir soutenir un tel diagnostic « *biologique* ». D'une part, de nombreux individus âgés porteurs de biomarqueurs de la MA ne développeront jamais les symptômes cliniques de la maladie. Plusieurs études ont montré que des personnes âgées présentant des lésions avancées de la MA au décès ne présentaient pas de signes cliniques de la maladie de leur vivant (Katzman et al., 1989). Par conséquent, il n'est pas possible de prédire actuellement si un individu développera une démence sur la base de ses biomarqueurs. Notamment, il n'existe pas de seuil précis qui permet de délimiter la normalité du pathologique. D'autre part, la grande majorité des études actuelles sont transversales. Or, plus d'études longitudinales sont requises afin de suivre l'évolution dans le temps de ces personnes âgées cognitivement normales qui vont ultérieurement développer une DTA, ce qui pourrait prendre de nombreuses années. Enfin, le rôle modulateur de la réserve cognitive dans la trajectoire ou l'absence de trajectoire vers une démence est encore peu compris.

Bref, ces recommandations ont pour objectif de guider la recherche sur la phase préclinique de la MA (Jack et al., 2018). D'abord, elles permettent de mieux caractériser cette

longue période asymptomatique sur le continuum de la maladie, entre autres, par l'étude de la relation entre la pathologie qui s'installe et le développement futur de signes et symptômes cliniques. L'étude plus approfondie du lien entre la pathologie et la présentation clinique permettra notamment de déterminer la valeur prédictive de biomarqueurs tels que la charge amyloïde (seule et en combinaison avec la présence d'autres biomarqueurs de neurodégénérescence) afin d'améliorer la prédiction de l'évolution clinique d'un individu. D'autre part, ces recherches dans le domaine de la phase préclinique de la MA conduisent par la même occasion les chercheurs à s'intéresser à la réserve cognitive (cf. section 1.6 Réserve cognitive) comme facteur modulateur de la présentation clinique en présence de pathologie MA afin bien comprendre ce qui s'y passe en relation avec les biomarqueurs (Stern, 2017).

## 1.5 Charge amyloïde

Parmi les changements cellulaires qui accompagnent le vieillissement cérébral, les dépôts de bêta-amyloïde sont parmi les principales lésions observées et se retrouvent dans plusieurs régions du cerveau (Dickson et al., 1992). Le peptide bêta-amyloïde provient d'une plus grosse protéine transmembranaire, l'APP (pour « *Amyloid Protein Precursor* »), suivant son clivage enzymatique. Un dysfonctionnement dans l'une des voies de clivage de l'APP entraîne la libération de peptides amyloïdes qui s'agglutinent en fibrilles<sup>7</sup> pour former les plaques séniles, l'une des caractéristiques neuropathologiques principales de la MA (Querfurth & LaFerla, 2010). Conjointement à ce processus déficient dans le clivage de l'APP, une diminution dans la clairance du peptide conduit également à son accumulation dans le cerveau (Mawuenyega et al., 2010). La toxicité engendrée par la présence accrue de ces plaques séniles cause ainsi la mort neuronale par apoptose ou nécrose (Walsh & Selkoe, 2007). Cette accumulation du peptide amyloïde, ou charge amyloïde, est ainsi considérée comme l'un des biomarqueurs de la MA (Jack et al., 2010), qui peut depuis une quinzaine d'années être mesuré in vivo par le biais de la TEP. Selon l'évolution temporelle de cette pathologie, les plaques séniles sont d'abord localisées dans le cortex temporal et orbitofrontal et s'étendent par la suite au cortex cingulaire, frontal et pariétal (Braak & Braak, 1997).

---

<sup>7</sup> Les fibrilles sont le résultat de la juxtaposition des feuillets bêta suite au clivage de l'APP.

Cette protéine s'accumule non seulement dans le cerveau des personnes atteintes de la MA, mais aussi dans celui de personnes âgées en santé. Environ un tiers des personnes âgées cognitivement normales de 65 ans et plus présentent une accumulation significative de la charge amyloïde, tel que déterminé par la neuroimagerie TEP ou mesuré dans le liquide céphalo-rachidien (De Meyer et al., 2010; Rowe et al., 2010). Cette statistique est corroborée par les études post-mortem qui démontrent une proportion similaire de personnes âgées présentant un fonctionnement cognitif cliniquement normal de leur vivant bien qu'atteignant les critères pathologiques de la DTA à l'autopsie (Bondi et al., 1994). En conséquence, les personnes qui présentent ce type de biomarqueur ne développeront pas systématiquement une DTA de leur vivant. Néanmoins, ces dépôts amyloïdes demeurent significativement plus fréquents chez les personnes atteintes de la MA que chez les personnes âgées cognitivement normales. De plus, la prévalence de la pathologie amyloïde cérébrale est associée à l'âge ainsi qu'à la génétique, et peut donc varier en fonction de ces facteurs. Par exemple, chez des individus cognitivement normaux, la prévalence est de 10% à 50 ans et atteint 44% à l'âge de 90 ans. Quant au rôle de la génétique, la charge amyloïde est de deux à trois fois plus élevée chez les individus porteurs du gène APOE4 (Jansen et al., 2015).

### **1.5.1 Hypothèse de la cascade amyloïde**

L'hypothèse de la cascade amyloïde a été prépondérante depuis maintenant plusieurs décennies dans le domaine de la recherche sur la MA pour expliquer le processus neurodégénératif en jeu (Hardy & Allsop, 1991). Ce modèle théorique hypothétique avance que le développement de la maladie suit une séquence ordonnée et temporelle d'évènements (Ingelsson et al., 2004; Jack et al., 2010; Perrin, Fagan, & Holtzman, 2009). L'accumulation anormale de la protéine amyloïde est identifiée comme l'évènement moléculaire primaire, en amont du dérèglement cérébral physiologique et fonctionnel qui se produit subséquentement (Hardy & Higgins, 1992). L'effet neurotoxique engendré par l'agrégation extracellulaire du peptide amyloïde déclencherait un dysfonctionnement synaptique et cellulaire et induirait également la phosphorylation de la protéine tau à la base du processus de dégénérescence neurofibrillaire intraneuronale (Querfurth & LaFerla, 2010). Il existe également des preuves que les agrégats toxiques de tau augmenteraient en retour la toxicité de l'amyloïde par une boucle de



rétroaction (Bloom, 2014). De ces dysfonctionnements neuronaux découlerait l'atrophie corticale, ainsi que les déficits cognitifs et symptômes comportementaux typiquement observés dans la DTA (Querfurth & LaFerla, 2010; Walsh & Selkoe, 2007). Au niveau temporel, les données indiquent que la pathologie amyloïde ainsi que les lésions et dysfonctionnements neuronaux associés à la protéine tau surviennent à différents points dans le temps (Ingelsson et al., 2004; Jack et al., 2010). Le biomarqueur amyloïde deviendrait anormal jusqu'à 20 ans avant les premiers signes de la maladie avec le plus grand taux d'accumulation se produisant vers la fin de la quarantaine (Jack et al., 2009; Vemuri, 2018). Les biomarqueurs associés à la dégénérescence neuronale seraient, quant à eux, détectés légèrement avant l'apparition de la phase symptomatique de la MA (Jack et al., 2009). Les dépôts amyloïdes atteindraient un plateau (dans la phase asymptomatique) et demeureraient stables lors des phases de progression suivantes de la maladie. Quant à la neurodégénérescence, celle-ci s'aggraverait progressivement tout au long de l'évolution de la MA (Ingelsson et al., 2004). La progression des symptômes cliniques suivrait étroitement, quoiqu'en décalé (ultérieurement), cette accumulation des biomarqueurs de neurodégénérescence (Jack et al., 2019; Jack et al., 2010).

Parmi les données appuyant cette observation du rôle central que joue la protéine amyloïde dans la pathogenèse de la MA, il a été rapporté que toutes les mutations génétiques connues qui prédisposent à la MA augmentent la production de la protéine bêta-amyloïde (Cummings et al., 1998). L'amyloïde se révèle une cible d'étude intéressante en raison de son dysfonctionnement précoce et du fait qu'elle est l'un des principaux facteurs de risque connus de la forme sporadique de la MA (Vos et al., 2013). Néanmoins, le rôle de la charge amyloïde dans la pathogenèse de la MA demeure aujourd'hui controversé (Sperling et al., 2014), notamment en raison des nombreux échecs thérapeutiques qui ont ciblé l'amyloïde (Hardy & Selkoe, 2002). Il est possible que l'accumulation anormale de l'amyloïde soit nécessaire, mais non suffisante pour déclencher la série d'évènements en aval conduisant au déclin cognitif et à la démence (Sperling et al., 2011). Il n'en demeure pas moins que ces dépôts anormaux de protéines amyloïdes définissent (en combinaison avec les DNF) de façon unique la MA. À ce jour, l'étiologie de la MA demeure incertaine. D'autres facteurs ont été proposés comme éléments initiateurs de la

pathogénèse de la MA tels que des altérations vasculaires, métaboliques et inflammatoires (Herrup, 2010).

L'accumulation anormale de la protéine bêta-amyloïde étant identifiée comme un des principaux mécanismes étiologiques de la MA, les efforts pharmaceutiques ont visé les plaques amyloïdes afin de trouver une stratégie thérapeutique efficace pour en réduire la concentration cérébrale. À cet égard, les essais cliniques ont démontré que des thérapies pharmacologiques ont été efficaces pour augmenter la clairance des plaques amyloïdes au sein des structures cérébrales (Patton et al., 2006). Par contre, ces thérapies visant l'élimination de l'amyloïde n'ont pas eu comme effet d'améliorer le profil cognitif des patients avec démence. Ces résultats ont porté certains auteurs à suggérer que de plus grands bénéfices au niveau clinique de ces thérapies seraient obtenus si elles étaient administrées plus tôt dans la maladie voire même au stade asymptomatique/préclinique (Hardy, 2009). Par conséquent, il devient crucial de mieux caractériser la phase préclinique de la maladie afin d'identifier ces personnes asymptomatiques ou modérément symptomatiques, qui pourraient bénéficier le plus de l'avènement des différentes thérapies (Rabinovici & Jagust, 2009).

### **1.5.2 Utilisation du PIB comme radiotraceur**

Afin d'identifier la présence des agrégats de protéines amyloïdes au niveau du cerveau, la technique d'imagerie généralement employée est la TEP (Jagust & Mormino, 2011). Cet examen en médecine nucléaire permet de cartographier la distribution de molécules qui ont été marquées par un radiotraceur. Le radiotraceur de loin le plus utilisé et validé pour la détection de la forme fibrillaire du peptide amyloïde est le [11C]-PIB (« *Pittsburgh compound B* ») (Ikonovic et al., 2008; Klunk et al., 2004), un marqueur hautement spécifique à l'amyloïde. Le PIB est ainsi un marqueur sensible de cette protéine tant chez les patients présentant une DTA ou un TCL que chez les aînés en bonne santé cognitive (Rabinovici & Jagust, 2009). Le PIB se révèle également le meilleur radiotraceur pour discriminer entre la DTA et les démences non associées à l'amyloïde (Rabinovici & Jagust, 2009). Par exemple, une faible valeur de rétention du PIB est retrouvée dans la démence fronto-temporale ainsi que dans la démence sémantique (Roe, Xiong, Miller, Cairns, & Morris, 2008).

D'autre part, Klunk et collègues (2004) ont mis en évidence que les aires cérébrales qui ne sont généralement pas affectées par les dépôts d'amyloïde, telles que la matière blanche sous-corticale, le pont de Varole et le cervelet, ne différaient pas entre les groupes présentant un haut niveau (« PIB+ ») et un faible niveau (« PIB- ») de rétention du PIB. Ce résultat suggère que l'imagerie TEP utilisée avec le traceur PIB peut fournir une valeur quantitative spécifique et précise de l'accumulation de cette protéine au niveau cortical. De plus, en utilisant le diagnostic clinique comme test de référence, l'imagerie TEP-PIB offre une bonne sensibilité qui varie entre 80 et 100%, résultat démontrant l'efficacité de ce biomarqueur dans la détection des plaques amyloïdes et son corrélat avec les symptômes cliniques (Rabinovici & Jagust, 2009). De plus, le signal PIB du vivant de la personne corrèle significativement avec les mesures de plaques amyloïdes réalisées post-mortem (Bacsikai et al., 2007; Ikonovic et al., 2008).

L'imagerie TEP-PIB permet alors d'investiguer *in vivo* la relation entre l'accumulation d'amyloïde et la cognition. Ceci offre un avantage d'un point de vue temporel, du fait d'une meilleure contiguïté entre l'examen cognitif et la mesure d'amyloïde cérébrale, comparativement aux études post-mortem qui peuvent comporter l'inconvénient d'un délai important entre l'évaluation cognitive et l'examen histopathologique, lorsque celui-ci est possible. En somme, l'imagerie TEP-PIB est largement utilisée auprès de personnes âgées cognitivement normales, notamment dans le contexte de l'étude de la phase préclinique de la MA, ainsi que chez des individus ayant un TCL ou une DTA (Sperling et al., 2011).

### **1.5.3 Imagerie de l'amyloïde dans le vieillissement normal**

Les études qui emploient l'imagerie TEP-PIB ont systématiquement fait état d'une proportion de cas « PIB+ » représentant de 30 à 35% des personnes âgées normales, avec un patron de liaison similaire à celui de la MA. Ce résultat suggère que ces personnes PIB+ pourraient être plus à risque de développer une DTA plus tard dans la vie, étant donné que l'accumulation d'amyloïde pourrait atteindre un plateau de nombreuses années avant le diagnostic de démence (Jack et al., 2010; Jansen et al., 2015). À ce titre, les régions corticales ayant une rétention du PIB élevée chez des aînés cognitivement intacts (soit le cortex préfrontal, les régions pariétales, le cortex temporal latéral et le striatum) reflètent assez fidèlement les régions d'absorption du PIB

chez les personnes ayant une DTA (Aizenstein et al., 2008; Mintun et al., 2006; Mormino et al., 2009; Pike et al., 2007; Rabinovici & Jagust, 2009). Ainsi, en raison de la longue phase présymptomatique de la maladie, il est possible qu'une baisse de performance à des tâches sollicitant la MÉ soit retrouvée chez des personnes âgées en bonne santé cognitive qui ont une charge amyloïde significative. À l'inverse, il pourrait ne pas avoir de relation entre la charge amyloïde et la cognition chez cette population, à l'instar d'études post-mortem qui n'ont pas trouvé de relation entre la pathologie cérébrale et un diagnostic de démence du vivant de la personne (Bennett, Schneider, Arvanitakis, et al., 2006; Knopman et al., 2003).

Les études portant sur l'association entre la charge amyloïde et la cognition chez les personnes âgées sans trouble cognitif tendent à démontrer un effet subtil, mais significatif de cette pathologie sur diverses fonctions cognitives (Baker et al., 2017; Duke Han, Nguyen, Stricker, & Nation, 2017; Hedden, Oh, Younger, & Patel, 2013). L'étude de la relation entre la pathologie amyloïde et le fonctionnement cognitif est essentielle afin d'améliorer notre compréhension des relations entre la présence de biomarqueurs de la MA et le déclin cognitif lié à l'âge.

Bien que quelques études n'aient pas trouvé d'association significative entre la charge amyloïde et la cognition dans le vieillissement normal (Aizenstein et al., 2008; Jack et al., 2008; Rowe et al., 2007), la majorité des études transversales utilisant le PIB ont montré que la charge amyloïde chez les adultes âgés cognitivement normaux est associée à des performances diminuées surtout dans des épreuves de MÉ (Dore et al., 2013; Dupont et al., 2020; Fripp et al., 2008; Mormino et al., 2009; Pike et al., 2007; Rentz et al., 2010; Villemagne et al., 2008; Yotter et al., 2013), mais aussi dans d'autres domaines cognitifs tels que la fluence verbale sémantique (Rentz et al., 2010; Villemagne et al., 2008), les fonctions exécutives (Dupont et al., 2020; Wirth et al., 2013), la mémoire de travail (Dupont et al., 2020; Rentz et al., 2010), la mémoire sémantique et les habiletés visuospatiales (Rentz et al., 2010). Des méta-analyses ayant recensé les études portant sur la relation entre la charge amyloïde et le fonctionnement cognitif chez cette population corroborent ces résultats, où la taille d'effet retrouvée comme étant la plus importante concerne la MÉ (Baker et al., 2017; Duke Han et al., 2017; Hedden et al., 2013). Ce résultat suggère une vulnérabilité accrue de la MÉ à l'accumulation d'amyloïde comparativement aux autres domaines cognitifs. Selon certains auteurs, ce déclin cognitif subtil pourrait être

indicateur de la phase préclinique de la MA (Hedden et al., 2013). Par ailleurs, la MÉ semble spécifiquement affectée par la charge amyloïde, tandis que certains domaines cognitifs sont aussi négativement influencés par d'autres biomarqueurs de la MA tels que les lésions de la substance blanche, qui reflètent la pathologie vasculaire au niveau cérébral (Dupont et al., 2020). En effet, les lésions de la matière blanche auraient des effets plus diffus sur plusieurs fonctions cognitives et ne seraient pas spécifiques à un type de fonction cognitive (Hedden et al., 2013).

Quant aux études incluant un suivi longitudinal, elles montrent de façon quasi systématique que les individus cognitivement normaux A $\beta$ + (charge amyloïde significative) présentent un déclin cognitif plus important dans le temps que les individus A $\beta$ - (faible charge amyloïde) (Clark et al., 2016; Doraiswamy et al., 2012; Ellis et al., 2013; Landau et al., 2012; Lim et al., 2013; Mormino et al., 2017; Petersen et al., 2016; Rabin et al., 2018; Stonnington et al., 2014; Storandt, Mintun, Head, & Morris, 2009). Dans l'ensemble, ces études rapportent un déclin cognitif objectivé par des mesures globales de cognition ainsi que par des épreuves spécifiques à certains domaines cognitifs. D'ailleurs, certains auteurs ont observé un déclin plus important pour la MÉ comparativement à d'autres fonctions cognitives chez des personnes âgées cognitivement normales A $\beta$ + (Ellis et al., 2013). Ces dernières déclineraient plus rapidement et sur une période de temps relativement courte (environ 18 mois) relativement à des mesures de MÉ, de l'attention et de cognition globale selon certaines études (Ellis et al., 2013; Lim et al., 2013; Petersen et al., 2016). En somme, les études réalisées auprès de personnes âgées en bonne santé semblent démontrer une association entre la charge amyloïde et les performances dans plusieurs domaines cognitifs, mais spécifiquement et de façon plus importante pour la MÉ. De plus, une charge amyloïde élevée serait associée à un déclin plus rapide de la MÉ dans le temps.

#### **1.5.4 Imagerie de l'amyloïde dans la MA**

Plusieurs études ont été réalisées avec l'imagerie TEP-PIB pour mesurer le niveau d'amyloïde dans la phase prodromale de la MA ainsi que dans la DTA. À ce titre, les personnes âgées ayant un TCLa (prodrome de la MA) se situeraient sur un continuum entre le vieillissement normal et la DTA quant au patron de liaison du PIB (Fripp et al., 2008). De plus, une relation significative entre la charge amyloïde et les troubles de mémoire a également été rapportée chez

les patients TCL (Forsberg et al., 2008; Fripp et al., 2008; Pike et al., 2007). À titre d'exemple, Harrington et collègues (2013) ont démontré que les patients TCL PIB+ avaient des performances plus faibles en MÉ que leurs pairs TCL PIB-.

Par ailleurs, chez les patients DTA, plusieurs études ont démontré que les régions de rétention du PIB sont similaires aux régions atrophiées dans la MA. En effet, les lobes temporaux ont démontré une rétention accrue de PIB ainsi que les lobes frontaux, pariétaux et occipitaux ainsi que le striatum (Aizenstein et al., 2008; Klunk et al., 2003; Klunk et al., 2004; Mormino et al., 2009; Pike et al., 2007). Aussi, la distribution de la rétention de radiotraceurs lors d'examens en neuroimagerie correspond à celle des plaques amyloïdes retrouvées en histopathologie chez des patients remplissant les critères diagnostiques de DTA (Jack et al., 2008). Chez ces patients DTA, presque tous ont un résultat positif à l'imagerie amyloïde (Klunk et al., 2004; Rowe et al., 2007). Dans l'ensemble, ils présentent en grande majorité une charge amyloïde beaucoup plus importante au niveau cortical comparativement à des sujets âgés sans trouble cognitif (Klunk et al., 2003; Klunk et al., 2004). À l'opposé, certains individus âgés sains présentent un niveau de rétention du PIB relativement identique à celui retrouvé dans la DTA (Rabinovici & Jagust, 2009). Certains facteurs, dont la RC, pourraient être à l'origine de cette préservation du fonctionnement cognitif malgré la présence significative de pathologie de type Alzheimer.

## **1.6 La réserve cognitive**

### **1.6.1 Définition et mesures du concept de RC**

Le concept de RC a émergé à la suite de l'observation répétée d'un écart entre l'étendue de dommages ou lésions présentes dans le cerveau et le degré d'atteintes cognitives typiquement attendu (Stern, 2002). Selon Stern et collègues (2018), la RC est définie comme étant « *l'adaptabilité des processus cognitifs qui aide à expliquer la sensibilité différentielle des capacités cognitives ou du fonctionnement quotidien face au vieillissement cérébral, à la pathologie ou à un dommage [traduction libre]* ». Il en découle une susceptibilité réduite aux déficits cognitifs, permettant de mieux faire face à diverses conditions ou atteintes neurologiques (Mormino et al., 2009). Il a été proposé que la RC repose, au niveau cérébral, sur la préexistence

de processus neuronaux plus efficaces et des patrons de connexions entre ces réseaux neuronaux qui sont plus flexibles (Stern et al., 2018). Sur le plan cognitif, la RC s'appuie sur l'utilisation de processus cognitifs préexistants ou sur l'habilité à élaborer de nouvelles stratégies compensatoires (Jagust & Mormino, 2011; Stern, 2006), qui permettent ultimement de préserver la cognition face à la pathologie, telle que la MA.

En comparaison à la réserve cérébrale qui représente un modèle passif de compensation, la RC est conceptualisée comme un modèle actif de réserve compte tenu des processus cognitifs et fonctionnels qui la sous-tendent (Stern, 2002, 2009). La réserve cérébrale représente plutôt du « *capital neurobiologique* [traduction libre] » (Stern et al., 2018). Ce concept fait référence concrètement aux caractéristiques structurelles du cerveau, incluant la taille de celui-ci et le nombre de synapses et de neurones, qui permettent également de mieux faire face aux dommages cérébraux avant l'émergence de changements cliniques ou cognitifs (Stern, 2009).

Certains aspects de l'expérience et du mode de vie confèrent cette sensibilité différentielle aux changements cérébraux liés à l'âge et à la pathologie. Cette capacité du cerveau à compenser des dommages cérébraux dépendrait autant de capacités innées que d'expériences vécues. Entre autres, les capacités intellectuelles, la scolarité, la profession ainsi que les activités de loisir sont reconnues comme d'importants facteurs de réserve (Stern et al., 2018). Les activités cognitivement stimulantes (p. ex. lire, suivre des cours de formation continue, faire des mots croisés, apprendre une nouvelle langue, etc.) contribuent à accroître la RC par le biais de l'effort cognitif et de mise en action du cerveau qu'elles requièrent afin de les réaliser (Opdebeeck, Martyr, & Clare, 2016). En conséquence, un haut niveau de scolarité, la complexité des activités professionnelles, la qualité du réseau social et la pratique fréquente d'activités de loisirs cognitivement stimulantes et d'activités sportives (Fabrigoule et al., 1995; Stern, 2009; Stern et al., 1994) exerceraient des effets neuroprotecteurs susceptibles de réduire la survenue d'un déclin cognitif et d'en ralentir la progression. En revanche, toute activité qui repose davantage sur un processus de traitement automatique (p. ex. regarder la télévision) ne contribuerait pas à la RC. En somme, la RC offre un cadre conceptuel qui permet d'étudier l'effet de la pratique antérieure et actuelle d'activités cognitivement stimulantes sur la capacité du cerveau à s'adapter à diverses atteintes menaçant son intégrité et son fonctionnement.

La RC ne peut être directement observée et mesurée compte tenu du fait qu'elle représente un construit théorique. Il existe donc différentes façons d'en dégager indirectement une mesure. La méthode la plus souvent utilisée consiste à déterminer des variables *proxys* qui représentent des expériences de vie reconnues comme ayant des effets bénéfiques sur la santé cognitive (Pettigrew & Soldan, 2019). Les proxys de RC regroupent donc le niveau de scolarité atteint ou le nombre d'années de scolarité, le type de profession exercée, le quotient intellectuel (QI) prémorbide, le nombre et la fréquence d'activités cognitivement stimulantes pratiquées au courant de la vie (dans tout contexte, p. ex. loisirs, bénévolat, etc.), l'activité physique et l'engagement social (Stern, 2017). Il existe ainsi plusieurs façons d'obtenir une mesure de RC. Étant donné que la RC est un concept dynamique qui se construit à travers les expériences d'apprentissage et d'enrichissement cognitif au cours d'une vie, l'accumulation d'informations sur ces expériences donnerait une image plus complète de la RC d'une personne contrairement à l'utilisation d'une seule mesure de proxy (Tucker & Stern, 2011).

### **1.6.2 Rôle de la RC dans le vieillissement normal**

La RC permet de maintenir un niveau de fonctionnement cognitif plus efficient face aux effets du vieillissement normal. Plusieurs études longitudinales, mais pas toutes (Salhouse, Berish, & Miles, 2002; Sturman, Cheramie, & Cashen, 2005), supportent cette relation entre l'activité cognitive au cours de la vie et l'atténuation des changements cognitifs liés à l'âge (Bielak, 2010; Opdebeeck et al., 2016; Stern, 2009). À titre d'exemple, une plus grande participation dans des activités de loisirs cognitivement stimulantes prédit de meilleures performances en mémoire. De même, des études menées auprès d'individus neurologiquement intacts ont également révélé que l'éducation, la profession et les activités de loisirs stimulantes mentalement étaient associées à un déclin cognitif plus lent (Olaya Guzmán, Bobak, Haro Abad, & Demakakos, 2017; Then et al., 2015; Wilson et al., 2003).

### **1.6.3 Rôle de la RC dans la MA**

La RC permet également jusqu'à un certain point de retarder les manifestations cliniques en présence d'atteintes anatomopathologiques découlant de l'installation d'une maladie neurodégénérative et d'en compenser les effets lors de son évolution (Stern, 2012). En effet, le



fait d'avoir une RC élevée serait susceptible de retarder de manière significative l'apparition des signes cliniques associés à la MA (Pettigrew & Soldan, 2019; Pettigrew et al., 2017; Stern et al., 1994). De plus, certains sujets âgés sans trouble cognitif avéré de leur vivant présentaient, à l'autopsie, les caractéristiques histopathologiques typiques de la MA en quantité suffisante pour répondre aux critères diagnostiques neuropathologiques de la maladie (Katzman et al., 1989). D'autre part, les études épidémiologiques démontrent une réduction significative de l'incidence des troubles cognitifs (TCL ou démence) chez les personnes ayant un haut niveau de scolarité (Roe et al., 2011; Stern et al., 1994), occupant un emploi cognitivement exigeant (Andel et al., 2005; Stern et al., 1994), et pratiquant diverses activités de loisirs stimulantes sur le plan cognitif (Valenzuela & Sachdev, 2006; Verghese et al., 2003; Wilson et al., 2002). Enfin, le constat d'une charge amyloïde significativement plus importante chez des patients atteints de la MA ayant un haut niveau de scolarité par rapport à ceux ayant un plus faible niveau de scolarité témoignant aussi d'une susceptibilité réduite à la détérioration cognitive en présence de l'avancée des changements anatomopathologiques dans le cerveau (Kemppainen et al., 2008). En effet, la pathologie cérébrale serait beaucoup plus avancée chez ces individus plus scolarisés. Globalement, ces résultats illustrent le rôle modulateur que peuvent avoir différents marqueurs de RC, en altérant l'effet de la pathologie sur la cognition.

#### **1.6.4 Lien entre la RC, la cognition et la charge amyloïde**

Il semble dorénavant primordial d'inclure des mesures de RC au sein d'études explorant le lien entre la charge amyloïde et la cognition, étant donné le rôle potentiel de la RC comme médiateur de la relation entre la cognition et la pathologie associée à la MA. Ceci pourrait permettre d'expliquer une partie de la variabilité interindividuelle dans le vieillissement normal, en plus des résultats divergents quant à la relation entre la charge amyloïde et la cognition chez les personnes âgées cognitivement normales. Il est possible que l'absence d'association significative entre un déclin de la cognition et une charge amyloïde élevée puisse s'expliquer par le fait que des mesures de RC n'aient pas été considérées. En effet, l'impact potentiellement néfaste de l'accumulation anormale de l'amyloïde sur la cognition pourrait être compensé chez les groupes des personnes âgées cognitivement normales possédant une haute RC.

Alors que certaines études récentes suggèrent que la RC pourrait offrir une protection au niveau cognitif contre les dépôts élevés d'amyloïde dans le contexte du vieillissement normal (Duff et al., 2013; Rentz et al., 2010; Roe, Mintun, et al., 2008), d'autres ne rapportent aucun effet d'interaction entre la cognition, la charge amyloïde et la RC (Malek-Ahmadi et al., 2017; Pike et al., 2007). Le principal proxy de RC étudié dans le contexte de cette question de recherche est la scolarité, ce qui reflète d'ailleurs sa prépondérance comme mesure de réserve dans la littérature (Pettigrew & Soldan, 2019). Étroitement liées à ce dernier facteur de réserve, des mesures d'habiletés verbales ont également été examinées par le biais de tâches de vocabulaire (Malek-Ahmadi et al., 2017) et de lecture (le WRAT-4 (Duff et al., 2013) et l'American National Adult Reading Test (AMNART) (Rentz et al., 2010; Rentz et al., 2017)). En revanche, il n'y a, à ce jour, pas d'étude ayant examiné si les activités de loisirs et la profession modulent la relation entre la charge amyloïde et la cognition dans le vieillissement normal, et ce, malgré le fait que ces dernières soient documentées comme des marqueurs importants de RC (Stern et al., 2018; Valenzuela & Sachdev, 2006). En outre, étant donné que la RC reflète une combinaison d'expériences de vie stimulantes mentalement, il a été suggéré qu'une mesure composite permettrait d'évaluer de manière plus appropriée et plus complète le concept de réserve (Foubert-Samier et al., 2012; Opdebeeck et al., 2016; Ward, Summers, Saunders, & Vickers, 2015).

Globalement, des résultats discordants ont été rapportés entre les différents proxys, mais également pour un même proxy de RC quant à leur effet protecteur sur la MÉ et autres domaines cognitifs. Plus précisément, alors qu'une étude post-mortem rapporte qu'un haut niveau de scolarité serait protecteur contre les effets néfastes des dépôts amyloïdes au niveau des performances mnésiques chez une population de personnes âgées non démentes (Bennett et al., 2003), les résultats d'autres études ne suggèrent pas un tel effet modérateur de la scolarité relativement à la MÉ (Bennett, Schneider, Wilson, Bienias, & Arnold, 2005; Malek-Ahmadi et al., 2017; Pike et al., 2007; Roe, Mintun, et al., 2008). Cependant, un plus haut niveau de scolarité permettrait de compenser les effets de la pathologie amyloïde relativement aux capacités d'abstraction verbale ainsi que des mesures globales de cognition (Bennett et al., 2005; Roe, Mintun, et al., 2008). Par ailleurs, si les résultats à l'égard de la scolarité semblent plus mitigés, l'effet de mesures de vocabulaire et d'habiletés verbales employées comme proxy de RC semble

plus robuste. En effet, la totalité des études recensées rapportent que la relation entre la charge amyloïde et diverses mesures de cognition (MÉ, fonctions exécutives, mesure globale) était influencée par la performance à un sous-test de vocabulaire de l'Extended Range Vocabulary Test (ERVT) ou de lecture (p. ex. WRAT-4 et AMNART), témoignant d'un effet protecteur d'habiletés verbales mieux développées (Duff et al., 2013; Malek-Ahmadi et al., 2017; Rentz et al., 2010).

Notons que plusieurs facteurs peuvent représenter des limites, ou du moins expliquer certaines divergences dans les résultats obtenus relativement au rôle modérateur de la RC. Le niveau souvent élevé de scolarité des participants dans les études (en moyenne au minimum 15 années de scolarité) (Malek-Ahmadi et al., 2017; Roe, Mintun, et al., 2008) fait en sorte qu'on retrouve peu de variance quant à la variable de réserve et que son effet modérateur puisse ainsi passer inaperçu. D'autre part, un manque de puissance statistique peut aussi être à l'origine de différentes conclusions retrouvées dans la littérature. Les analyses catégorielles (qui dichotomisent les participants en PIB+ ou PIB-), comparativement aux analyses sur des variables continues, pourraient ne pas permettre de détecter des différences subtiles entre les groupes. Enfin, le fait que les participants recrutés dans la majorité des études ne présentent pas une grande variabilité dans leurs caractéristiques démographiques et de proxys de RC constitue actuellement une limite de cette littérature (Mungas et al., 2018).

En somme, la nature de la relation entre la charge amyloïde, la cognition et la RC dans le cadre du vieillissement normal et pathologique demeure à ce jour un important intérêt de recherche. La RC est essentielle à considérer dans le contexte de la prévention de la maladie, en identifiant et en promouvant des facteurs qui favorisent une résilience cognitive (Resnick & Sojkova, 2011).

## **1.7 Objectif et hypothèses de recherche**

L'objectif principal de cette thèse est de mieux caractériser l'association entre la charge amyloïde et la mémoire dans le vieillissement normal, ainsi que d'examiner l'effet que peut avoir la RC sur cette relation. Cette thèse permettra d'acquérir une meilleure compréhension de la relation entre la charge amyloïde, les performances en MÉ et différents proxys de RC, soit la

scolarité, la profession, le niveau de vocabulaire ainsi que les activités liées au style de vie, et ce, dans le contexte du vieillissement normal.

Plus spécifiquement, le premier objectif de la première étude (article 1) est de déterminer si les performances en MÉ de personnes âgées cognitivement normales sont significativement associées à la charge amyloïde, laquelle étant quantifiée par le biais de l'imagerie TEP-PIB. Le deuxième objectif de cette étude est de déterminer si la scolarité, tel que déterminée par le nombre d'années d'études complétées ainsi que le plus haut niveau de scolarité atteint, peut modérer l'effet de la charge amyloïde sur les performances en MÉ, et ainsi exercer un rôle protecteur contre les effets néfastes de cette pathologie Alzheimer. Nous vérifierons d'abord l'hypothèse selon laquelle les performances aux tâches de MÉ sont associées significativement et négativement à la charge amyloïde chez des participants âgés cognitivement normaux. Par ailleurs, en concordance avec des études ayant démontré un effet protecteur de l'éducation sur la cognition chez des individus asymptomatiques ou en phase symptomatique prédéméntielle, nous faisons l'hypothèse d'une association entre MÉ et charge amyloïde significativement plus faible chez les participants ayant complété un plus haut niveau de scolarité que ceux ayant un plus faible niveau de scolarité. L'étude de l'effet protecteur de la scolarité est approfondie par le biais de deux types d'analyses distinctes afin de mieux en comprendre son impact sur la relation entre la charge amyloïde et la MÉ.

La deuxième étude (article 2) a pour objectif d'étudier le rôle d'autres facteurs potentiels de protection qui pourraient moduler la relation entre la charge amyloïde et la MÉ chez des personnes âgées cognitivement normales. Ainsi, l'article 2 permet de déterminer l'impact relatif d'autres proxys de RC reconnus comme pouvant compenser les changements liés à l'âge et modifier les manifestations cliniques associées à des processus neuropathologiques de la MA. Dans cette deuxième étude, nous examinerons le rôle de la profession, des activités de loisir cognitivement stimulantes, ainsi que du vocabulaire comme facteurs de protection pouvant modifier la relation entre la charge amyloïde et la MÉ dans le vieillissement normal. Nous faisons l'hypothèse que ces différents facteurs de RC, ainsi que des indices composites combinant ces facteurs, modéreront l'impact de la charge amyloïde sur les performances en MÉ, témoignant ainsi d'un effet protecteur de ces différents éléments de RC sur la cognition des personnes âgées.

## **CHAPITRE II – ARTICLE 1**

## 2.1 Education as a moderator of the relationship between episodic memory and amyloid load in normal aging

Maude Joannette<sup>1,2</sup>, Christian Bocti<sup>3,4</sup>, Pénélope Sévigny-Dupont<sup>1,2</sup>, Marie Maxime Lavallée<sup>1,2</sup>, Jim Nikelski<sup>5</sup>, Guillaume T. Vallet<sup>6</sup>, Howard Chertkow<sup>5,7</sup> et Sven Joubert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup> Service de neurologie, Département de médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>4</sup> Research Center on Aging and Memory Clinic, CIUSSS Estrie-CHUS, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>5</sup> Lady Davis Institute for Medical Research, McGill University

<sup>6</sup> Université Clermont Auvergne, Laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive (CNRS, UMR6024)

<sup>7</sup> Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University

Article publié dans *The Journals of Gerontology: Series A* (2019) doi:10.1093/gerona/glz235

## Abstract

The current study explored whether education, a proxy of cognitive reserve, modifies the association between episodic memory (EM) performance and beta-amyloid load (A $\beta$ ), a biomarker of Alzheimer's disease, in a cohort of cognitively normal older adults. One hundred and four participants (mean age 73.3 years) evenly spread out in three bands of education were recruited. Participants underwent neuropsychological assessment, structural MRI as well as PET imaging to quantify A $\beta$  load. Moderation analyses and the Johnson–Neyman technique were carried out to examine the interaction of education with A $\beta$  load to predict EM performance. Linear regressions were then performed within each group of education to better illustrate the interaction effect (all analyses were controlled for age and sex). The interaction between education and A $\beta$  load was significant ( $p < .05$ ) for years of education, reaching a cutoff point of 13.5 years, above which the relationship between A $\beta$  load and EM was no longer significant. Similarly, significant associations were found between A $\beta$  and EM among participants with secondary ( $p < .01$ ) and preuniversity education ( $p < .01$ ), but not with a university degree ( $p = .253$ ). EM performance is associated with A $\beta$  load in cognitively normal older individuals, and this relationship is moderated by educational attainment.

**Keywords:** Biomarkers, Brain aging, Cognition, Cognitive reserve

## INTRODUCTION

The current state of the literature tends to demonstrate a subtle but significant impact of amyloid load ( $A\beta$ ), one of the main Alzheimer's disease (AD) changes, on neuropsychological performances of older adults in a period of life where cognition is still clinically normal (Duke Han, Nguyen, Stricker, & Nation, 2017; Dupont et al., 2019). More specifically, a greater effect of  $A\beta$  is found in regard to episodic memory (EM) (Hedden, Oh, Younger, & Patel, 2013). AD is also characterized by a large and progressive deficit in verbal learning, which remains predominant throughout the disease course (Hodges, 2006). EM decline is recognized as one of the first clinical signs of AD and thus the best cognitive predictor of future conversion to the disease (Grober et al., 2008; Small, Fratiglioni, Viitanen, Winblad, & Bäckman, 2000).

$A\beta$  begins to accumulate before the first clinical signs of AD and is associated with an increased risk for future cognitive decline (Jansen et al., 2015; Vos et al., 2013). Although some older individuals have a significant amount of  $A\beta$  pathology, their cognitive performances are still within normal limits (Ince, 2001). The concept of cognitive reserve (CR) has thereby been proposed to account for the discrepancy between the level of brain pathologies, such as  $A\beta$  load, and expected clinical manifestations generally associated with it (Stern, 2012). Education is one of the most studied proxies of CR and has been widely recognized as a moderator of cognitive changes associated with an underlying pathology, such as AD (Opdebeeck, Martyr, & Clare, 2016; Stern, 2009). Indeed, this capacity to withstand brain damage is largely studied in cases of patients with AD to account for the fact that at equal level of cognitive performance, higher-educated patients present more aggregation of  $A\beta$  than less-educated patients (Kemppainen et al., 2008). CR, as measured by level of education, is also known to moderate cognitive changes observed in normal aging (Stern, 2012; Tucker & Stern, 2011). Older adults who benefits from a higher education tend to show a slower rate of cognitive decline over time compare to those with lower level of education (Albert et al., 1995).

Nevertheless, whether educational attainment may help withstand the effect of  $A\beta$  deposition on cognitive functioning among cognitively intact older adults is still unclear, more specifically regarding EM. For instance, in postmortem studies, EM performance was reported to



be associated to the count of neuritic plaques in nondemented older participants, but this association was found to be weaker in higher-educated than in lower-educated individuals (Bennett et al., 2003). In contrast, in vivo studies showed that education interacted with A $\beta$  to predict global cognitive functioning (Roe, Mintun, et al., 2008) but not EM (Malek-Ahmadi et al., 2017; Pike et al., 2011; Roe, Mintun, et al., 2008). However, these previous studies were conducted, for the most part, with highly educated older individuals. This more restrictive sample regarding educational level of the general population may have masked the potential moderating effect of this latter proxy of CR. The nature of the relationship between EM, A $\beta$  load and education in normal aging remains a question of great interest since this cognitive function seems particularly vulnerable to A $\beta$  accumulation (Dupont et al., 2019; Hedden et al., 2013).

The present study takes place in the ongoing efforts to better characterize the preclinical phase of AD by examining potential reserve factors, such as educational attainment, that may contribute to differential neuropsychological performances associated with the underlying A $\beta$  changes. Thus, the aim of the study was to determine whether education, a surrogate of CR, can moderate the effect of A $\beta$ , as measured using in vivo PET imaging with 11C-Pittsburgh Compound B (PiB) (Klunk et al., 2004), on EM in normal aging. Furthermore, this question was investigated through the recruitment of an equivalent number of participants in three bands of education. Our main hypothesis was that the association between A $\beta$  load and EM would be weaker among cognitively intact older individuals with higher education compared to their peers with lower education.

## **Methods**

### **Participants**

In this cross-sectional study, 104 cognitively normal older individuals (aged 65 and older; mean age 73.3 years), without significant memory complaints nor significant cognitive impairment, that is, mild cognitive impairment (MCI) or dementia, were recruited in this study. Exclusion criteria included a history of neurological and/or traumatic brain injury, psychiatric disorders including untreated past or current severe depression and anxiety, untreated illnesses

that may cause cognitive impairment (eg, diabetes, metabolic or endocrine condition, etc.), alcohol or drug abuse during life, anesthesia in the last 6 months and uncorrected visual or hearing problems. Participants were recruited from a pool of participants at the Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM) and through advertising. Cognitive testing and MRI imaging were performed at the CRIUGM and PET imaging at the Montreal Neurological Institute (MNI). This study protocol was reviewed and approved by local research ethic boards. All participants provided written informed consent prior to their participation in the study.

### **Neuropsychological Tests**

The following screening procedure allowed to confirm the absence of significant memory complaints as well as cognitive impairment (MCI or dementia). The Conversations and Movies/Books subtests of the Self-Evaluation Questionnaire (Van der Linden, Wyns, Coyette, Von Frankell, & Seron, 1989), which are associated with objective memory deficits in MCI (Clement, Belleville, & Gauthier, 2008), were administered (inclusion score > -2 SD). A visual recognition memory test (DMS-48, 2 minutes delay (Barbeau et al., 2004)) and a verbal memory test (Logical Memory (Tulsky, Chiaravalloti, Palmer, & Chelune, 2003)) were used to screen for objective memory deficits (inclusion score > -1.5 SD on at least one of these tests). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) was also administered to all participants, in which a score of >23/30 is considered as an inclusion criterion (Carson, Leach, & Murphy, 2018). To exclude significant depressive symptomatology, participants had to score <11/30 on the Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage, 1988).

A large body of evidence shows that delayed recall scores in EM tests are among the earliest cognitive changes observed in preclinical AD and are predictive of future conversion to AD (Small et al., 2000). Thus, delayed recall scores were used to compute an EM measure. To ensure internal validity of our EM composite score, we performed a correlational matrix between our measures of delayed recall. This analysis allowed to determine which of these measures best intercorrelated. Delayed recalls of the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Schmidt, 1996)

and Logical Memory (Tulsky et al., 2003) were selected based on a medium effect size correlation of  $r = .31$  ( $p < .001$ ) (Cohen, 1988). The EM composite score was then computed by converting raw scores into z-scores based on the mean and standard deviations of the whole sample and averaging the z-scores of those two memory tests. The RAVLT was initially chosen over other word-list learning tests because it is free of a semantic learning context (ie, semantic categories). Indeed, the latter often results in ceiling effects in more educated individuals (Drolet et al., 2014). Similarly, the sensitivity of the Logical Memory test shows a high level of accuracy in discriminating between cognitively healthy older individuals and those with very mild AD (Storandt & Hill, 1989).

In addition, all participants underwent neuropsychological testing assessing a range of cognitive functions including processing speed, attention, working memory, executive functions, language/semantics and visuospatial abilities. Global intellectual ability (IQ) was also assessed as part of the cognitive assessment (Wechsler, 2014).

### **Measure of CR**

Educational achievement was selected as a proxy of CR. Participants were evenly distributed into three groups based on their level of education: secondary school, CEGEP or its equivalent (a preuniversity program in Quebec) and university, each level leading to a specific diploma in Quebec educational system. Participants with secondary school education had between 9 and 11 years of education, participants with preuniversity education had between 12 and 13 years of education, whereas participants with a university background had more than 13 years of education. Participants had to have a minimal number of 9 years of education, in order to exclude potential confounding factors such as a history of neurodevelopmental disorder. There was no maximum number of years of education. In each group, however, a diploma did not necessarily have to be obtained for participants to be included. In addition to classifying participants into three bands of education, the number of years of formal education was also considered and examined as a continuous variable. The level of educational attainment and number of years of education were obtained via self-reported information.

## **PiB-PET Imaging**

All Positron Emission Tomography (PET) imaging occurred, on average, 85.12 days (SD = 73.26) following neuropsychological assessment. PET data were acquired with an ECAT HR+ scanner (Siemens/CTI) in 3D imaging mode at the McConnell Brain Imaging Center of the MNI. The scanning session began 50 minutes prior to start of the actual scan during which time the PiB bolus was injected. After 50 minutes, during which time the participant rested comfortably, the participant was positioned in the scanner, and data acquisition was started, resulting in the acquisition of seven frames: 6 × 300 seconds, and 1 × 600 seconds. Each frame was comprised of 63 axial slices with an in-plane resolution of 2.06 × 2.06 mm. Total time required for the entire scanning session was 90 minutes. PET data were reconstructed using filtered back projection and were corrected for photon attenuation, scattering and radioactive decay. The standardized uptake value ratio (SUVR) was computed to quantitatively characterize the binding of the radioactive tracer PiB to amyloid during PET scanning. This ratio provides a quantifiable measure of A $\beta$  accumulation in each participant's brain, which was used as a continuous variable in all subsequent statistical analyses. The SUVR was determined by normalizing the radioactivity concentration of the whole cortex using average gray matter of the cerebellum as the reference tissue, since this region is known to be unaffected by A $\beta$  deposition (Klunk et al., 2004).

## **Structural MRI Imaging**

The MR images were acquired at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) located at the CRIUGM on a 3T Trio Siemens Magnetic Resonance Imaging (MRI). High resolution anatomical images included T1-weighted magnetization and were obtained using an optimized MPRAGE protocol (TR = 2.3 seconds, TE = 2.94 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 × 240, voxel 1 × 1 × 1.2 mm) using an eight-channel coil. This optimized MPRAGE protocol allowed the coregistration of PET to the MR image for each participant. The total acquisition time was approximately 30 minutes.

## Statistical Analysis

One-tailed bivariate correlations were performed to examine associations between age on the one hand, and A $\beta$  load and EM performance on the other hand. Education and its associations with A $\beta$  load, EM performance and IQ were also explored. Similarly, a one-tailed bivariate correlation was carried out to verify the association between years of education and IQ. As for EM and education, a one-tailed partial correlation (controlled for age) was conducted. A partial correlation while controlling for age was used in order to assess the relationship between A $\beta$  load and number of years of education. In fact, there are conflicting findings in the literature regarding the association between education and A $\beta$  load. While some studies did not find a significant relationship between education and A $\beta$  deposition (Bennett et al., 2003; Brayne et al., 2010; Dorene M Rentz et al., 2017), others have reported that greater cognitive engagement based on lifestyle factors, such as a higher level of education, is associated with a reduced level of A $\beta$  load (Eider M Arenaza-Urquijo et al., 2017; Landau et al., 2012).

A stepwise multiple regression was performed to examine the independent associations of age, sex and A $\beta$  with EM composite score. This descriptive model was used to better understand the relationship between these variables and determine which one is most strongly associated with EM performance.

Then, we performed a moderation analysis in which an interaction term was included (education  $\times$  A $\beta$  load) to assess whether A $\beta$  load interacts differently with EM as a function of years of education. EM performance was introduced in the model as the dependent variable, A $\beta$  load as the independent variable and the moderator was the number of years of education. Age and sex were included in the statistical model as covariates. This analysis allowed us to assess the effect of education when considered as a continuous variable (ie, number of years of education) and was performed using Model 1 in PROCESS macro 3.1 for SPSS (2016). The Johnson–Neyman technique (Hayes, 2016) was then applied in order to determine the regions of significance. This latter analysis identifies the values of the moderator (ie, number of years of education) for which the effect of A $\beta$  load on EM transitions between being nonsignificant to statistically significant by

probing the relationship between these two variables for all the possible values of the education variable.

In addition, in order to examine whether the moderation effect is solely due to education, IQ was added as a covariate in the moderation model. In a secondary set of analysis, we explored whether IQ could also moderate the relationship between performance in EM and A $\beta$  load. Moderation analysis was carried out here as well with age and sex added to the model as covariates.

Then, to better illustrate the interaction effect, multiple regression analyses (stepwise) were performed for each group of education with age, sex and A $\beta$  load included in the models to determine which had an impact on EM performance. This analysis permitted the visualization of the relationship between A $\beta$  load and EM performance as a function of educational attainment.

Effect sizes were computed for each main analysis using SPSS 25. For all tests,  $p < .05$  was considered significant. Assumption criteria were met for all analysis performed in this study.

## **Results**

### **Participants Characteristics**

A total of 104 cognitively normal older adults composed the whole sample of this study. Clinical and demographic characteristics are presented in Table 1. A $\beta$  load was found to be positively correlated with age ( $r = .388, p < .001$ ) within the entire group, indicating higher A $\beta$  deposition at older ages, which is consistent with literature. Unsurprisingly, age was negatively correlated to EM performance ( $r = -.223, p < .05$ ). As for the relation between education and IQ, a significant correlation was found ( $r = .440, p < .001$ ). No association was found between years of education and EM performance ( $p = .118$ ) which is a surprising result since higher education is generally associated with better memory performance (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). The association between education and A $\beta$  load was also examined and the analysis revealed a marginal and negative correlation between years of education and A $\beta$  load in our sample ( $r = -.186, p = .059$ ).

### **Association Between EM and A $\beta$ Load**

EM performance was found to be associated solely with A $\beta$  load, and not age or sex. The analysis revealed a significant regression equation ( $F(1, 102) = 20.51, p < .001, R^2 = .167$ ). This result indicates that age and sex are not associated with EM performance when A $\beta$  load is taken into account.

### **Effect of the Number of Years of Education on the Association of EM and A $\beta$ Load**

There was an interaction between the number of years of education and A $\beta$  load to predict EM performance indicating the presence of a moderation effect;  $F(1, 98) = 4.3995, p < .05, R^2 = .0344$  (Figure 1). More specifically, with each additional year of education, the effect of A $\beta$  load on EM changed by .469 units. This result suggests that the association between A $\beta$  and EM is stronger among those with lower education. This interaction was further explored in order to determine the specific threshold (years of education) above which A $\beta$  load does not influence EM anymore. Results show that the relationship between A $\beta$  load and EM ceases to be significant at 13.5 years of education and above (Figure 2). Furthermore, since IQ is related to educational attainment, we further controlled for IQ in the model. IQ did not influence the moderation effect of education on the relationship between A $\beta$  burden and EM described above. The interaction remained statistically significant when IQ was included in the model as a covariate and the effect size remained similar ( $F(1, 97) = 4.7619, p < .05, R^2 = .0340$ ). When a moderation analysis was carried out with IQ, and not education, as a moderator of the relationship between EM performance and A $\beta$  load (age and sex included as covariates), the interaction did not reach significance ( $p = .648$ ).

### **Association Between EM and A $\beta$ Load by Groups of Education**

Relationships between A $\beta$  load and EM performance as a function of educational attainment are illustrated in Figure 3. Performance in EM was significantly and uniquely associated with the level of A $\beta$  load in participants with secondary education ( $F(1, 32) = 10.59,$

$p < .01$ ,  $R^2 = .249$ ,  $\beta = -0.499$ ) and in participants with preuniversity education ( $F(1, 33) = 12.68$ ,  $p < .01$ ,  $R^2 = .278$ ,  $\beta = -0.527$ ). As for the group of participants with university education, no association was found between EM and all three variables, ie, A $\beta$  deposition, age and sex ( $p > .05$ ,  $\beta = 0.116$ ).

## Discussion

In this study, we examined the relationship between CR, EM and A $\beta$  pathology among a group of cognitively normal older adults (without SMI, MCI or dementia). We aimed to determine whether educational attainment could modify the negative association between EM performance and A $\beta$  load, which reflects an Alzheimer change in the brain. First, our results corroborate a growing body of evidence showing that A $\beta$  load has a significant deleterious impact on EM in cognitively normal older adults (Dupont et al., 2019; Hedden et al., 2013; Pike et al., 2011). This is in keeping with the fact that EM decline is the hallmark of AD (Grober et al., 2008).

Education was found to moderate the relationship between A $\beta$  load and EM performance, a result which has been found in previous postmortem studies (Bennett et al., 2003; Roe, Xiong, Miller, Cairns, & Morris, 2008). In our study, A $\beta$  load only had an impact on EM performance in cognitively intact older participants in the secondary and preuniversity groups, but not in the university group. Furthermore, the adverse effect of A $\beta$  load on EM performance was shown to become nonsignificant at or above 13.5 years of education, a value which corresponds to the transition between preuniversity programs and university. In summary, these results suggest that education has a protective effect on EM against pathophysiological mechanisms associated with amyloid load present in healthy older adults. Thus, individuals with higher educational attainment, that is, a university degree, are better able to compensate for the accumulation of A $\beta$  deposition by maintaining a more stable memory performance. This is consistent with the notion of CR, which is based mainly on evidence showing that there can be a marked discrepancy between clinical symptoms and brain disease severity in patients with AD as a function of education. In other words, individuals with higher education can better compensate the effects of advancing AD brain pathology (Kemppainen et al., 2008; Stern, 2012). The current study now



extends these findings to an asymptomatic, cognitively healthy older population. It suggests that education can moderate the effect of accumulating A $\beta$  load, reflecting AD changes, even in older individuals who do not present with MCI or full-blown dementia.

Thus, the tempering effect of education on the relationship between brain A $\beta$  pathology and EM can be interpreted in terms of CR. Indeed, it can be viewed as an active process characterized by a reduced vulnerability to cognitive impairment due to the use of alternative strategies (Barulli & Stern, 2013). This capacity to cope with pathology to maintain normal cognitive performances is now described in terms of a greater resilience in face of neuropathological processes (Eider M. Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018). In other words, differences in cognitive processes, more precisely, in cognitive capacity, efficiency and flexibility, would explain this heightened ability in highly educated older individuals to withstand the adverse effects of neuropathological processes observed in AD and maintain optimal cognitive functioning. These cognitive processes are thought to be modified through life experiences (Barulli & Stern, 2013). As such, education is considered to be an early and midlife experience-based cognitive enrichment which promotes lifelong brain health (Kramer, Bherer, Colcombe, Dong, & Greenough, 2004) and is thought to enable a more efficient way of processing information (Jagust & Mormino, 2011). Consequently, education is one of the most well-documented proxies of CR and has been shown to play an important role in reducing the risk of developing AD as well as in delaying the onset of clinical symptoms (Opdebeeck et al., 2016; Stern et al., 1994). Accordingly, education is associated with greater cognitive efficiency both in normal aging and in the presence of brain pathology, such as AD pathology (Stern, 2002). Moreover, it has been shown that intellectual learning throughout life, including education and occupation, had a bigger contribution on cognitive functioning later in life, than current ongoing intellectual activity in older individuals (Vemuri et al., 2012).

Even though education is acquired, it may also rely on preexisting intrinsic characteristics, such as innate intellectual capacity. It is thus conceivable that the moderating effect of education on the relation between A $\beta$  load and EM may be explained by underlying intellectual abilities (ie, IQ). Our results, however, do not support this claim. In fact, results showed that although IQ was significantly correlated with education in our group, it did not moderate the relation between A $\beta$

load and EM performance. In addition, the moderating effect of education on the relation between A $\beta$  load and EM performance remained significant even when IQ was controlled for in the analysis. Overall, these results indicate that rather than intellectual ability, acquired experience acts as a protective factor against AD pathology in normal aging. Therefore, cognitive enrichment based on life experiences appears to be the determining factor in increasing CR within the context of normal aging.

As mentioned previously, a postmortem study did find a moderating effect of education on the association between EM and A $\beta$  deposition in nondemented individuals (Bennett et al., 2003). Other groups, however, did not find this association in normal aging (Malek-Ahmadi et al., 2017; Pike et al., 2011; Roe, Mintun, et al., 2008). In our view, this may be due to the fact that the vast majority of studies recruited highly educated participants. For instance, in the above-mentioned articles which studied the role of education on the relation between A $\beta$  deposition and EM performance, mean education was, respectively, 15.5 (2.7) years (Roe, Mintun, et al., 2008) and 18.29 (3.59) years (Malek-Ahmadi et al., 2017). As suggested by our own results, recruiting only highly educated participants may mask the relation between brain pathology and memory ability. Indeed, the relation between A $\beta$  load and EM performance was not significant in the university group while it was in the secondary and preuniversity groups. One of the strengths of our study is that we recruited an equivalent number of participants across different education bands, providing a more accurate picture of the general population. Therefore, particularly within the context of studying CR, but more generally in the context of studying the relation between brain biomarkers and cognition in cognitively intact populations, we highlight the importance of avoiding the pitfall of not recruiting only highly educated participants.

Moreover, other proxies of CR have also been found to moderate the impact of A $\beta$  load on cognition. For instance, in a group of older individuals with intact cognition, a weaker association between cognitive functioning and level of A $\beta$  load was found in participants with higher CR, measured with the estimated verbal IQ from the American National Adult Reading Test, compared to a group with lower CR (D. M. Rentz et al., 2010; Dorene M Rentz et al., 2017). Similar results have also been found using the Extended Range Vocabulary Test (ERVT) as a surrogate of CR (Malek-Ahmadi et al., 2017), in a cognitively normal older population. These

findings further support the concept of CR, whereby certain individuals are able to maintain optimal cognitive functioning despite accumulating brain pathology. These results as a whole suggest a protective effect of CR against the subtle cognitive decline associated with elevated A $\beta$  in normal aging. There are some discrepancies, however, between the above-mentioned studies which found that estimated verbal IQ had a protective effect against A $\beta$ , and our own study which found that IQ did not moderate the relationship between A $\beta$  load and memory performance. Further studies will need to investigate the relation between intellectual abilities and cognitive decline in aging.

There are some limitations which need to be pointed out in this study. First, education is a self-reported measure, and it has been suggested that in order to better operationalize this variable, the degree of literacy may represent a better surrogate of CR (Stern, 2006). Nevertheless, education remains the most widely reported surrogate of CR. Second, the group size remains relatively small compared to other studies. This is compensated by the fact that we recruited participants across a broader spectrum of educational achievement and by using more specific and sensitive neuropsychological tests. Finally, the results are cross-sectional in nature, so the current results do not have any prognostic value regarding the future risk of developing AD. However, a longitudinal follow-up will allow monitoring cognitive changes amongst older individuals with significant amyloid burden recruited in this cohort.

Future work should investigate other proxies of CR in relation to A $\beta$  deposition among older individuals with normal cognition. For instance, measures of occupational attainment, engagement in cognitively demanding activities and bilingualism are also recognized to impart CR (Craik, Bialystok, & Freedman, 2010; Stern, 2002). Investigating the tripartite relationship between A $\beta$ , cognitive function and other proxies of CR could further shed light on how these factors differ from education and how they interact to predict cognitive performance in the presence of A $\beta$  deposition. It will also be interesting to investigate more dynamic measures of CR such as engagement in cognitively demanding lifestyle activities, as opposed to education which is described as a static measure. Indeed, education is typically acquired in a fixed period of early and middle life, while dynamic measures of CR may be acquired during the course of life (Malek-Ahmadi et al., 2017). Lastly, in order to gain more insights on the reserve concept, another

interesting avenue of research would be to examine the deleterious effects of factors such as history of affective disorder, vascular burden, stress or sleep disorders on the interaction between CR and A $\beta$ .

This study as a whole provides novel evidence concerning the protective role of education against A $\beta$  deposition in cognitively normal older adults. It is critical at this stage to identify modifiable protective factors in the preclinical stage of AD, which may help reducing the risk or delaying the onset of AD. Reducing cognitive inactivity throughout life, including low educational attainment, could have significant impact on the prevalence of AD (Barnes & Yaffe, 2011). Previous research has highlighted the role of CR in autopsy studies or in patients with full-blown dementia, but the current study contributes to a new endeavor aimed at studying CR in healthy asymptomatic older individuals with AD pathology using in vivo biomarkers.

## **Funding**

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (MOP123376) and the Institute of Aging (IA0120269). S.J. was supported by a Chercheur boursier senior award from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQ-S). M.J. was supported by a doctoral award from the FRQ-S.

## **Acknowledgments**

We thank Emma Campbell, PhD candidate, for her thorough revision of this manuscript and assistance with English language. We also thank Cristina McHenry and Constant Rainville for their assistance in this project.

## **Author Contributions**

M.J., S.J., C.B., and H.C. were responsible for conception and design of the study. M.J., S.J., P.S.D., M.M.L. and G.T.V. contributed to acquisition and statistical analysis of data, and J.N., H.C., and C.B. were responsible for MRI/PET preprocessing and interpretation. M.J. and S.J. contributed to drafting the manuscript and M.J. was responsible for drafting the figures. All authors reviewed the manuscript and approved the final version of the manuscript.

## **Conflict of Interest**

M.J., P.S.D., M.M.L., J.N., G.T.V., and S.J. have no conflicts of interest to declare. C.B. discloses investments at Imeka. H.C. is supported by operating grants from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR) and the Weston Foundation. Pharmaceutical activities in the past 5 years in which he took part include Bristol Myers Squibb (adjudication board for clinical trials), Hoffmann-La Roche Limited, TauRx, and Immunocal (site investigator for trials). H.C. is also Scientific Director for the Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA), which receives partner support from a set of 15 partners including Pfizer Inc., Lilly, Sanofi, and the Alzheimer Society of Canada.

## References

- Albert, M. S., Jones, K., Savage, C. R., Berkman, L., Seeman, T., Blazer, D., & Rowe, J. W. (1995). Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol Aging, 10*(4), 578-589.
- Arenaza-Urquijo, E. M., Bejanin, A., Gonneaud, J., Wirth, M., La Joie, R., Mutlu, J., . . . Eustache, F. (2017). Association between educational attainment and amyloid deposition across the spectrum from normal cognition to dementia: neuroimaging evidence for protection and compensation. *Neurobiology of aging, 59*, 72-79.
- Arenaza-Urquijo, E. M., & Vemuri, P. (2018). Resistance vs resilience to Alzheimer disease. Clarifying terminology for preclinical studies, 10.1212/WNL.0000000000005303. doi:10.1212/wnl.0000000000005303
- Barbeau, E., Didic, M., Tramon, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., . . . Poncet, M. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology, 62*(8), 1317-1322.
- 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.
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci, 17*(10), 502-509. doi:10.1016/j.tics.2013.08.012
- Bennett, D. A., Wilson, R., Schneider, J., Evans, D., De Leon, C. M., Arnold, S., . . . Bienias, J. (2003). Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology, 60*(12), 1909-1915.
- Brayne, C., Ince, P. G., Keage, H. A., McKeith, I. G., Matthews, F. E., Polvikoski, T., & Sulkava, R. (2010). Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? EClipSE Collaborative Members. *Brain, 133*(8), 2210-2216.
- Carson, N., Leach, L., & Murphy, K. J. (2018). A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry, 33*(2), 379-388. doi:10.1002/gps.4756

- Clement, F., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*, 14(2), 222-232. doi:10.1017/S1355617708080260
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd. In: Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Craik, F. I., Bialystok, E., & Freedman, M. (2010). Delaying the onset of Alzheimer disease: Bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology*, 75(19), 1726-1729.
- Drolet, V., Vallet, G. T., Imbeault, H., Lecomte, S., Limoges, F., Joubert, S., & Rouleau, I. (2014). A comparison of the performances between healthy older adults and persons with Alzheimer's disease on the Rey auditory verbal learning test and the Test de rappel libre/rappel indicé 16 items. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 12(2), 218-226.
- Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D. A. (2017). Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. doi:10.1007/s11065-017-9345-5
- Dupont, P. S., Bocti, C., Joannette, M., Lavallée, M. M., Nikelski, J., Masse, B., . . . Joubert, S. (2019). Amyloid Burden and White Matter Hyperintensities Mediate Age-Related Cognitive Changes. In revision.
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(2), 266-278.
- Hayes, A. F. (2016). *PROCESS: a versatile computational tool for observed variable mediation, moderation, and conditional process modeling*. 2012. Acesso em, 2.
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341-1348. doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab35d

- Hodges, J. R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, 129(Pt 11), 2811-2822. doi:10.1093/brain/awl275
- Ince, P. G. (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*, 357(9251), 169-175.
- Jagust, W. J., & Mormino, E. C. (2011). Lifespan brain activity, beta-amyloid, and Alzheimer's disease. *Trends Cogn Sci*, 15(11), 520-526. doi:10.1016/j.tics.2011.09.004
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., . . . Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924-1938. doi:10.1001/jama.2015.4668
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Nagren, K., Savisto, N., Oikonen, V., . . . Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 63(1), 112-118. doi:10.1002/ana.21212
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Langstrom, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55(3), 306-319. doi:10.1002/ana.20009
- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(9), M940-M957.
- Landau, S. M., Marks, S. M., Mormino, E. C., Rabinovici, G. D., Oh, H., O'Neil, J. P., . . . Jagust, W. J. (2012). Association of lifetime cognitive engagement and low beta-amyloid deposition. *Arch Neurol*, 69(5), 623-629. doi:10.1001/archneurol.2011.2748
- Malek-Ahmadi, M., Lu, S., Chan, Y., Perez, S. E., Chen, K., & Mufson, E. J. (2017). Static and Dynamic Cognitive Reserve Proxy Measures: Interactions with Alzheimer's Disease Neuropathology and Cognition. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*, 7(6).



- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 23(1), 40-60. doi:10.1080/13825585.2015.1041450
- Pike, K. E., Ellis, K. A., Villemagne, V. L., Good, N., Chetelat, G., Ames, D., . . . Rowe, C. C. (2011). Cognition and beta-amyloid in preclinical Alzheimer's disease: data from the AIBL study. *Neuropsychologia*, 49(9), 2384-2390. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.012
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., . . . Johnson, K. A. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol*, 67(3), 353-364. doi:10.1002/ana.21904
- Rentz, D. M., Mormino, E. C., Papp, K. V., Betensky, R. A., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2017). Cognitive resilience in clinical and preclinical Alzheimer's disease: the Association of Amyloid and Tau Burden on cognitive performance. *Brain imaging and behavior*, 11(2), 383-390.
- Roe, C. M., Mintun, M. A., D'Angelo, G., Xiong, C., Grant, E. A., & Morris, J. C. (2008). Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Arch Neurol*, 65(11), 1467-1471. doi:10.1001/archneur.65.11.1467
- Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P., Cairns, N. J., & Morris, J. C. (2008). Interaction of neuritic plaques and education predicts dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 22(2), 188-193. doi:10.1097/WAD.0b013e3181610fff
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*: Western Psychological Services Los Angeles, CA.

- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., & Bäckman, L. (2000). The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: Three- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Archives of Neurology*, 57(6), 839-844. doi:10.1001/archneur.57.6.839
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(3), 448-460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(2), 112-117. doi:10.1097/01.wad.0000213815.20177.19
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 11(11), 1006-1012. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 271(13), 1004-1010.
- Storandt, M., & Hill, R. D. (1989). Very mild senile dementia of the Alzheimer type: II. Psychometric test performance. *Archives of Neurology*, 46(4), 383-386. doi:10.1001/archneur.1989.00520400037017
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*, 3rd ed. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res*, 8(4), 354-360.
- Tulsky, D. S., Chiaravalloti, N. D., Palmer, B. W., & Chelune, G. J. (2003). Chapter 3 - The Wechsler Memory Scale, Third Edition: A New Perspective. In *Clinical Interpretation of the WAIS-III and WMS-III* (pp. 93-139). San Diego: Academic Press.
- Van der Linden, M., Wyns, C., Coyette, F., Von Frankell, R., & Seron, X. (1989). Le Q.A.M., questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire.

Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Roberts, R. O., Lowe, V. J., . . . Jack, C. R., Jr. (2012). Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol*, 72(5), 730-738. doi:10.1002/ana.23665

Vos, S. J., Xiong, C., Visser, P. J., Jaselec, M. S., Hassenstab, J., Grant, E. A., . . . Fagan, A. M. (2013). Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*, 12(10), 957-965. doi:10.1016/S1474-4422(13)70194-7

Wechsler, D. (2014). *Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS—IV)*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.

Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 709-711.

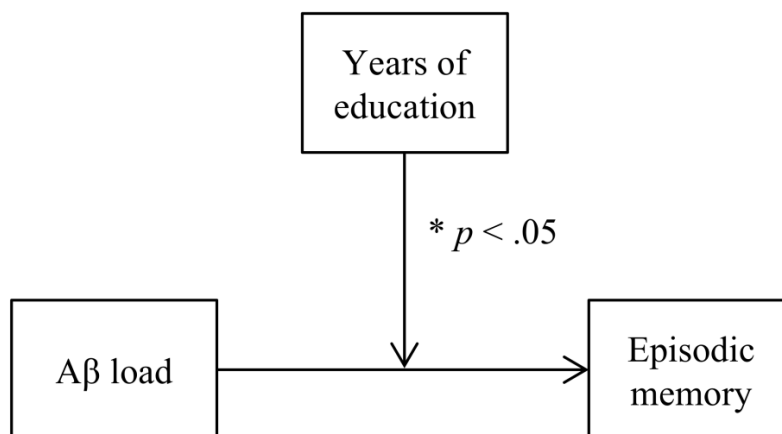
## Tables and figures

**Table 1.** Demographic characteristics and general cognitive performance of all participants

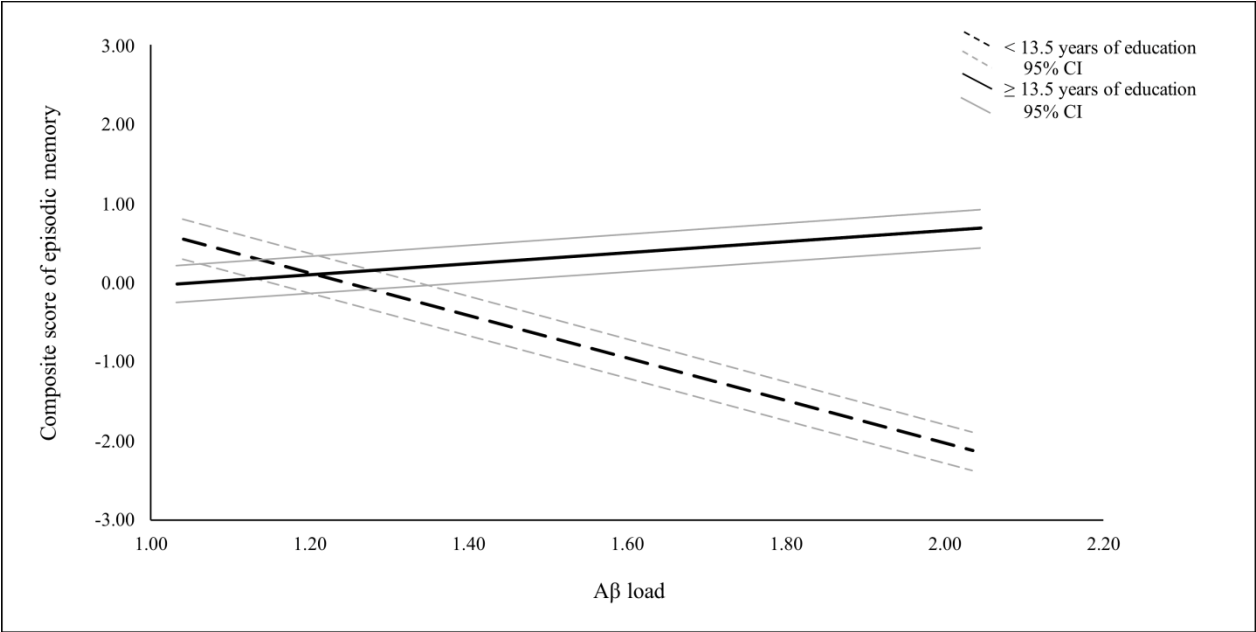
Characteristics	Range	Mean (SD)
Age (y)	65 - 93	73.30 (6.2)
Women (no.)	-	77 (74%)
Education (y)	9 - 24	13.70 (3.2)
A $\beta$ load (SUVR)	1.04 - 2.03	1.24 (0.17)
MoCA score	23 - 30	27.30 (2.0)
IQ	78 - 138	104.90 (11.9)

Note:  $N = 104$ ; A $\beta$  = beta-amyloid; SUVR = Standardized uptake value ratio; MoCA = Montreal Cognitive Assessment.

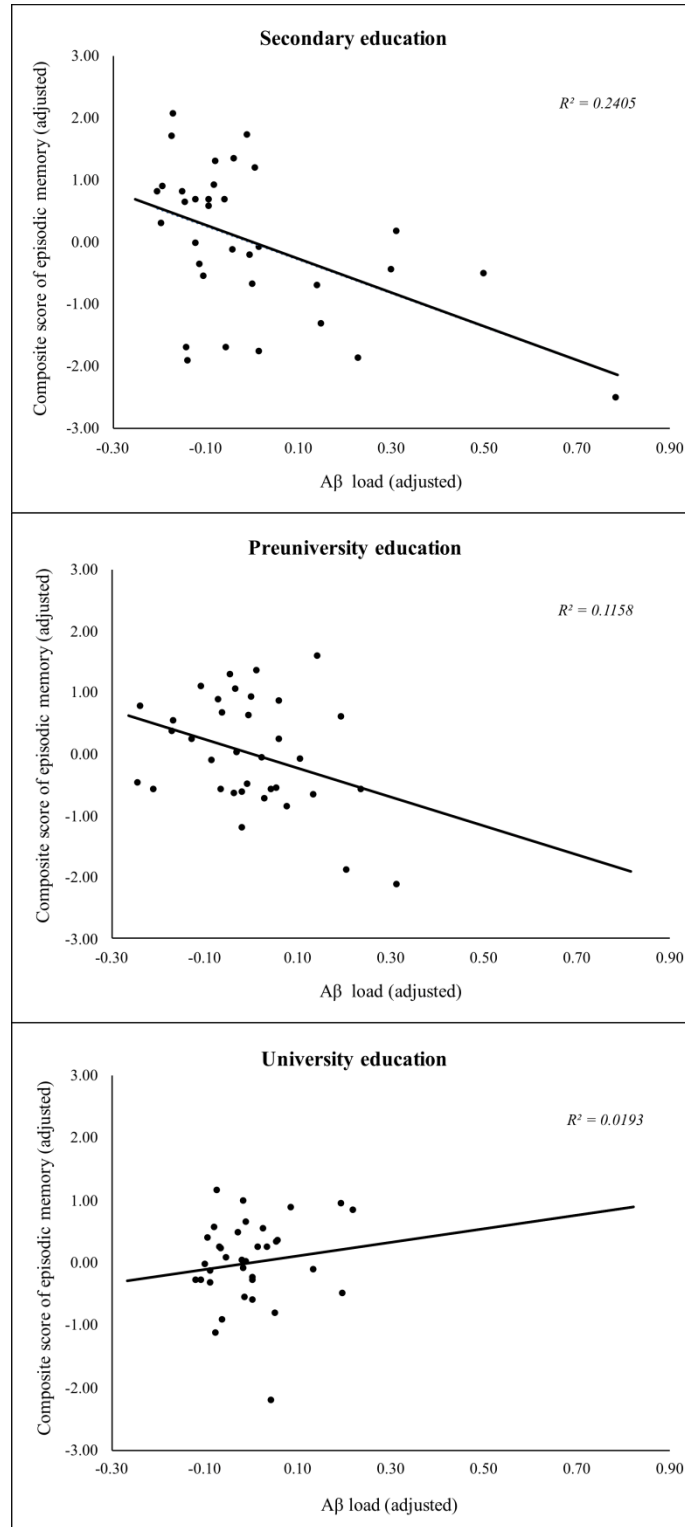
**Figure 1.** Model of a significant moderation effect of education on the relationship between A $\beta$  load and episodic memory. Illustration of the moderation model with the horizontal arrow indicating that A $\beta$  load is significantly associated with episodic memory in cognitively normal older adults ( $p < .05$ ). This association is significantly moderated by number of years of education ( $p < .05$ ) indicated by the vertical arrow.



**Figure 2.** Relationship between composite episodic memory z-scores (y-axis) and A $\beta$  load scores (x-axis) among cognitively normal older adults with < or  $\geq$  13.5 years of education.



**Figure 3.** Moderation effect of education on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$  load (x-axis). Episodic memory scores and A $\beta$  load are expressed as unstandardized residuals. Data points are thus adjusted for age and sex.



## **CHAPITRE III – ARTICLE 2**

### 3.1 Memory, amyloid load and cognitive reserve in normal aging

Maude Joannette<sup>1,2</sup>, Christian Bocti<sup>3,4</sup>, Pénélope Sévigny-Dupont<sup>1,2</sup>, Marie Maxime Lavallée<sup>1,2</sup>, Jim Nikelski<sup>5</sup>, Guillaume T. Vallet<sup>6</sup>, Howard Chertkow<sup>5,7</sup> et Sven Joubert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montréal, Québec, Canada

<sup>3</sup> Service de neurologie, Département de médecine, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>4</sup> Research Center on Aging and Memory Clinic, CIUSSS Estrie-CHUS, Sherbrooke, Québec, Canada

<sup>5</sup> Lady Davis Institute for Medical Research, McGill University

<sup>6</sup> Université Clermont Auvergne, Laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive (CNRS, UMR6024)

<sup>7</sup> Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University



## **Abstract**

Introduction: Cognitive reserve (CR) accounts for differential susceptibility in cognitive decline associated with aging or brain pathologies. The aim of this study was to determine if several proxies of CR helped to cope with the effect of amyloid load ( $A\beta$ ), an Alzheimer's disease (AD) biomarker, on episodic memory performance in healthy older adults.

Methods: A cohort of 104 cognitively normal older adults underwent a neuropsychological assessment, MRI and PiB-PET imaging. This study examined whether occupational status, level of vocabulary and engagement in cognitively stimulating lifestyle activities, as well as different composite indexes of CR, modified the association between episodic memory and  $A\beta$  load.

Results: Taken individually, only the interaction term for occupational status was significant. Two composite indexes of CR interacted with  $A\beta$  to predict memory performance, but the combination of education and occupation yielded the largest effect size.

Conclusions: Higher occupational status provides a significant benefit against the impact of  $A\beta$  deposition on episodic memory in cognitively normal older adults. Results also indicate that computing a composite index may be useful in measuring CR. More specifically, an index combining education and occupation was most sensitive in measuring CR.

**Keywords:** Cognitive reserve, education, occupation, lifestyle activities, vocabulary,  $A\beta$  load, memory, normal aging

## INTRODUCTION

The pathophysiological process of Alzheimer's disease (AD) is thought to begin in an asymptomatic phase, until two to three decades before clinical symptoms or a diagnosis of dementia can be made (Jansen et al., 2015). To date, abnormal accumulation and aggregation of cerebral amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) is generally considered to be the earliest recognizable pathological event in the cascade towards AD (Jack et al., 2010). Recent research has thus postulated that this stage of amyloid deposition could correspond to a preclinical phase of the disease (Sperling et al., 2011). More efforts are now directed towards a better comprehension of this phase, where individuals are still clinically unimpaired but during which pathologic changes can be observed (Sperling et al., 2011). Subtle yet significant differences in cognitive performance have been found among cognitively normal (CN) older adults with high A $\beta$  load compared to individuals with lower A $\beta$  load (Duke Han et al., 2017), indicating better cognition in the latter group. As such, episodic memory (EM) has been shown to be particularly sensitive to A $\beta$  burden in this population (Duke Han et al., 2017; P. S. Dupont et al., 2020; Hedden et al., 2013).

Furthermore, there are important interindividual differences in cognitive function associated with AD pathophysiology (Jack et al., 2013). There is increasing evidence that this variability can be explained at least in part by cognitive reserve (CR). CR refers to more adaptable cognitive processes which allow to better cope with brain aging, pathology or other kind of neurological insult, reflecting interindividual differences in functional resources (as opposed to physiological characteristics of the brain) (Stern et al., 2018). This reduced susceptibility to impairment is thought to rely on the use of pre-existing cognitive processes or on compensatory processes or networks (Stern, 2006). Primarily studied in the context of dementia, the concept of CR has emerged to explain the observation that there can be a marked discordance between the level of brain damage and its expected clinical features. As a result, in the face of more advanced brain pathology, individuals with a higher level of CR are able to maintain a similar level of cognitive performance compared to their peers with a lower level of CR (Stern, 2002). Moreover, CR can account for the fact that despite physiological signs of dementia including neuropathological features of AD, no clinical symptoms are expressed prior to death in some cases (Katzman et al., 1989).

Among several types of cognitive enrichment acquired during life that can confer resilience to neuronal networks in the presence of pathological lesions, greater education, higher occupational attainment/complexity, engagement in mentally stimulating leisure activities and higher intelligence quotient (IQ) have been identified to contribute to CR (Stern et al., 2018). Evidence from epidemiological studies have showed a decreased risk of developing dementia, such as dementia of the Alzheimer type (DAT), for persons with higher educational attainment (Roe et al., 2011; Stern et al., 1994), with a more challenging and complex occupation (Andel et al., 2005; Stern et al., 1994), and who engage in various cognitively stimulating leisure activities (Verghese et al., 2003; Wilson et al., 2002). Consequently, these types of lifestyle enrichment are also associated with a delayed symptoms onset (Amieva et al., 2014; Pettigrew et al., 2019; Pettigrew et al., 2017; Stern et al., 1994). Similarly, studies with neurologically intact individuals have also found that education, occupation and mentally stimulating leisure activities were associated with higher levels of cognition (Stern, 2009) and slower cognitive decline (Scarmeas & Stern, 2004; Wilson et al., 2003).

Considering that CR can help sustain normal cognitive functioning despite greater neurobiological adversity, it is important to consider CR in the preclinical phase of AD when clinical symptoms and functional decline are not yet apparent (Stern, 2017). However, research on CR as a mediator of the relationship between A $\beta$  pathology and cognition in normal aging remains scarce (Pettigrew & Soldan, 2019).

Most studies have focused on education as an indirect measure of CR, which is the most well documented proxy of CR (Pettigrew & Soldan, 2019), and have led to different results and conclusions. In clinicopathological studies, Bennett, Schneider, Wilson, Bienias, and Arnold (2005); D. A. Bennett et al. (2003) have shown that education significantly modified the relation of neuritic plaques, deposits of the  $\beta$ -amyloid peptide, to all of their measures of cognitive functioning, including EM. In contrast, Malek-Ahmadi et al. (2017) did not find a protective effect of education against this neuropathology on EM and executive functions. Moreover, in neuroimaging studies, education was not found to modify the relation of an amyloid PET-imaging agent, the 11C-Pittsburgh Compound B (PiB), to EM performance (Pike et al., 2011; Roe, Mintun, et al., 2008) or other cognitive functions (Pike et al., 2011). Nevertheless, an interaction effect did

reach significance between years of formal education and PIB status to predict performance on global cognitive functioning tests as well as a measure of verbal abstract reasoning in one of these studies (Roe, Mintun, et al., 2008). More recently, greater educational achievement (expressed by the number years of education) was found to moderate the relationship between global PIB uptake and performance on a composite measure of EM, suggesting a protective effect of this surrogate of CR (Joannette et al., 2019).

In studies examining the effect of CR on the association of A $\beta$  burden and cognition, CR has also been estimated through measures of vocabulary (Malek-Ahmadi et al., 2017) and reading/verbal ability skills such as measured with the WRAT-4 (Duff et al., 2013) and the American National Adult Reading Test (AMNART) (Rentz et al., 2010; D. M. Rentz et al., 2017). In fact, vocabulary acquired over a lifetime has been shown to be strongly correlated to cultural and educational attainment, and thus a good indicator of cognitive stimulation individuals have been exposed to during their lifetime (Lezak, 2012). Malek-Ahmadi et al. (2017) found a significant interaction between A $\beta$  neuropathology at autopsy and a vocabulary measure (the Extended Range Vocabulary Test - ERVT) when they examined EM performance. Also, Rentz et al. (2010) found a stronger association between A $\beta$  deposition (using PiB) and performance on a challenging memory test among CN older individuals with lower CR compared to those with higher CR. Similarly, Duff et al. (2013) found that the relationship between a 18F-flutemetamol tracer (A $\beta$  ligand) and cognition, including a score of EM performance, was influenced by the performance on a reading subtest of the WRAT-4.

In sum, more research is needed to investigate the individual effect of different proxies of CR on the relationship between A $\beta$  load and EM in normal aging. Furthermore, considering that CR may reflect a combination of mentally stimulating life experiences, a composite measure has been suggested as a more appropriate and complete estimate of the concept of reserve (Jones et al., 2011; Opdebeeck et al., 2016; Ward, Summers, Saunders, & Vickers, 2015). In a recent study, education, which is considered to be a static measure of CR (Malek-Ahmadi et al., 2017), was found to be a moderator of the relationship between amyloid load and EM performance in normal aging (Joannette et al., 2019). In the current study, we aimed at investigating if other proxies of CR, namely occupational attainment, vocabulary and lifestyle activities were protective against

A $\beta$  deposition in normal cognitive aging. These cognitively stimulating experiences allow the exploration of different type of exposures across the lifespan, such as early and midlife and continued learning over life (i.e. dynamic measures of CR (Malek-Ahmadi et al., 2017)). Since CR is thought to rely on multiple forms of cognitive enrichment throughout life, we also examined the relevance of composite indices of CR. Considering that EM is specifically vulnerable to A $\beta$  burden (P. S. Dupont et al., 2020), we examined how these different factors affected the relation between A $\beta$  load and EM performance. We hypothesized that each of our selected surrogates of CR, as well as composite indices, would moderate the impact of A $\beta$  load, using whole-brain amyloid deposition measured with PIB-PET imaging, on EM performance.

## **METHODS**

### **Participants**

Our sample was composed of 104 CN older individuals. Subjects were selected from a pool of participants at the Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (CRIUGM) and through advertisements. Age ranged from 65 to 93 years old (mean, 73.3  $\pm$  6.2 years), the sample was composed in majority of women (74%), and number of years of education ranged from 9 to 24 years (doctorate level). An equivalent number of participants was recruited across three different bands of education.

All participants underwent a neuropsychological assessment carried out over 2 separate sessions. Details regarding inclusion/exclusion criteria and neuropsychological assessment can be found elsewhere (P. S. Dupont et al., 2020; Joannette et al., 2019). To summarize, participants were healthy older individuals who did not have MCI or dementia (mean MoCA = 27.3, s.d. = 2.0). Participants were included in the study if they showed: 1) normal performance on the Montreal Cognitive Assessment (MoCA); 2) cognitive performance above 1.5 s.d. on at least one of two short screening memory tests; and 3) absence of significant depressive symptoms. None of the participants had a history of neurological condition (e.g., head trauma, seizure disorder, stroke, etc.), psychiatric illness (e.g., untreated past or current depression or anxiety disorder, etc.) or other medical issues known to affect cognition (e.g., diabetes, metabolic condition, etc.).

Exclusion criteria for this study also included history of substance abuse, major medical illnesses in the year preceding the study (e.g., cancer), a recent anesthesia and uncorrected visual or hearing problems. All participants provided informed and written consent. The research project was approved by the local research ethics committees.

### **Episodic memory composite score**

A detailed battery of neuropsychological tests was administered to all participants and took place at the CRIUGM. Cognitive functions assessed included EM, working memory, executive functions, attention, processing speed, semantic memory, language and visuospatial abilities. Relationships between those cognitive functions and biomarkers of AD such as A $\beta$  and white-matter hyperintensities were recently reported (P. S. Dupont et al., 2020). Full-scale IQ, verbal IQ and performance IQ were also assessed (Wechsler, 2014). All tests were administered by trained psychometricians and scored in a standardized manner.

EM, which is the focus of the current study, was assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) (Schmidt, 1996) and the Logical Memory (LM) subtest of the Wechsler Memory Scale – 3rd edition (Tulsky et al., 2003). Briefly, the RAVLT consists of 15 unrelated words repeated over five trials after which an interference list (15 different words) is given. The test is then completed with an immediate and long-delay recall (30 minutes), as well as a recognition trial. For the LM subtest, participants recall a story heard aloud followed by recognition and later a 30-minute delay recall. An EM composite score was computed using delayed recall raw scores (number of words/units correctly recalled), which were converted to z scores (computed from the mean and standard deviation of our sample) and averaged together to yield a global z score used in subsequent analyses. These two measures had a correlation of  $r = .31$  ( $p < .001$ ), corresponding to a medium effect size, and ensuring a good internal validity of the EM composite measure (Cohen, 1988).

## **Cognitive reserve proxy measures**

As proxies of CR, four measures were considered; educational attainment, occupation status, levels of vocabulary and engagement in various lifestyle activities, which are described in more details in the following sections.

**Occupation.** Participants were asked about their main profession occupied for most of their lives; profession title and number of years of practice were recorded. Although some individuals reported having held other jobs during their adult life, any secondary or third employment was not considered. Only the main occupation held for the longest number of years was considered. Occupational level was measured on a five-point rating scale which expressed the intellectual complexity of the occupation: unskilled manual work was scored 0 points, a skilled manual job received 1 point, a skilled non-manual job received 2 points, professional and managerial occupations which required a university degree received 3 points, and a job requiring a university degree and where complex leadership or management tasks were carried out received 4 points. This score was used as a continuous variable in the analyses. Another method was also used to classify occupation to create a trichotomous variable, based on categories of related jobs which required similar skills. The occupation variable was thus collapsed into three categories and coded numerically; 1 = manual occupations (N=26), 2 = qualified non-manual work (N=46), and 3 = qualified professional/managerial employment requiring university education (N=32).

**Vocabulary.** Vocabulary was assessed using the Vocabulary subtest (Wechsler, 2014), in which words of increasing difficulty are presented to participants who are asked to define them. Raw scores of the Vocabulary subtest were used as a continuous variable in the analyses. Tertiles were also composed from the ranking of raw scores in order to obtain three equivalent groups (categorical variable); 1 = low vocabulary scores (N=38), 2 = medium vocabulary scores (N=34), and 3 = high vocabulary scores (N=32).

**Lifestyle Activities.** Lifetime engagement in a variety of cognitively stimulating activities characterized as daily life activities (e.g., cooking, home maintenance, groceries, etc.), physical

(e.g., jogging, swimming, cycling, etc.), cognitive (e.g., writing, reading, playing games such as crosswords, puzzles and board games) or social (e.g., visiting friends or relatives, participation in committees or clubs, etc.) was assessed with an adapted French version of the Activity Lifestyle Questionnaire (Hultsch, Hertzog, Small, & Dixon, 1999). This questionnaire contains statements that collect information about the frequency and type of activities undertaken by the person during adulthood since the end of formal education. The questionnaire uses a 9-point scale to record the frequency of each activity (0 = never performed, 9 = performed daily). A global score was calculated for each participant. Like the two previous measures of CR, participation in cognitively stimulating activities was examined both as a continuous (total raw scores) and as a categorical variable (tertiles based on raw scores). Groups were as follows: 1 = low scores (N=34), 2 = medium scores (N=34), and 3 = high scores (N=34).

**Education.** The specific role of education as a proxy of CR was previously reported by our group (Joannette et al., 2019). Information regarding the number of years of education, highest level attained and whether the diploma was obtained or not were collected. In the current study, education was only considered as part of the composite indexes of CR.

**Composite indexes of cognitive reserve.** In order to determine if the combination of individual measures of CR could be useful as well as to determine if it would have a greater protective effect, composite measures of CR were also computed using the four variables (see Statistical analyses for details).

### **Amyloid assessment**

Whole-brain amyloid deposition was measured in all participants with Positron Emission Tomography (PET) using the PiB ligand at the McConnell Brain Imaging Center of the MNI. An average of 85.12 days (SD = 73.26) occurred between scanning and neuropsychological evaluation. Acquisition of images was done with an ECAT HR+ scanner (Siemens/CTI) in 3D imaging mode and started after 50 minutes following the injection of the PiB bolus. Each seven frames (6 × 300 seconds, and 1 × 600 seconds) was comprised of 63 axial slices with an in-plane resolution of 2.06 × 2.06 mm. Total time required for the entire scanning session was 90 minutes.



PET data were reconstructed using filtered back projection and were corrected for photon attenuation, scattering and radioactive decay. The standardized uptake value ratio (SUVR), which quantitatively characterizes the binding of the radioactive tracer PiB to amyloid during PET scanning, was computed for each participant in order to quantify the level of A $\beta$  accumulation in their brain. The SUVR was determined by normalizing the concentration of the cerebral cortex using the gray matter of the cerebellum as a reference, because it is known to be spared by A $\beta$  deposition (Klunk et al., 2004). Global cortical PiB retention was considered as a continuous variable in all analyses.

### **Magnetic resonance imaging**

MRI scans were collected on a 3T Trio Siemens at the Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) located at the CRIUGM. Acquisition of MR images took approximately 30 minutes. High resolution anatomical images included T1-weighted magnetization and were obtained using an optimized MPRAGE protocol (TR = 2.3 seconds, TE = 2.94 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 × 240, voxel 1 × 1 × 1.2 mm) using an eight-channel coil. This optimized MPRAGE protocol allowed the coregistration of PET to the MR image for each participant.

### **Statistical Analyses**

First, relationships of all CR measures (i.e., occupation, vocabulary and lifestyle activities) to EM performance were examined with Pearson correlations controlled for age and sex. We also assessed the association between age and EM with a one-tailed bivariate correlation. Then, to explore associations between each of these CR proxies and A $\beta$  deposition, two-tailed partial correlations (adjusted for age and sex) were conducted. A correlational matrix, also corrected for age and sex, was produced with all four proxies of CR used in subsequent analyses to ascertain associations between them. Furthermore, as previously reported, examination of independent associations of age, sex and A $\beta$  with EM composite score was performed using a stepwise multiple regression (Joannette et al., 2019).

Regarding the composite measures of CR, principal component analyses (PCA) were carried out on the entire dataset using the following combinations of CR variables: a 1st composite index of CR was derived from the combination of the following variables: 1) occupation score, 2) vocabulary raw score, 3) lifestyle activities raw score, and 4) number of years of education. A 2nd composite index combined: 1) occupation score, 2) vocabulary raw score, and 3) number of years of education. Finally, a 3rd CR composite index included 1) occupation and 2) education. Composite scores were only calculated if data was available for all four proxies. Otherwise, participants with missing data were not included in this analysis. It should be mentioned that given the results obtained with the lifestyle activity variable (see Results section), we decided afterwards to explore different ways of operationalizing the global CR index. We therefore tested whether it could be better represented by these two last mentioned combinations.

Next, to test the interaction between each CR surrogate and A $\beta$  load, we conducted moderation analyses with all three CR proxies, as well as the composite measures of CR, with A $\beta$  deposition as the independent variable (X) and EM composite score as the dependent variable (Y). In order to take into account the effect of age and sex, these demographic characteristics were also included as covariates in the moderation models. Furthermore, since IQ is strongly correlated with educational and occupational attainment (Strenze, 2007), a moderation analysis was carried out with occupation as the moderation factor while adding the number of years of education as well as full-scale IQ score as covariates in the model. This analysis allowed to better ascertain the interaction effect of occupation if it was to be obtained. Any A $\beta$  burden interactions with CR proxies were further explored with the Johnson-Neyman technique (except for the composite measures for which a cut-off point would not provide any useful information). This statistical analysis allows to determine the value along the moderator variable (i.e., our different measures of CR) where the association between Y and X becomes nonsignificant.

Finally, multiple regressions were conducted treating occupation, vocabulary level and lifestyle activities as categorical variable. Using a forced entry procedure for variable selection, age, sex and A $\beta$  deposition values were entered in each model. This analysis allowed to determine

if A $\beta$  deposition had a significant effect on EM performance while controlling for the effect of age and sex.

For all analyses, statistical significance was set at  $p \leq .05$ . Correlations and regression models were performed in SPSS 25, and moderation paths and the Johnson-Neyman technique were conducted using Model 1 in PROCESS, a supplemental macro for SPSS written by Andrew Hayes (Hayes, 2016).

## RESULTS

### Demographic Characteristics

Demographic characteristics, cognitive variables and CR measures are presented in Table 1. One hundred and four older adults participated in this study, all CN without MCI or dementia. The sample was composed of 77 women and 27 men. The mean age was 73.3 ( $\pm$  6.2) and the mean years of education was 13.7 ( $\pm$  3.2). There was no missing data except for two participants who did not complete the lifestyle activity questionnaire.

When controlling for age and sex, our composite EM score was not found to be significantly associated with occupational attainment ( $p = .200$ ), engagement in stimulating lifestyle activities ( $p = .229$ ), or vocabulary score ( $r = .138, p = .083$ ). As previously reported (Joannette et al., 2019), age was negatively correlated to EM performance ( $r = -.223, p < .05$ ). Regarding associations between measures of CR and A $\beta$  deposition, the latter was inversely correlated with occupation ( $r = -.300, p < .01$ ) and with vocabulary score ( $r = -.192, p = .053$ ), but not with lifestyle activities score ( $p = .757$ ). As for associations among proxies of CR, a correlational matrix (controlled for age and sex) revealed that they were all significantly linked except for the relationship between vocabulary and lifestyle activities ( $p = .297$ ) (see Table 2 for more details). Lastly, the EM composite score was significantly and negatively associated with A $\beta$  load beyond the effect of age and sex ( $p < .001$ ). For further details, see Joannette et al. (2019).

## Relationships between A $\beta$ load, episodic memory and cognitive reserve proxies

**Occupation.** For the moderation model, the interaction between the occupation score and A $\beta$  load was statistically significant ( $F(1, 98) = 3.8699, p = .052, R^2 = .0307$ ) (see Figure 1) such that with a change in one unit on the occupation variable, the effect of A $\beta$  load on EM performance changed by 1.107 units. Results of the Johnson-Neyman analysis indicate that the association between A $\beta$  load and EM score becomes less significant as occupation score increases, and that above the cut-off point of 2.1 this relationship is no longer significant. When also controlling for education and full-scale IQ, the interaction remained statistically significant with an equivalent effect size ( $F(1, 96) = 4.6514, p = .0335, R^2 = .0335$ ).

Regression models (see Figure 2) which considered occupation as a categorical variable revealed that A $\beta$  load was a significant contributor to EM performance for manual occupations (group 1) ( $F(3, 21) = 4.320, p < .01, R^2 = .382, \beta = -.669$ ). As for qualified non-manual occupations (group 2) and professional/managerial occupations (group 3), A $\beta$  load was not a significant predictor of EM performance in both of these groups ( $p = .413$  for group 2 and  $p = .329$  for group 3).

**Vocabulary.** When vocabulary was examined as a continuous variable (raw scores), the moderation analysis showed no statistically significant interaction ( $p = .751$ ) between vocabulary score and A $\beta$  deposition, with age and sex as covariates in the model (see Figure 1).

However, regression analyses revealed different results. The association between A $\beta$  deposition and EM performance was statistically significant among participants with lower scores (group 1 – lower tertile) ( $F(3, 34) = 3.759, p < .01, R^2 = .249, \beta = -.464$ ) and mid-range scores (group 2 – medium tertile) ( $F(3, 30) = 3.116, p < .01, R^2 = .238, \beta = -.504$ ) on the Vocabulary subtest. Regarding the 3rd group (high scores), A $\beta$  load was not a significant predictor of EM performance ( $p = .663$ ) (see Figure 3).

**Lifestyle activities.** The interaction between the lifestyle score and A $\beta$  deposition also showed nonsignificant results ( $p = .2954$ ) in the moderation model while controlling for age and sex. Thus, lifestyle activities did not significantly modify the relation between A $\beta$  and EM functioning (see Figure 1).

In the regression model, A $\beta$  load was found to be a significant predictor of EM performance, in group 1 (low engagement in lifestyle activities) ( $F(3, 30) = 5.901, p < .001, R^2 = .371$  with  $\beta = -.597$ ) and, more surprisingly, in group 3 (high engagement in lifestyle activities) ( $F(3, 30) = 3.261, p < .01, R^2 = .246$  with  $\beta = -.570$ ). As for group 2 (medium engagement in lifestyle activities), A $\beta$  load was not found to be significantly associated with EM performance ( $p = .549$ ) (see Figure 4).

### **Composite measures of cognitive reserve.**

**Analysis 1.** A 1st PCA was carried out and produced a single factor with the four CR surrogates (years of education, occupation score, vocabulary score and lifestyle score). For component selection, the two main criteria were satisfied: component's eigenvalue was higher than 1 and a clean break was seen on the scree plot for the first component which included our four proxies. The moderation analysis (controlled for age and sex) with this composite measure of CR was statistically significant. It interacted with A $\beta$  to predict EM performance ( $F(1, 96) = 3.9258, p = .05, R^2 = .0315$ ). Thus, the relationship between A $\beta$  and EM score varied by 1.264 units for each unit of change on the CR measure (see Figure 5).

**Analysis 2.** We also computed a 2nd composite index of CR with three CR surrogates (the number of years of education, occupational rating score and vocabulary score). The main criteria for component selection confirmed the selection of only one factor (regrouping these three proxies of CR) with a scree plot displaying a clean "elbow shape" and an eigenvalue higher than 1 for this factor. However, the moderation model (controlled for age and sex) with this new composite measure of CR only showed a trend toward significance, with the interaction term (CR  $\times$  AB load) equal to  $p = .0736$  ( $F(1, 98) = 3.2698, R^2 = .0260$ ) (see Figure 5).

**Analysis 3.** In order to get the most information from the education and occupation variables, we combined them using a PCA based on the correlational matrix. Indeed, this latter showed that number of years of education and occupational rating scores were highly correlated ( $r = .660, p < .001$ ). Since only two variables were entered in the PCA, the verification of the scree plot criterion for factor selection was not possible, but eigenvalue was above 1.

When only education and occupation score were entered in this 3rd PCA to produce a unique factor of CR. This new factor of CR was then included in a moderation analysis (controlled for age and sex) in order to test for a CR  $\times$  A $\beta$  burden interaction. This combination of CR proxies significantly modified the relation of A $\beta$  to EM performance ( $F(1, 98) = 4.3780, p = .0390, R^2 = .0345$ ) such that for each unit of change on the composite CR score of education and occupation, the relationship between A $\beta$  burden and EM changed by 1.319 units (see Figure 5).

## **DISCUSSION**

Education has been the most commonly studied proxy of cognitive reserve in previous studies assessing the relationship between AD pathology and cognition in normal and abnormal aging. In the current study, we aimed to investigate whether occupational attainment, vocabulary and lifestyle activities moderated the effect of A $\beta$  pathology on EM in the context of normal aging, and whether they could represent useful indicators of protection against neuropathological changes in the brain related to abnormal aging. In addition, we examined whether specific composite scores of CR combining education, occupation, vocabulary and lifestyle measures could be useful and additional ways of capturing CR in the context of age-related neurocognitive changes. Results showed that the relationship between A $\beta$  load and EM was significantly impacted by the type of professional occupation, but results were more mitigated when considering vocabulary and lifestyle measures. A composite score of education and occupation also proved to be the most useful, in addition to each variable being considered individually, as a way of capturing CR in the context of normal cognitive aging. In other words, older persons with higher professional occupation, education, or a combination of both during life were better able to sustain the effect of A $\beta$  deposition regarding EM performance.

### **Effect of occupation on the relationship between A $\beta$ load and episodic memory**

For occupational status, results showed that the interaction between the occupation score and A $\beta$  load was statistically significant. This interaction also remained significant after controlling

for education and IQ. This moderation effect of occupational complexity on the relationship between A $\beta$  load and memory was similar, though slightly lower (effect size of .0307), compared to the protective effect of education as shown in a previous study (effect size of .0344) (Joannette et al., 2019).

Results of the categorical analysis showed that when occupation was collapsed into three distinct categories (manual occupations, qualified non-manual work, and professional/managerial employment requiring university education), the impact of A $\beta$  on memory was buffered in the intermediate and higher professional occupation groups, as opposed to the manual occupations group.

Results of the Johnson-Neyman analysis, which consider occupation as a continuous variable, also seem to indicate a demarcation between manual and non-manual occupations. More specifically, individuals who held manual jobs (up to the level of qualified non-manual occupations) had poorer EM in the context of significant A $\beta$  deposition. However, these latter results must be interpreted with some caution, as continuous values are arbitrary and, although they set a limit they do not correspond to a specific category of occupation. Nevertheless, these results overall are in line with the view that having a non-manual job confers protection against EM decline in the context of significant A $\beta$  deposition in normal aging.

Intellectual activities entailed in technical and professional/managerial positions which are practiced over the course of an individual's life may thus contribute to building this reserve. This finding is also consistent with studies suggesting that cognitive activity during the midlife of adulthood, period during which the greatest number of years in employment occur, is a stronger predictor of reserve than cognitive activity practiced during late life (Reed et al., 2011). Intellectually demanding occupational activities were also found to be associated with better late-life cognition, an effect which was found to be independent of level of education and intellectual abilities (Potter, Helms, & Plassman, 2008). As such, the present results tend to support this claim by showing that IQ and education do not influence the moderation effect of occupation on the relationship between A $\beta$  load and EM described here above. Taken together, these results

suggest that occupation may independently contribute to CR, beyond education and intellectual capacities.

Moreover, occupational attainment has been considered as a static measure of CR (just like education as well) since it is acquired in a fixed period of time (Malek-Ahmadi et al., 2017), whereas verbal skills are considered a dynamic measure of CR in that word and general knowledge increase and evolve with age (Park et al., 2002). In the present study, both higher occupation and greater vocabulary showed reduced susceptibility to worse EM due to high A $\beta$  load among CN older individuals (although only regressions were found to be significant for vocabulary but not the moderation analysis). Occupation as a static measure of CR being protective against A $\beta$  load is consistent with a previous study showing that education is also buffering the effect of this pathology (Joannette et al., 2019). As a whole, these results differ from that of a previous study which showed only a protective effect for the dynamic but not for the static component of CR, measured with education (Malek-Ahmadi et al., 2017). It should be mentioned that this study included both healthy older controls and patients suffering from AD in their sample, which could partly explain the discrepant results.

### **Effect of vocabulary on the relationship between A $\beta$ load and episodic memory**

Regarding the vocabulary measure and its impact on the relationship between A $\beta$  deposition and memory function, no significant interaction was found in the moderation analysis (i.e., when vocabulary was considered as a continuous variable), but our categorical measure yielded significant results. Among older individuals with higher vocabulary, high A $\beta$  did not impact performance in EM, while this was not the case for older participants with lower and intermediate vocabulary level. Indeed, efficiency in EM among those individuals could decline with increasing A $\beta$ . These results suggest that a higher level of verbal skills may provide some degree of protection against the detrimental effect of amyloid load in CN older persons, although not as strong as that found for education (Joannette et al., 2019) and occupation in the current study. Vocabulary level may reflect sustained cognitive stimulation contributing to increasing intellectual resources and knowledge, thus contributing to building CR throughout life. Our



findings are consistent with previous studies using reading and verbal ability as a surrogate of CR. As mentioned previously, Malek-Ahmadi et al. (2017) showed a CR-pathology interaction effect on EM with the ERVT which is considered as a dynamic measure of CR. Also, a stronger association between A $\beta$  pathology and cognition was reported among older individuals with lower ANMART scores (Rentz et al., 2010). Duff et al. (2013) also demonstrated that CR estimated with a measure of verbal skills modifies the association between A $\beta$  deposition and cognitive function.

### **Effect of lifestyle activities on the relationship between A $\beta$ load and episodic memory**

Alike vocabulary, lifestyle activities when considered as a continuous measure did not significantly moderate the relation of A $\beta$  to memory functioning in our sample. Different surrogates of reserve have been associated differently to cognition with small to nonsignificant relationship between lifestyle activities and EM (Opdebeeck et al., 2016). In comparison, for example, executive function was found to be more highly correlated to this type of cognitive enrichment (Lin, Friedman, Quinn, Chen, & Mapstone, 2012). When using a categorical approach (low, intermediate, high) of participation in cognitively stimulating lifestyle activities, inconsistent results were found. A $\beta$  load was found to negatively impact EM in individuals who reported low and high levels of lifestyle activities, while the association between A $\beta$  load and memory was not significant for those who reported intermediate level of lifestyle activity. The questionnaire covers a wide range of activities belonging to very distinct lifestyle activities categories, which may have cancelled out any potential effects. It must also be noted that we used a French adaptation that was not validated, and which may have had an impact on the results. Still, despite these limitations, we also cannot exclude the possibility that lifestyle activities may not have a protective effect against A $\beta$  pathology in CN older persons.

## **Effect of composite measures of cognitive reserve on the relationship between A $\beta$ load and episodic memory**

Three different combinations of CR proxies were tested and allowed comparison with each individual measure of CR. This was performed to determine if combined proxies of CR yielded greater sensitivity than each proxy separately. This may contribute to operationalize CR in the context of cognitive aging. A 1st composite index combining education, occupation, vocabulary and lifestyle activities, modified the effect of A $\beta$  pathology on memory function (with an effect size of .0315). This result converges with the conclusions of a recent meta-analysis showing that educational level, occupational status and engagement in cognitively stimulating activities each had an additive and independent capacity of increasing CR among CN older adults (Opdebeeck et al., 2016). In the current study, however, participation in stimulating lifestyle activities did not alone significantly moderate the impact of pathology.

Then, we examined the combined value of a composite measure including education, occupation and vocabulary. A trend toward significance was found (effect size of .0260). The mitigated role of vocabulary in building CR in our study may possibly explain this result. Thus, a 3rd composite measure of CR was computed from the two proxies for which the interaction terms were significant (i.e., education and occupation) in order to characterize their combined effect in contrast to each measure taken individually. Results showed that, among the composite indexes, the combined measure of education and occupation had the greatest protective effect on memory performance in presence of amyloid pathology (effect size of .0345), although it still remains a very slight increase. Nevertheless, when considering EM, results of this study suggest overall that a composite index score of education and occupation may represent the most sensitive combined measure of CR against A $\beta$  burden in CN older individuals.

In a recent study, we reported that education was a significant moderator of the relation between A $\beta$  load and EM function (effect size of .0344) (Joannette et al., 2019). In the current study, we found that occupation also moderates the impact of amyloid on EM efficiency, but that the effect size is very slightly lower (.0307). Also, as indicated above, a combined score of education and occupation yielded an effect size of .0345. It appears that the effect of CR

estimated with occupation alone or in combination with education is equivalent to the moderating effect of education (Joannette et al., 2019). Thus, these results taken together suggest that education and occupation may be the most useful measures of CR against the detrimental effects of the amyloid pathology on memory in CN older adults. Education, occupation and the combination of both seem to offer relatively similar benefits when assessing the capacity of CN older adults to withstand brain pathology, while other types of cognitive stimulation such as vocabulary and lifestyle activities normally associated with CR do not represent a significant added value to the model of CR. Furthermore, results of this study suggest that experiences occurring earlier in life, such as education, as well as in midlife (occupational activities), may be the most important in terms of a protective effect for memory in regard to accumulating A $\beta$  pathology while still in the context of normal cognitive aging.

As a whole, the present findings also converge with cross-sectional studies reporting that higher CR allows to tolerate higher pathology as measured with other AD biomarkers such as CSF AB1-42 (E. M. Arenaza-Urquijo et al., 2013) and FDG-PET (Ewers, Insel, Stern, & Weiner, 2013). The results are also consistent with epidemiological studies showing a reduction in the risk of cognitive impairment and dementia for individuals with higher CR as estimated with the studied proxies (Harrison et al., 2015; Pettigrew et al., 2013). In light of the fact that CR helps maintain a higher level of cognitive functioning in the face of changes typically associated with age, these findings contribute to a better understanding of this effect. In other words, this suggests that CN older individuals with higher CR are better able to withstand A $\beta$  deposition.

This reflects the theoretical point of view that CR is built through various types of experiences involving cognitive stimulation across the lifespan (Stern et al., 2018). Considering that years of education, occupational status and vocabulary independently and conjointly modified the relation of A $\beta$  to memory, these factors may have similar underlying processes. Such life experiences may help develop more efficient neural networks and allow more flexible access to alternative strategies leading to this cognitive advantage in the face of brain insult (Stern, 2017). Individuals with higher CR are thus able to process tasks more efficiently than individuals with lower CR, either by using already existing strategies or by recruiting neural networks other than those normally used to process this type of task if the latter have been affected by pathology

(Stern, 2009). Hence, experiencing cognitively challenging tasks repeatedly over the course of life may confer better ability to cope with cerebral pathology such as A $\beta$  load later in life.

### **A note on the association between A $\beta$ load and cognitive reserve**

Although the main objectives of this study were to determine the role of CR on the association between A $\beta$  load and memory, examination of direct associations of our surrogates of CR to global cortical amyloid was also possible. A $\beta$  deposition was found to be inversely associated with occupational status and level of vocabulary (to a lesser extent), while no relationship was significant with engagement in lifestyle activities. This finding may raise the possibility that having a cognitively stimulating and enriching occupation and higher verbal skills could potentially directly forestall the accumulation of the A $\beta$  protein in the brain and not only act through a modulating role once it is present. Other studies have also suggested that lifestyle factors could slow the rate of amyloid deposition (Landau et al., 2012; Lyons et al., 2018). However, there are divergent interpretations in the literature regarding the effect of lifetime cognitive engagement on the pathophysiology of AD (Vemuri et al., 2016; Vemuri et al., 2012). Further work will be needed to clarify the direct association between CR and A $\beta$  deposition.

### **Strengths and limitations of this study and future perspectives**

Only a few studies have addressed whether these factors (i.e., occupation, vocabulary, lifestyle activities) can moderate the effect of A $\beta$  pathology, an early AD biomarker, on actual cognitive performance of older adults. Furthermore, to our knowledge, this is the first study that examined the presence of an interaction effect between A $\beta$  and occupational attainment to predict cognition among CN older adults. Since CR is most accurately indicated by multiple measures, both static and dynamic, another strength of this study is to have included measures capturing static early life (i.e., education) and midlife (i.e., occupation), as well as more dynamic exposures (i.e., vocabulary and lifestyle activities). The study thus takes into account a large array of experiences that took place across different time points across the lifespan. This could

therefore reflect more closely reality where individuals build their CR through many different types of expositions over a number of years. Overall, these results can also help explain part of the interindividual variability seen within normal aging.

Some limitations of this study should be acknowledged. First of all, regarding our measure of occupation, the duality between manual and non-manual work has sometimes been questioned given that the same profession can include both physical and intellectual skills. For future research, it would therefore be interesting to see if the present results are reproduced with an occupational measure based on a more detailed classification and which takes more precisely into account the inherent aspects of the person's occupation (e.g., classification of occupational complexity with data, people, and things) (Boots et al., 2015; Smart, Gow, & Deary, 2014). Nevertheless, this classification method has proven to be a valid method to codify occupational activity as an indicator of CR in other studies as well (Solé-Padullés et al., 2009; Staff, Murray, Deary, & Whalley, 2004). Secondly, as discussed before, the modified French questionnaire used to measure engagement in lifestyle activities may have lacked validity with our sample. A questionnaire designed to distinctly assess different life epochs (e.g., early life, midlife, late life), such as the Lifetime of experiences questionnaire (LEQ) (Valenzuela & Sachdev, 2007), might be an interesting alternative, since considerable changes in life contexts can occur and affect activity participation. Thirdly, CR is certainly built through other types of cognitive stimulation which have not been considered in the present study, such as bilingualism. Bilingualism is a complex domain of research in itself and so far, has yielded inconsistent results in terms of its relationship with CR (Calvo, García, Manoiloff, & Ibáñez, 2016). More research is needed to identify other reliable factors that could relate to reserve. Lastly, these results are cross-sectional and hence cannot provide answers regarding the protective effect of CR on EM with advancing neuropathology. However, this study allowed to determine that the protective effect of CR seemed to be effective in a stage of early neuropathological accumulation, where memory functioning is mildly impacted by A $\beta$  deposition. Longitudinal studies will help establish more direct links between level of AB, cognition and CR and determine more specifically the impact of each CR proxies at different time points.

## **Conclusion**

Considering that AD is an important public health issue, there is an urgent need for better characterizing the preclinical phase and to potentially identify individuals who may be on a trajectory towards dementia. In this perspective, this requires a better understanding of various factors relating to CR since it can mask the effects of the pathology in CN older adults. We consider that the creation of composite index may be useful in measuring CR, more specifically the combination of education and occupation, but which may nevertheless remain equivalent to the effect of both of these proxies of CR alone. These modifiable factors find their way in protective pathways and should also be taken into account when designing effective preventive strategies. In this regard, our results suggest that primary prevention during early and midlife may yield the greatest protective benefits against AD-related cognitive decline.

## **Funding**

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (MOP123376) and the Institute of Aging (IA0120269). S.J. was supported by a Chercheur boursier senior award from the Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQ-S). M.J. was supported by a doctoral award from the FRQ-S.

## **Acknowledgments**

We thank Cristina McHenry and Constant Rainville for their assistance in this project.

## References

- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A., . . . Dartigues, J. F. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain*, 137(Pt 4), 1167-1175. doi:10.1093/brain/awu035
- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N. L., Mortimer, J., Crimmins, E., Johansson, B., & Gatz, M. (2005). Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 60(5), P251-258. doi:10.1093/geronb/60.5.p251
- Arenaza-Urquijo, E. M., Molinuevo, J. L., Sala-Llonch, R., Solé-Padullés, C., Balasa, M., Bosch, B., . . . Bartrés-Faz, D. (2013). Cognitive reserve proxies relate to gray matter loss in cognitively healthy elderly with abnormal cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  levels. *J Alzheimers Dis*, 35(4), 715-726. doi:10.3233/jad-121906
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., & Arnold, S. E. (2005). Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. *Neurology*, 65(6), 953-955.
- Bennett, D. A., Wilson, R. S., Schneider, J. A., Evans, D. A., Mendes De Leon, C. F., Arnold, S. E., . . . Bienias, J. L. (2003). Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*, 60(12), 1909-1915.
- Boots, E. A., Schultz, S. A., Almeida, R. P., Oh, J. M., Kosciak, R. L., Dowling, M. N., . . . Okonkwo, O. C. (2015). Occupational Complexity and Cognitive Reserve in a Middle-Aged Cohort at Risk for Alzheimer's Disease. *Arch Clin Neuropsychol*, 30(7), 634-642. doi:10.1093/arclin/acv041
- Calvo, N., García, A. M., Manoiloff, L., & Ibáñez, A. (2016). Bilingualism and Cognitive Reserve: A Critical Overview and a Plea for Methodological Innovations. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 249-249. doi:10.3389/fnagi.2015.00249
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd. In: Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Duff, K., Foster, N. L., Dennett, K., Hammers, D. B., Zollinger, L. V., Christian, P. E., . . . Hoffman, J. M. (2013). Amyloid deposition and cognition in older adults: the effects of premorbid intellect. *Arch Clin Neuropsychol*, 28(7), 665-671. doi:10.1093/arclin/act047



- Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D. A. (2017). Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* doi:10.1007/s11065-017-9345-5
- Dupont, P. S., Bocti, C., Joannette, M., Lavallée, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., . . . Joubert, S. (2020). Amyloid burden and white matter hyperintensities mediate age-related cognitive differences. *Neurobiol Aging*, 86, 16-26. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.025
- Ewers, M., Insel, P. S., Stern, Y., & Weiner, M. W. (2013). Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 80(13), 1194-1201. doi:10.1212/WNL.0b013e31828970c2
- Harrison, S. L., Sajjad, A., Bramer, W. M., Ikram, M. A., Tiemeier, H., & Stephan, B. C. (2015). Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *J Clin Exp Neuropsychol*, 37(3), 253-264. doi:10.1080/13803395.2014.1002759
- Hayes, A. F. (2016). PROCESS: a versatile computational tool for observed variable mediation, moderation, and conditional process modeling. 2012. Acesso em, 2.
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14), 1341-1348. doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab35d
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., & Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychol Aging*, 14(2), 245-263. doi:10.1037//0882-7974.14.2.245
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., . . . Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*, 12(2), 207-216. doi:10.1016/s1474-4422(12)70291-0
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 9(1), 119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6

- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., . . . Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924-1938. doi:10.1001/jama.2015.4668
- Joannette, M., Bocti, C., Dupont, P. S., Lavallée, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., . . . Joubert, S. (2019). Education as a moderator of the relationship between episodic memory and amyloid load in normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. doi:10.1093/gerona/glz235
- Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc*, 17(4), 593-601. doi:10.1017/S1355617710001748
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., . . . Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*, 25(4), 317-324. doi:10.1002/ana.410250402
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Langstrom, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55(3), 306-319. doi:10.1002/ana.20009
- Landau, S. M., Marks, S. M., Mormino, E. C., Rabinovici, G. D., Oh, H., O'Neil, J. P., . . . Jagust, W. J. (2012). Association of lifetime cognitive engagement and low beta-amyloid deposition. *Arch Neurol*, 69(5), 623-629. doi:10.1001/archneurol.2011.2748
- Lezak, M. D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford ;: Oxford University Press.
- Lin, F., Friedman, E., Quinn, J., Chen, D.-G., & Mapstone, M. (2012). Effect of leisure activities on inflammation and cognitive function in an aging sample. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 54(3), e398-e404. doi:https://doi.org/10.1016/j.archger.2012.02.002
- Lyons, C. E., Tudorascu, D., Snitz, B. E., Price, J., Aizenstein, H., Lopez, O., . . . Cohen, A. D. (2018). The Relationship of Current Cognitive Activity to Brain Amyloid Burden and Glucose Metabolism. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26(9), 977-984. doi:https://doi.org/10.1016/j.jagp.2018.03.018
- Malek-Ahmadi, M., Lu, S., Chan, Y., Perez, S. E., Chen, K., & Mufson, E. J. (2017). Static and Dynamic Cognitive Reserve Proxy Measures: Interactions with Alzheimer's Disease Neuropathology and Cognition. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*, 7(6).

- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 23(1), 40-60. doi:10.1080/13825585.2015.1041450
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*, 17(2), 299-320.
- Pettigrew, C., Shao, Y., Zhu, Y., Grega, M., Brichko, R., Wang, M. C., . . . Soldan, A. (2019). Self-reported Lifestyle Activities in Relation to Longitudinal Cognitive Trajectories. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 33(1), 21-28. doi:10.1097/wad.0000000000000281
- Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 19(1), 1. doi:10.1007/s11910-019-0917-z
- Pettigrew, C., Soldan, A., Li, S., Lu, Y., Wang, M. C., Selnes, O. A., . . . The Biocard Research, T. (2013). Relationship of cognitive reserve and APOE status to the emergence of clinical symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *Cogn Neurosci*, 4(3-4), 136-142. doi:10.1080/17588928.2013.831820
- Pettigrew, C., Soldan, A., Zhu, Y., Wang, M. C., Brown, T., Miller, M., . . . Team, B. R. (2017). Cognitive reserve and cortical thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*, 11(2), 357-367. doi:10.1007/s11682-016-9581-y
- Pike, K. E., Ellis, K. A., Villemagne, V. L., Good, N., Chetelat, G., Ames, D., . . . Rowe, C. C. (2011). Cognition and beta-amyloid in preclinical Alzheimer's disease: data from the AIBL study. *Neuropsychologia*, 49(9), 2384-2390. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.012
- Potter, G. G., Helms, M. J., & Plassman, B. L. (2008). Associations of job demands and intelligence with cognitive performance among men in late life. *Neurology*, 70(19 Pt 2), 1803-1808. doi:10.1212/01.wnl.0000295506.58497.7e
- Reed, B. R., Dowling, M., Tomaszewski Farias, S., Sonnen, J., Strauss, M., Schneider, J. A., . . . Mungas, D. (2011). Cognitive activities during adulthood are more important than education in building reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 17(4), 615-624. doi:10.1017/S1355617711000014

- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., . . . Johnson, K. A. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol*, 67(3), 353-364. doi:10.1002/ana.21904
- Rentz, D. M., Mormino, E. C., Papp, K. V., Betensky, R. A., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2017). Cognitive resilience in clinical and preclinical Alzheimer's disease: the Association of Amyloid and Tau Burden on cognitive performance. *Brain Imaging Behav*, 11(2), 383-390. doi:10.1007/s11682-016-9640-4
- Roe, C. M., Fagan, A. M., Grant, E. A., Marcus, D. S., Benzinger, T. L., Mintun, M. A., . . . Morris, J. C. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers, education, brain volume, and future cognition. *Arch Neurol*, 68(9), 1145-1151. doi:10.1001/archneurol.2011.192
- Roe, C. M., Mintun, M. A., D'Angelo, G., Xiong, C., Grant, E. A., & Morris, J. C. (2008). Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Arch Neurol*, 65(11), 1467-1471. doi:10.1001/archneur.65.11.1467
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2004). Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 4(5), 374-380. doi:10.1007/s11910-004-0084-7
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*: Western Psychological Services Los Angeles, CA.
- Smart, E. L., Gow, A. J., & Deary, I. J. (2014). Occupational complexity and lifetime cognitive abilities. *Neurology*, 83(24), 2285-2291. doi:10.1212/WNL.0000000000001075
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., . . . Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 30(7), 1114-1124. doi:https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic

- guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J., & Whalley, L. J. (2004). What provides cerebral reserve? *Brain*, 127(5), 1191-1199. doi:10.1093/brain/awh144
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*, 8(3), 448-460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(2), 112-117. doi:10.1097/01.wad.0000213815.20177.19
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y. (2017). An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging Behav*, 11(2), 410-416. doi:10.1007/s11682-016-9566-x
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartres-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., . . . Conceptual Frameworks, W. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.219
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, 271(13), 1004-1010.
- Strenze, T. (2007). Intelligence and Socioeconomic Success: A Meta-Analytic Review of Longitudinal Research. *Intelligence*, 35, 401-426. doi:10.1016/j.intell.2006.09.004
- Tulsky, D. S., Chiaravalloti, N. D., Palmer, B. W., & Chelune, G. J. (2003). Chapter 3 - The Wechsler Memory Scale, Third Edition: A New Perspective. In *Clinical Interpretation of the WAIS-III and WMS-III* (pp. 93-139). San Diego: Academic Press.
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2007). Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med*, 37(7), 1015-1025. doi:10.1017/s003329170600938x

- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Machulda, M., Lowe, V. J., . . . Jack, C. R. (2016). Effect of intellectual enrichment on AD biomarker trajectories: Longitudinal imaging study. *Neurology*, 86(12), 1128-1135. doi:10.1212/WNL.0000000000002490
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Roberts, R. O., Lowe, V. J., . . . Jack, C. R., Jr. (2012). Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol*, 72(5), 730-738. doi:10.1002/ana.23665
- Verghese, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., . . . Buschke, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 348(25), 2508-2516. doi:10.1056/NEJMoa022252
- Ward, D. D., Summers, M. J., Saunders, N. L., & Vickers, J. C. (2015). Modeling cognitive reserve in healthy middle-aged and older adults: the Tasmanian Healthy Brain Project. *Int Psychogeriatr*, 27(4), 579-589. doi:10.1017/S1041610214002075
- Wechsler, D. (2014). *Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS—IV)*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.
- Wilson, R. S., Bennett, D. A., Bienias, J. L., Mendes de Leon, C. F., Morris, M. C., & Evans, D. A. (2003). Cognitive activity and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology*, 61(6), 812-816. doi:10.1212/01.wnl.0000083989.44027.05
- Wilson, R. S., Mendes De Leon, C. F., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*, 287(6), 742-748. doi:10.1001/jama.287.6.742

## Tables and figures

**Table 1.** Demographic characteristics and general cognitive performance of all participants

	Mean (s.d.)	Range
<b>Age (y)</b>	73.3 (6.2)	65 – 93
<b>Gender (no. women)</b>	77 (74%)	-
<b>Education (y)</b>	13.7 (3.3)	9 – 24
<b>A<math>\beta</math> load (SUVR)</b>	1.24 (0.17)	1.04 – 2.03
<b>MoCA score</b>	27.30 (2.0)	23 – 30
<b>GDS score</b>	3.0 (2.6)	0 – 10
<b>EM composite score</b>	0.0 (1.0)	2.69 – 2.16
<b>Occupational rating score</b>	2.1 (1.0)	0 – 4
<b>Vocabulary score (WAIS-IV)</b>	43.4 (7.4)	22 – 55
<b>Lifestyle activities questionnaire score</b>	293.8 (36.3)	213 – 375

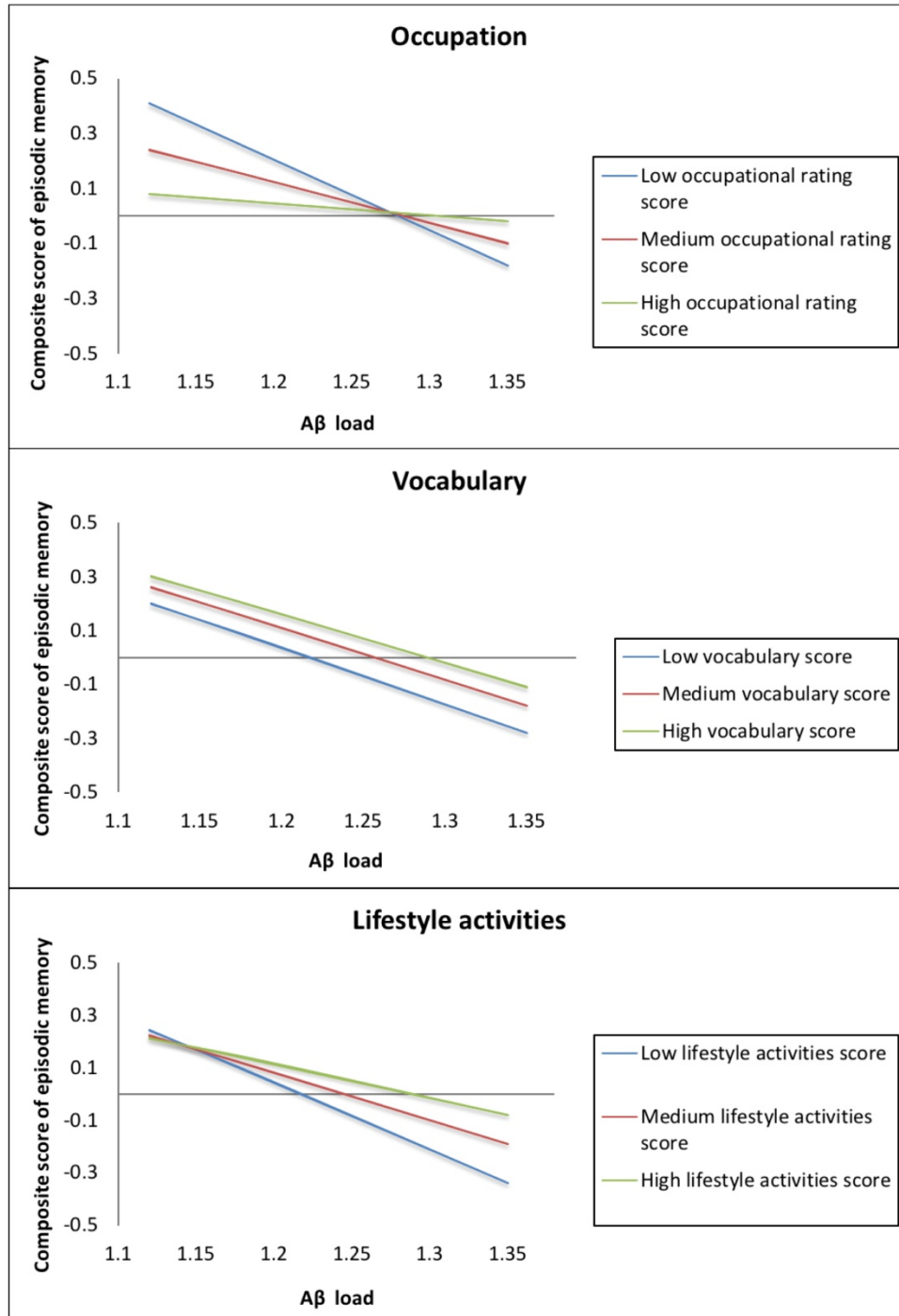
Note:  $N = 104$  except for the lifestyle activities questionnaire score for which  $N = 102$ ; A $\beta$  =  $\beta$ -amyloid; SUVR = Standardized Uptake Value Ratio; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; GDS = Geriatric Depression Scale; EM = episodic memory; WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale 4<sup>th</sup> edition.

**Table 2.** Correlations between the main cognitive reserve proxy variables

	1	2	3	4
<b>1. Number of years of education</b>	--			
<b>2. Occupational rating score</b>	.660***	--		
<b>3. Vocabulary score (WAIS-IV)</b>	.425***	.412***	--	
<b>4. Lifestyle activities questionnaire score</b>	.287**	.215*	.054	--

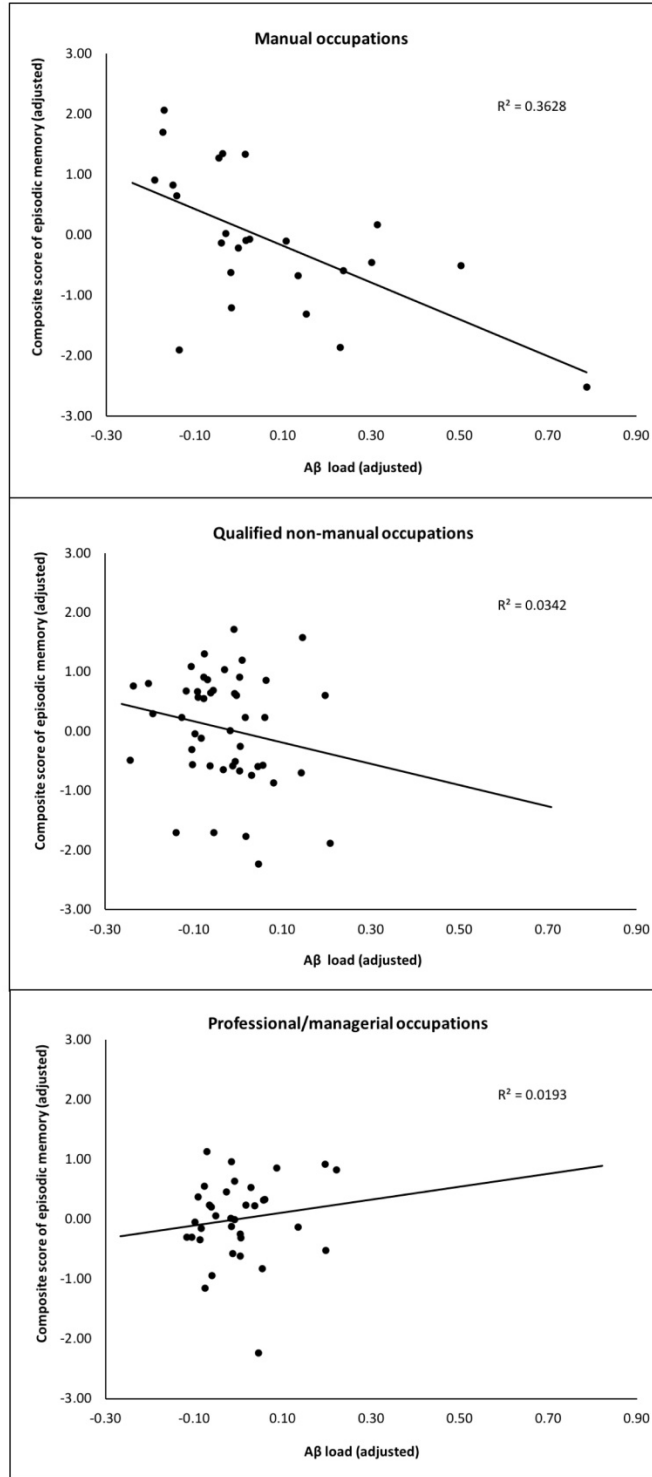
Note: \* $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ , one-tailed (adjusted for age and sex).  $N = 104$  except for the lifestyle activities questionnaire score for which  $N = 102$ ; WAIS-IV = Wechsler Adult Intelligence Scale 4<sup>th</sup> edition.

**Figure 1.** Moderation of occupation, vocabulary and lifestyle activities on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$  load (x-axis) among cognitively normal older adults.

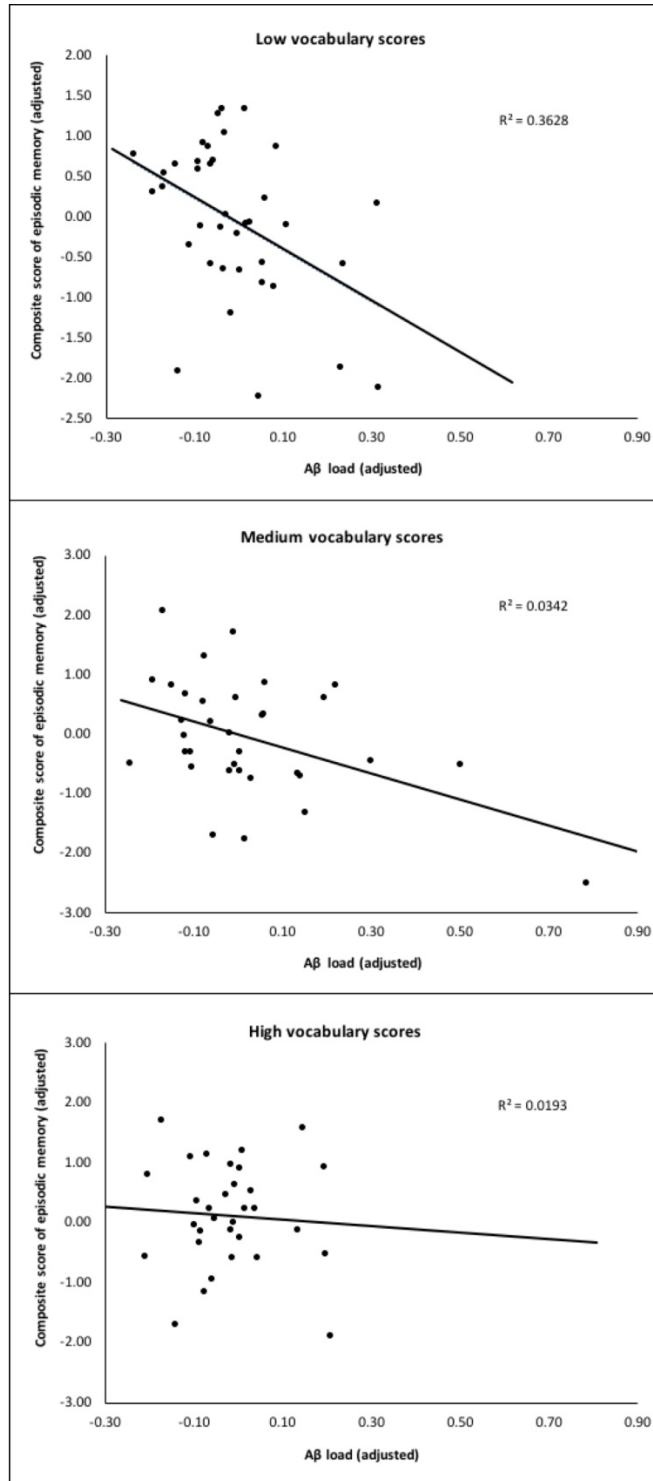




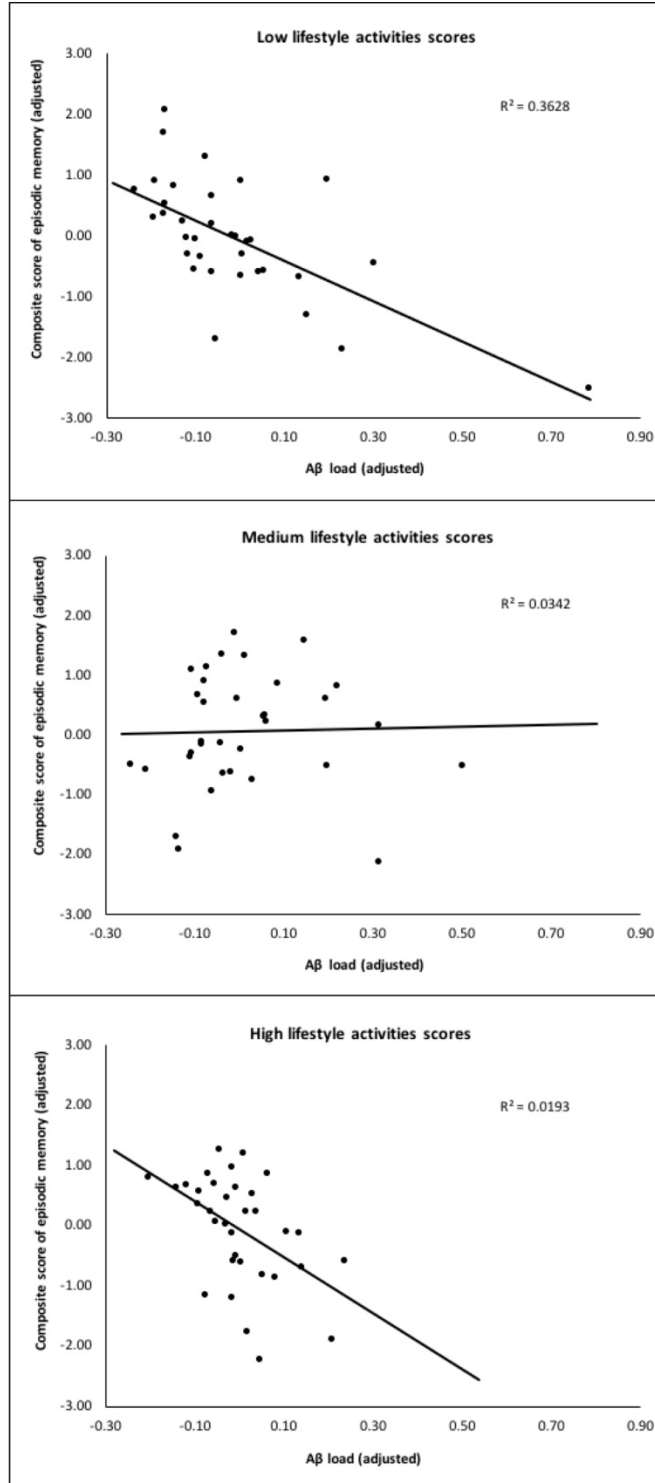
**Figure 2.** Moderation effect of occupation on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$  load (x-axis). Episodic memory scores and A $\beta$  load are expressed as unstandardized residuals. Data points are thus adjusted for age and sex.



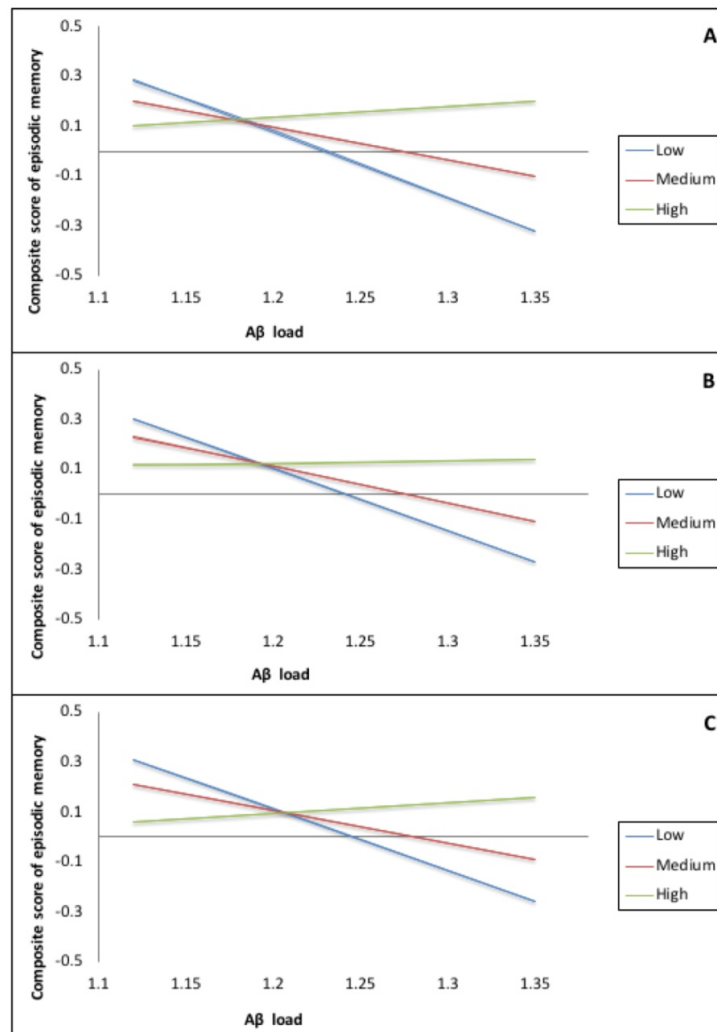
**Figure 3.** Moderation effect of vocabulary on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$  load (x-axis). Episodic memory scores and A $\beta$  load are expressed as unstandardized residuals. Data points are thus adjusted for age and sex.



**Figure 4.** Moderation effect of lifestyle activities on the relationship between episodic memory (y-axis) and A $\beta$  load (x-axis). Episodic memory scores and A $\beta$  load are expressed as unstandardized residuals. Data points are thus adjusted for age and sex.



**Figure 5.** Moderation of three different composite indexes of cognitive reserve on the relationship between episodic memory and A $\beta$  load among cognitively normal older adults. **(A)** Composite index represented by the combination of number of years of education, an occupational rating score, the raw score at the vocabulary subtest of the WAIS-IV and the raw score at an adapted questionnaire of lifestyle activities. **(B)** Composite index represented by the combination of number of years of education, an occupational rating score and the raw score at the vocabulary subtest of the WAIS-IV. **(C)** Composite index represented by the combination of number of years of education and an occupational rating score.



## **CHAPITRE IV – DISCUSSION GÉNÉRALE**

## **4.1 Rappel des objectifs et synthèse des résultats des articles de la thèse**

Plusieurs études suggèrent qu'il existe un impact de la charge amyloïde, une des principales caractéristiques neuropathologiques de la MA, sur la cognition dans le vieillissement normal (Baker et al., 2017; Duke Han et al., 2017; Hedden et al., 2013). La MÉ semble d'ailleurs particulièrement vulnérable à ce biomarqueur (Dupont et al., 2020). Néanmoins, les données sont peu nombreuses et présentent des inconsistances quant au rôle que pourrait jouer la RC sur cette relation chez des personnes âgées cognitivement normales. La thèse visait donc à mieux caractériser la relation entre la charge amyloïde (mesurée *in vivo* avec l'imagerie TEP-PIB) et les performances en mémoire dans le vieillissement normal et à déterminer si cette relation peut être modulée par différents facteurs de RC.

Afin de répondre à cet objectif, cette thèse comprend deux études empiriques. Dans un premier temps, nous avons vérifié si les performances en MÉ étaient significativement associées à la charge amyloïde chez des personnes âgées de 65 ans et plus ne présentant pas de déficits cognitifs. Étant donné le lien avéré entre ce biomarqueur et la MÉ, nous avons étudié si la scolarité, qui demeure le proxy de RC le mieux documenté (Pettigrew & Soldan, 2019), peut moduler cet impact délétère de la charge amyloïde sur la MÉ. Dans un deuxième temps, une seconde étude réalisée auprès des mêmes participants a permis d'explorer si d'autres proxys de RC bien reconnus dans le contexte de la MA, soit la profession, le vocabulaire et les activités cognitivement stimulantes liées au style de vie (Stern, 2012), examinés individuellement et conjointement, permettaient de moduler la force de la relation entre la charge amyloïde et les performances en MÉ.

### **4.1.1 Synthèse des résultats du premier article**

En lien avec le premier objectif de l'article 1 qui était de vérifier la présence d'une association significative entre la charge amyloïde et la MÉ dans le vieillissement normal, nous avons émis l'hypothèse que plus la quantité d'amyloïde serait accrue, plus les performances en MÉ seraient faibles. Les résultats ont permis de mettre en évidence qu'il est en effet possible de détecter un impact négatif de la charge amyloïde sur la MÉ chez des personnes âgées qui ne présentent aucun trouble cognitif ni plainte mnésique significative. Le deuxième objectif de cette

étude était de déterminer si la scolarité permet de modérer l'effet de la charge amyloïde sur les performances en MÉ. Notre hypothèse selon laquelle l'association entre la charge amyloïde et la MÉ serait significativement plus faible chez les participants plus scolarisés comparativement à ceux ayant un plus faible niveau de scolarité a été confirmée.

Au moyen d'analyses de modération, nous avons d'abord observé un effet d'interaction entre le nombre d'années de scolarité et la charge amyloïde, suggérant que la scolarité modifie de manière significative la relation entre la charge amyloïde et les performances en MÉ. En ce sens, plus le nombre d'années de scolarité était élevé, moins la charge amyloïde avait d'effet négatif sur l'efficacité de la MÉ. D'ailleurs, l'impact de la charge amyloïde sur la MÉ devenait inexistant chez des participants ayant un haut niveau de scolarité. Un point de coupure a en outre été identifié à 13.5 années de scolarité, indiquant que la relation entre la charge amyloïde et la MÉ est non significative au-delà de ce seuil. Relativement au système d'éducation québécois, ce point de coupure correspond habituellement à la transition entre les études collégiales (CÉGEP) et universitaires. Ces résultats ont par la suite été corroborés par des analyses de régressions linéaires. Ces dernières ont démontré de façon très claire l'absence de relation entre la charge amyloïde et la MÉ chez les personnes universitaires (baccalauréat, maîtrise ou doctorat) comparativement aux performances en MÉ des participants qui détenaient un diplôme d'études collégiales ou secondaires étant significativement affectés par le fardeau amyloïde.

Nous avons déterminé que l'effet d'interaction obtenu avec la scolarité ne s'expliquait pas mieux par des caractéristiques intrinsèques préexistantes, tel que le QI. Bien que cette capacité intellectuelle soit significativement corrélée avec l'éducation dans notre échantillon, l'effet modérateur de la scolarité demeurait significatif après avoir contrôlé pour celui-ci. De plus, une analyse de modération supplémentaire a permis de déterminer qu'il n'y avait d'ailleurs aucune interaction entre les valeurs de QI et la charge amyloïde. Ce résultat suggère que le QI ne modère pas la relation entre cette pathologie et la performance en MÉ. Un haut niveau de scolarité permet donc de compenser les effets néfastes de la charge amyloïde sur le fonctionnement de la MÉ, et ce, peu importe le fonctionnement intellectuel prémorbide.

#### 4.1.2 Synthèse des résultats du deuxième article

Afin de tenir compte de différents types d'expériences de vie pouvant contribuer à la RC, la deuxième étude (article 2) avait pour objectif d'explorer l'effet d'autres proxys sur l'association significative et négative entre la charge amyloïde et la MÉ chez des personnes âgées cognitivement intactes. Nous avons examiné le rôle de la profession, du vocabulaire et des activités cognitivement stimulantes du style de vie comme facteurs de protection contre la charge amyloïde. En concordance avec la première étude, les hypothèses pour ce deuxième article étaient que ces trois proxys de RC modifieraient significativement l'effet de la pathologie amyloïde sur notre mesure cognitive de MÉ. De plus, compte tenu du fait que des indices composites peuvent potentiellement mieux représenter le construit de RC, nous nous sommes également intéressés à diverses combinaisons de proxys. À l'instar de chacun des proxys pris individuellement, nous avons émis l'hypothèse que les différents indices composites modéreraient la relation entre la charge amyloïde et la MÉ. En d'autres termes, nous nous attendions à ce que la force de cette relation soit affaiblie chez les personnes âgées ayant un haut score de RC comparativement à celles ayant un faible score de réserve.

Il s'est avéré que la profession ainsi que deux indices composites (1<sup>er</sup> : scolarité, profession, vocabulaire et style de vie; 2<sup>e</sup> : scolarité et profession) contribuaient de manière significative à réduire l'effet délétère de la charge amyloïde sur les performances en MÉ. En ce qui concerne la profession, la relation entre la charge amyloïde et la MÉ était de moins en moins significative plus le score de profession augmentait, jusqu'à l'atteinte d'un seuil où celle-ci n'était plus significative. Ce seuil correspondait à la transition entre les professions manuelles et non manuelles. Par ailleurs, cet effet de la profession se maintenait même après avoir contrôlé pour des variables telles que l'âge, le sexe, le nombre d'années de scolarité et le QI. Il est à noter que les résultats obtenus relativement à la profession étaient cohérents entre les analyses continues et catégorielles. En ce sens où ces deux types d'analyse ont montré que la relation entre la charge amyloïde et la MÉ était significativement affectée par le type d'activités professionnelles pratiquées au cours de la vie. Plus précisément, la pathologie étudiée n'avait plus d'impact sur l'efficacité mnésique dans les groupes de participants qui avaient occupé des emplois techniques ou des titres professionnels/de direction, par opposition au groupe de participants ayant eu des



métiers manuels. En plus d'établir l'effet modérateur de la profession indépendamment des autres variables de RC, cet effet a aussi été observé lorsque ce proxy était étudié conjointement avec le vocabulaire, le style de vie et la scolarité (1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> score composite). Bien que la différence dans les tailles d'effets associées à chacun de ces indices composites soit faible, la mesure combinée de scolarité et de profession semblait, néanmoins, représenter la mesure composite de RC la plus sensible.

En revanche, des résultats mitigés ont été obtenus relativement au vocabulaire et aux activités du style de vie lorsqu'examinés individuellement. Les modèles de modulation (analyse avec variables continues) n'ont pas démontré que ces derniers modéraient significativement l'effet de la charge amyloïde sur les performances en MÉ. Cependant, lorsque ces facteurs de RC ont été traités de façon catégorielle, des résultats plutôt surprenants ont d'abord été relevés pour le proxy des activités liées au style de vie. En effet, il semble que les personnes âgées ayant peu d'activités cognitivement stimulantes au sein de leur style de vie et celles en ayant beaucoup ne sont pas protégées au niveau cognitif contre la charge amyloïde. À l'opposé, les personnes âgées qui intègrent de façon modérée des activités cognitivement stimulantes à leur style de vie seraient en mesure de mieux tolérer la pathologie amyloïde relativement à la MÉ. Quant au proxy de vocabulaire, la nature des divergences entre les deux types d'analyses (catégorielles vs continues) est différente. En dépit du fait qu'il n'ait pas été possible d'établir la modulation d'un point de vue statistique, les résultats obtenus par groupes sont indicateurs d'un effet d'interaction. Pour cette raison, nous ne pouvons exclure totalement l'influence du vocabulaire. Les résultats tendent plutôt à démontrer qu'il y aurait un effet protecteur d'un niveau élevé de vocabulaire contre la charge amyloïde. En effet, une association significative est retrouvée entre la charge amyloïde et la MÉ dans les groupes ayant des scores faibles et moyens de vocabulaire comparativement au groupe ayant des scores élevés de vocabulaire, ces derniers ne semblant pas affectés par la charge amyloïde. Pour bien étudier l'effet du vocabulaire, un plus grand nombre de participants dans le sous-groupe ayant des scores élevés serait requis. Cette approche permettrait de pallier le fait que l'effet semble concentré à un sous-groupe de participants peu nombreux, ce qui entraîne un manque de puissance statistique pour détecter l'influence du vocabulaire qui est pourtant très apparente dans les régressions par groupes.

## 4.2 Intégration des résultats de la thèse

Dans l'ensemble, les résultats des deux articles permettent de contribuer à la littérature ayant trait à l'impact de la charge amyloïde sur l'efficacité de la MÉ et d'enrichir la compréhension du rôle de différents facteurs de RC sur les manifestations observables de cette pathologie dans le vieillissement normal. Les sections suivantes discuteront de ces résultats en lien avec la littérature existante. Les mécanismes neurocognitifs pouvant sous-tendre cette capacité à compenser les effets neuropathologiques de la charge amyloïde seront également discutés. Enfin, les implications théoriques et cliniques de ces résultats seront abordées.

### 4.2.1 Charge amyloïde et mémoire épisodique dans le vieillissement normal

Au niveau statistique, des échantillons de grande taille sont généralement requis pour détecter des phénomènes subtils tels que l'impact de la charge amyloïde sur la cognition au sein du vieillissement normal. De fait, bien que cette relation entre la charge amyloïde et la MÉ ait été rapportée comme significative dans plusieurs études, les tailles d'effet demeurent d'un niveau faible à modéré, témoignant d'un impact léger, quoique non négligeable (Hedden et al., 2013). C'est pourquoi il est intéressant de noter que dans le cadre de cette thèse une relation statistiquement significative entre la charge amyloïde et la MÉ a été obtenue avec un peu plus d'une centaine de participants. Ce résultat est d'autant plus robuste et corrobore la littérature actuelle en démontrant un impact bien réel de l'accumulation de ce biomarqueur sur la MÉ. Cette fonction cognitive serait ainsi particulièrement vulnérable à ce biomarqueur de la maladie d'Alzheimer qui s'accumule précocement au niveau cérébral chez une proportion significative de personnes âgées. Cette proposition est cohérente avec une méta-analyse ayant rapporté que, parmi plusieurs fonctions cognitives, la MÉ était celle qui s'associait le plus significativement à la charge amyloïde, et ce, avec la taille d'effet la plus grande (Hedden et al., 2013).

De plus, relativement à l'influence de la taille d'échantillonnage, certaines études qui ne rapportent pas d'association entre la charge amyloïde et les performances cognitives ont d'ailleurs été réalisées avec de très petits échantillons (entre 4 et 9 participants PIB+) (Aizenstein et al., 2008; Jack et al., 2008; Mintun et al., 2006; Rowe et al., 2007). Les divergences retrouvées dans la littérature peuvent également s'expliquer par le type d'épreuves cognitives employées

qui sont pour le moins très sommaires (p. ex. mesures globales de cognition) ou moins sensibles (p. ex. inclusion de tests de MÉ comportant des effets plafonds chez les individus plus scolarisés). Alors que d'autres études ne rapportent aucune mesure de MÉ (Aizenstein et al., 2008), fonction qui est pourtant reconnue comme déclinant en premier dans la MA (Epelbaum et al., 2018). Dans le cadre des études de la thèse, les épreuves neuropsychologiques de MÉ ont été soigneusement sélectionnées afin d'éviter des effets plafonds permettant ainsi d'obtenir une plus grande variabilité dans les performances. De plus, les tests employés sont reconnus comme étant sensibles et spécifiques à la MÉ (Drolet et al., 2014; Small, Fratiglioni, Viitanen, Winblad, & Backman, 2000; Storandt & Hill, 1989). Enfin, notons l'absence de mesure de RC dans certaines études, ainsi que la tendance générale à recruter des participants très scolarisés dans la grande majorité de celles-ci, ce qui peut avoir masqué l'impact délétère de la pathologie sur les performances cognitives des personnes âgées.

Par ailleurs, il existe une grande variabilité dans les changements cognitifs associés à l'âge (Lemaire & Bherer, 2005). La présence de biomarqueurs de la MA (dont l'amyloïde cérébrale) pourrait potentiellement expliquer une partie du déclin observé en mémoire (Dupont et al., 2020; Nebes et al., 2013). En effet, les changements en mémoire sont typiquement interprétés comme une conséquence normale du vieillissement (Albert et al., 1995; Craik & Salthouse, 1992). Cependant, ces récentes données suggèrent qu'une partie de ce déclin en mémoire pourrait représenter un processus neuropathologique précoce de la MA, lequel débiterait au cours d'une longue phase préclinique entre le vieillissement normal et la DTA (Goldman & Morris, 2001; Sliwinski, Hofer, Hall, Buschke, & Lipton, 2003).

Le fait de détecter des différences significatives dans les performances cognitives (la MÉ entre autres) en fonction de la charge amyloïde a d'importantes implications concernant la séquence temporelle d'apparition des biomarqueurs de la MA (Jack et al., 2010). À la lumière des résultats de cette thèse et de l'état actuel des connaissances, les dépôts amyloïdes seraient parmi les premiers signes neuropathologiques ayant un impact précoce et sous-clinique sur la cognition, particulièrement sur la MÉ chez des individus âgés porteurs de biomarqueurs de la MA. Subséquemment, alors que cette pathologie atteint un plateau, un déclin cognitif beaucoup plus important serait précipité par la dégénérescence neuronale (accumulation de la protéine Tau et

aggravation de l'atrophie corticale). En effet, il a été démontré à maintes reprises que les biomarqueurs associés à la dégénérescence neuronale sont plus fortement corrélés au profil cognitif et aux signes cliniques (Jack et al., 2019; Sperling et al., 2011). L'identification de biomarqueurs en amont au déclin cognitif proposée par ce type de modèle séquentiel, tel que l'hypothèse de la cascade amyloïde, permet d'identifier des cibles de traitement et de prévention en vue d'intervenir précocement dans l'évolution de la maladie (Duke Han et al., 2017).

#### **4.2.2 Relation entre la charge amyloïde, la cognition et la RC**

Les résultats de la thèse indiquent que la RC pourrait influencer le vieillissement cognitif, notamment par son effet protecteur contre la charge amyloïde. De fait, les manifestations cognitives (c.-à-d. performance en MÉ) de cette pathologie diffèrent en fonction d'une RC plus ou moins grande chez des individus ne présentant aucun signe clinique (asymptomatiques). Bien que les données se rapportant à la modération de l'impact de l'amyloïde sur la MÉ sont plus mitigées dans la littérature, nos résultats sont cohérents avec certaines études post-mortem et en neuroimagerie ayant utilisé des mesures de cognition globale (Bennett et al., 2005; Bennett et al., 2003; Roe, Mintun, et al., 2008). Les résultats vont également dans le sens d'une étude ayant rapporté que la pathologie Alzheimer est moins susceptible d'être exprimée cliniquement chez des aînés plus scolarisés sans diagnostic de démence (Roe, Xiong, Miller, & Morris, 2007).

La scolarité est parfois considérée comme une variable intermédiaire à d'autres facteurs pouvant avoir un impact sur le bien-vieillir. Certains auteurs avancent qu'un plus haut niveau de scolarité refléterait davantage de meilleures opportunités de vie plutôt que de sous-tendre entièrement de meilleures capacités intellectuelles qui sont généralement associées à la poursuite d'études plus avancées (Rolstad et al., 2009). Dans le même ordre d'idées, la scolarité étant associée à un niveau socio-économique plus élevé, celle-ci peut donner lieu à une meilleure accessibilité à des soins de santé et un meilleur contrôle des maladies (Ross & Mirowsky, 1999). Cependant, Staff, Murray, Deary et Whalley (2004) ont démontré que l'effet positif de la scolarité sur le fonctionnement cognitif au long court demeurerait même après avoir contrôlé pour le niveau de pathologie cérébrovasculaire, celle-ci s'exprimant par différents risques dont la diète alimentaire, le niveau d'activité physique, l'usage de tabac, etc. Néanmoins, il ne peut être

entièrement exclu que l'effet protecteur de la scolarité puisse être médié en partie par certains facteurs environnementaux et de santé (Alley, Suthers, & Crimmins, 2007; Deary et al., 2009).

La scolarité étant la mesure de RC la plus utilisée dans ce courant de recherche auprès de personnes âgées cognitivement normales (Pettigrew & Soldan, 2019), très peu d'études se sont intéressées à d'autres proxys de RC, tels que les activités du style de vie, la profession ou le vocabulaire, des facteurs de réserve pourtant reconnus comme ayant un impact important sur la cognition (Scarmeas & Stern, 2003; Stern et al., 1994). L'article 2 rapporte des résultats novateurs en ce qui a trait à la profession et son rôle protecteur contre l'impact de la charge amyloïde. En effet, à notre connaissance, aucune autre étude transversale n'avait investigué si ce facteur de RC (Stern et al., 2018) pouvait, à l'instar de la scolarité, compenser les changements cognitifs associés à la présence significative de cette pathologie Alzheimer chez des aînés cognitivement intacts. Il faut noter que de façon similaire à la scolarité, la recherche sur les activités professionnelles a démontré que des tâches complexes et exigeantes reliées à l'emploi prédisaient plus de comportements prosanté et un meilleur contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (Bonde, 2008; Kouvonen et al., 2007). Par conséquent, il est plausible que ces variables intermédiaires (p. ex. meilleur contrôle des maladies) puissent contribuer en partie à cet effet protecteur d'un emploi cognitivement plus exigeant et complexe.

D'autre part, l'étude 2 de la thèse a également permis d'établir que la combinaison de la profession et de la scolarité en un score composite de RC représente un marqueur de protection notable contre l'effet délétère de la pathologie amyloïde. Ce résultat est cohérent avec un article de revue de littérature ayant rapporté que les activités professionnelles pouvaient contribuer seules ou en interaction avec le niveau de scolarité à la capacité à faire face plus efficacement aux changements cérébraux rencontrés dans le vieillissement normal et de retarder l'apparition de la démence (Stern, 2006). De plus, il a été démontré que la stimulation intellectuelle reçue au cours de la vie par le biais de la scolarité et la profession influençait de façon plus importante les performances cognitives actuelles des personnes âgées comparativement aux activités cognitivement stimulantes actuelles (c.-à-d. réalisées au cours de la dernière année précédant la participation à l'étude) (Vemuri et al., 2012). Ainsi, la scolarité et la profession seraient les mesures qui représenteraient le mieux la RC à ce stade de l'évolution de la pathologie amyloïde.

Néanmoins, la scolarité et la profession, individuellement et conjointement, semblent offrir des avantages relativement similaires dans la capacité des personnes âgées cognitivement normales à résister au fardeau amyloïde. Une explication pour laquelle il n’y aurait pas de valeur ajoutée à la combinaison de ces deux facteurs de RC, relativement à chaque facteur pris individuellement, serait que les personnes âgées avec un haut niveau de scolarité retirent un gain cognitif moindre de la profession, étant donné qu’ils ont déjà accumulé une réserve substantielle par le biais de la stimulation intellectuelle associée à la scolarité. En d’autres mots, il n’y aurait pas de bénéfice additionnel d’avoir un haut niveau de profession si l’on a déjà un haut niveau d’éducation. Un constat semblable s’applique également à la profession. Une profession cognitivement exigeante représenterait en elle-même un facteur de protection important en présence d’un faible niveau de scolarité. Autrement dit, un niveau élevé de scolarité ne représenterait pas un gain additionnel significatif en présence d’une profession cognitivement exigeante. Cette interprétation est compatible avec les conclusions de l’étude de Christensen et collègues (1996), qui ont démontré que parmi les aînés ayant atteint un haut niveau de scolarité, le degré d’activités de loisirs modifiait peu leur niveau de performance à des tests de mémoire. Tandis que dans le groupe d’aînés peu scolarisés, la stimulation reçue de la pratique fréquente d’activités de loisirs variées leur permettait de mieux performer à des épreuves de mémoire que leurs pairs moins actifs.

Parmi les études examinant l’effet de la RC sur l’association entre la charge amyloïde et la cognition chez des aînés en bonne santé, le vocabulaire ainsi que les habiletés verbales de façon plus générale sont les indicateurs de RC qui ont été le plus utilisés après la scolarité. Globalement, les résultats de la thèse convergent avec ces études qui rapportent systématiquement que la relation entre la charge amyloïde et la cognition dans le vieillissement normal est modifiée par des mesures de vocabulaire et d’habiletés verbales (ERVT, WRAT-4 et AMNART) (Duff et al., 2013; Malek-Ahmadi et al., 2017; Rentz et al., 2010). Dans l’ensemble, cela suggère que ce type de proxy de RC est protecteur contre les répercussions cognitives liées à la pathologie amyloïde.

De façon plus surprenante, nous n’avons pas retrouvé d’effet protecteur découlant des activités liées au style de vie. En effet, chez le sous-groupe de personnes âgées qui rapportaient une participation élevée à des activités de loisirs et de vie quotidienne, la charge amyloïde était de façon inattendue significativement associée aux performances en MÉ. L’absence d’effet

protecteur de ce type d'activités diffère d'une littérature pourtant robuste à l'égard de ce facteur reconnu comme contribuant à augmenter la RC et permettant de compenser des niveaux plus élevés de neuropathologie (Fabrigoule et al., 1995; Fancourt, Steptoe, & Cadar, 2018; Pettigrew & Soldan, 2019; Scarmeas, Levy, Tang, Manly, & Stern, 2001; Verghese et al., 2003). Nos résultats divergent également d'une étude antérieure réalisée auprès de personnes âgées sans DTA (Vemuri et al., 2012). Les auteurs ont rapporté que bien que les performances cognitives soient significativement associées à différents biomarqueurs de la MA (dont la charge amyloïde), les activités liées au style de vie y étaient encore plus fortement associées. Autrement dit, ce facteur de RC avait une plus grande influence sur la cognition que la présence des biomarqueurs. La divergence entre les résultats de ces études et les nôtres pourrait possiblement s'expliquer en partie par l'utilisation d'une adaptation francophone non validée du questionnaire mesurant les activités du style de vie.

En outre, bien que le score composite regroupant toutes nos mesures de RC atténue également l'impact du fardeau amyloïde, la taille d'effet demeure relativement semblable à celle du score combinant la scolarité et la profession. Compte tenu de l'absence de modération par les proxys de vocabulaire et du style de vie, lorsque considérés individuellement, il nous apparaît probable que l'effet de modération obtenu avec le score composite ait été engendré principalement par la scolarité et la profession. Dans la mesure où des résultats plutôt étonnants ont été obtenus avec le vocabulaire et les activités liées au style de vie, des analyses supplémentaires avec une plus grande taille d'échantillon ainsi qu'une autre mesure des activités liées au style de vie seraient tout indiquées. Une telle démarche permettrait de conclure sur la pertinence de cette combinaison de proxys de RC dans l'étude de la relation entre les dépôts amyloïdes et la cognition au sein du vieillissement normal.

Dans l'ensemble, les résultats de cette thèse suggèrent que la RC peut atténuer l'impact d'un biomarqueur de la MA sur le fonctionnement cognitif d'aînés qui ne présentent pas de manifestations cliniquement notables. Ce résultat appuie l'hypothèse selon laquelle l'absence de relation entre la charge amyloïde et la cognition dans certaines études soit attribuable à la présence de mécanismes associés à la RC qui peuvent avoir masqué les effets de ce processus neuropathologique (Jansen et al., 2018). Par ailleurs, l'absence d'effet protecteur de la RC,

lorsque mesurée par la scolarité, dans certaines études peut être attribuable au fait que la moyenne du nombre d'années de scolarité (15 ans et plus) des participants recrutés était élevée (Malek-Ahmadi et al., 2017; Roe, Mintun, et al., 2008). Effectivement, nos résultats démontrent précisément que la relation entre la charge amyloïde et la MÉ devient non significative chez les participants âgés avec un niveau de scolarité élevé. D'ailleurs, indépendamment du type de mesure de RC utilisé, une sélection trop homogène des participants sur la base de critères spécifiques tels que l'éducation (p. ex. sélectionner que des participants avec un niveau élevé) constitue une limite des études actuelles dans ce domaine (Mungas et al., 2018). De plus, des différences importantes entre les études existent également dans la façon de mesurer un proxy de RC. Par exemple, le choix des activités évaluées et la façon dont elles sont mesurées (questionnaires, entrevues, etc.), la période de vie durant laquelle l'activité a été réalisée, la durée, la fréquence, quels types de tâches étaient impliquées, etc. D'autres différences méthodologiques entre les études peuvent également être à l'origine des divergences retrouvées dans la littérature, telles que le statut clinique des participants recrutés. À titre d'exemple, certains groupes de participants sont qualifiés de « non-déments », c'est-à-dire regroupant à la fois des personnes âgées cognitivement normales et des patients ayant un TCL. Cependant, ces deux groupes cliniques diffèrent quant à leurs niveaux de performances cognitives, l'ampleur et la nature des atteintes neuropathologiques ainsi que possiblement dans leurs niveaux de RC (p. ex. mesure d'activités de loisirs actuels). Aussi, des participants asymptomatiques sont parfois regroupés avec des patients DTA. Par conséquent, dans ce type d'étude, il est envisageable que les effets protecteurs de la RC sur les manifestations cliniques diminuent à mesure que les niveaux de pathologie amyloïde augmentent. Cette observation suggère que les mécanismes de la RC ne seraient plus en mesure de compenser autant avec la progression de la maladie en étant surpassés par les effets de la neuropathologie (Rentz et al., 2010; Roe, Mintun, et al., 2008). Enfin, notons le choix d'analyses effectuées (dichotomique ou en continu) qui peut avoir un impact sur les résultats obtenus. Plus précisément, suivant l'approche dichotomique, certaines études ont divisé leur échantillon de participants en « PIB+ » et « PIB- ». Considérant qu'environ un tiers des personnes cognitivement normales présente une charge amyloïde élevée, les analyses



subséquentes sont généralement réalisées sur un nombre restreint de participants, entraînant ainsi un possible manque de puissance statistique.

En dépit des quelques divergences entre les études transversales, nos conclusions abondent dans le sens de nombreuses études épidémiologiques ayant démontré que l'impact clinique des changements cérébraux liés à l'âge ou à une pathologie Alzheimer est atténué par la RC telle que mesurée par la scolarité, la profession, les activités de loisirs et le vocabulaire (Amieva et al., 2014; Andel et al., 2005; Fabrigoule et al., 1995; Kröger et al., 2008; Lindsay et al., 2002; Pettigrew et al., 2013; Roe et al., 2011; Stern et al., 1994; Tyas, Manfreda, Strain, & Montgomery, 2001). Une étude épidémiologique d'envergure d'Amieva et collègues (2014) a d'ailleurs rapporté que la progression vers un diagnostic de démence s'échelonnait sur une période d'environ sept ans chez des personnes âgées peu scolarisées comparativement à leurs pairs très scolarisés qui ont reçu un diagnostic en moyenne 15 à 16 ans après l'apparition des premiers signes subtils de déclin cognitif. Il y aurait donc une période d'environ 7 à 8 ans sans atteinte cognitive significative chez les aînés très scolarisés. Parmi les aînés qui évolueront vers une DTA, celles ayant une plus haute RC seraient alors protégées plus longtemps des effets de l'avancée neuropathologique de la MA.

Enfin, certains auteurs suggèrent que ces facteurs de RC pourraient également ralentir, voire même arrêter la progression de la neuropathologie associée à la MA, notamment en étant associée à une réduction de la production de ces biomarqueurs dans le cerveau au cours de la vie (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018). Les résultats rapportés dans le cadre de cette thèse relativement à un lien direct entre la RC et la charge amyloïde au niveau cérébral sont préliminaires, mais ils montrent néanmoins une corrélation significative et négative entre la charge amyloïde et différents proxys de RC (scolarité, profession et vocabulaire). Ce résultat pourrait suggérer que la RC agirait directement sur l'accumulation d'amyloïdes cérébrales, ce qui a été rapporté par quelques études récentes (Arenaza-Urquijo et al., 2017; Landau et al., 2012; Lo & Jagust, 2013; Lyons et al., 2018; Wirth, Haase, Villeneuve, Vogel, & Jagust, 2014; Wirth, Villeneuve, La Joie, Marks, & Jagust, 2014). D'autres études n'ont cependant pas trouvé de telle relation (Bennett et al., 2003; Brayne et al., 2010; Rawlings et al., 2019; Rentz et al., 2017). Cette capacité présumée à ralentir la progression de la pathologie réfère au concept de maintenance

cérébrale (« brain maintenance ») impliquant une préservation de l'intégrité cérébrale par le biais de facteurs génétiques et environnementaux (cf. section Substrats neurocognitifs de la réserve cognitive) (Nyberg et al., 2012; Stern et al., 2018). En résumé, les expériences de vie qui sous-tendent la RC pourraient donc aussi contribuer directement à cette maintenance cérébrale (Stern, 2017).

En somme, nos résultats contribuent aux efforts actuels ayant pour objectif de mieux caractériser la relation entre les biomarqueurs de la MA, la cognition et la RC. En ce sens, ils permettent de mieux comprendre comment les mesures de RC affectent l'association entre la charge amyloïde et la fonction cognitive qui semble la plus vulnérable à cette pathologie, soit la MÉ, et ce, à un point précis dans le temps (phase asymptomatique). À la lumière des résultats de la thèse, les expériences survenant tôt dans la vie (dont la scolarisation au début de la vie) ainsi que celles réalisées tout au long de la vie adulte (telles que les activités professionnelles) semblent avoir une portée particulièrement importante dans le contexte du vieillissement pour compenser l'accumulation de la pathologie Alzheimer.

#### **4.2.3 Expériences de vie et formation de la RC**

La RC est conceptualisée comme une capacité qui se construit à travers des expériences et activités cognitivement exigeantes et stimulantes (Barulli & Stern, 2013). Pour qu'une expérience de vie soit contributive à la RC, elle doit offrir, entre autres, un contexte de nouveauté (vs activité routinière/automatique) où les apprentissages se renouvellent régulièrement. En revanche, l'exécution répétée d'une activité dans laquelle un individu est expérimenté serait moins profitable en termes de réserve (Bielak, 2010). Cette adaptation continue aux contingences de l'environnement permet au cerveau de demeurer actif, ce qui conduirait à augmenter la RC (Bielak, 2010). Plus précisément, les expériences de vie et environnements qui fournissent une myriade de stimulations cognitives et qui sont complexes sur le plan des capacités de prise de décision et de résolution de problème seraient les plus contributifs à la RC (Andel et al., 2005; Bielak, 2010). Le fait d'être confronté à ces situations de façon répétée au cours d'une

vie pourrait conduire à une plus grande redondance<sup>8</sup> des réseaux neuronaux sous-tendant la cognition (Bennett et al., 2003). En présence de connexions redondantes, le traitement de l'information peut alors se faire par le biais d'un autre réseau neuronal lorsque certaines connexions synaptiques sont détruites, rendant ainsi ces systèmes moins vulnérables à la pathologie ultérieurement. Dans le même ordre d'idées, plusieurs résultats d'études en neuroimagerie appuient la proposition que les changements cérébraux associés à diverses expériences de vie pourraient favoriser le développement d'une plus haute RC. Notamment, des corrélations significatives et positives ont été rapportées entre des modifications neurobiologiques (p. ex. épaisseur corticale et volume des structures cérébrales) et une scolarité de haut niveau (Coffey, Saxton, Ratcliff, Bryan, & Lucke, 1999), certaines occupations professionnelles spécialisées (Gaser & Schlaug, 2003; Maguire et al., 2000), le niveau de littératie (Carreiras et al., 2009) ainsi que des activités de loisirs (Lee et al., 2010). La direction de la causalité ne peut être établie sur la simple base de ces associations. Cependant, les études en intervention (p. ex. programme de stimulation cognitive et/ou d'exercices physiques) mettent en lumière que diverses expériences liées au style de vie pourraient conduire à une meilleure intégrité cérébrale. Plus précisément, une augmentation du volume hippocampique a été constatée chez des personnes âgées suite à une intervention d'exercices aérobiques d'une durée de six mois (Erickson et al., 2011). De façon similaire, des entraînements cognitifs hebdomadaires réalisés sur des périodes allant de deux à six mois ont montré des effets positifs sur la microstructure de la matière blanche et sur l'épaisseur corticale autant chez des adultes d'âge moyen que des personnes âgées (Engvig et al., 2010; Lövdén, Bodammer, et al., 2010). De surcroît, chez de plus jeunes adultes, la pratique d'activités cognitivement stimulante ainsi que l'apprentissage de nouvelles connaissances et habiletés (p. ex. connaissances médicales, plan d'une ville, etc.) a été associée à une augmentation de la matière grise au niveau des hippocampes et une meilleure intégrité de la matière blanche (Draganski et al., 2006; Ilg et al., 2008; Kwok et al., 2011; Takeuchi et al., 2010; Woollett & Maguire, 2011).

---

<sup>8</sup> La redondance neuronale correspond à une organisation cérébrale riche en termes de nombre de neurones et de connexions synaptiques. Ainsi, différents patrons d'activité neuronale peuvent générer une même réponse (Hennig et al., 2018)

Relativement à la scolarisation, cette expérience de vie offrirait un contexte riche en termes d'activités intellectuelles et créatives variées, ce qui aurait pour effet de maintenir une plus grande activité neuronale. Il a également été suggéré que la scolarité par le biais de cette stimulation intensive s'échelonnant sur plusieurs années pouvait augmenter la densité synaptique (Katzman, 1993). Cet accroissement de la connectivité neuronale retarderait la survenue d'un dysfonctionnement neuronal et l'apparition des symptômes y étant associée (Cummings et al., 1998). Ainsi, à la lumière de ces résultats, il semble que l'enrichissement des liens synaptiques survenant tôt dans la vie soit crucial pour le maintien d'un fonctionnement cognitif optimal lors du vieillissement. En outre, il est plausible de postuler que des mécanismes similaires sont en jeu pour expliquer que le niveau de vocabulaire d'une personne puisse contribuer au développement d'une RC plus robuste. En effet, le vocabulaire reflète une partie du bagage de connaissances sémantiques accumulées au cours de la vie et est fortement corrélé au niveau culturel et scolaire. Il peut donc être considéré comme le reflet d'une stimulation cognitive à laquelle un individu a été exposé au cours de sa vie (Lezak et al., 2012; Reed et al., 2010). Quant à la réalisation d'activités professionnelles complexes, elle pourrait permettre de poursuivre cet accroissement de connexions synaptiques une fois le cheminement académique complété (Stern, 2012). Bref, les activités qui promeuvent une densité synaptique plus importante pourraient potentiellement avoir les effets les plus durables sur la cognition au long cours (Bielak, 2010).

#### **4.2.4 Substrats neurocognitifs de la RC**

Dans le cadre de cette thèse, la vulnérabilité réduite aux effets d'une pathologie Alzheimer au niveau cognitif a été étudiée sous l'angle de la RC. Cependant, différents modèles ont été proposés pour rendre compte de cette résilience aux effets de l'âge ou de lésions cérébrales dont font preuve les personnes âgées qui ont pratiqué diverses activités cognitivement stimulantes au cours de leur vie (Stern et al., 2018). En lien avec l'élaboration de tels modèles, différentes terminologies ont été utilisées. Globalement, le terme de résilience fait référence à divers mécanismes neurocognitifs qui offrent une protection accrue face aux effets du vieillissement ou à la présence d'une pathologie cérébrale. Par conséquent, cette résilience permet à certains individus de demeurer cognitivement normaux malgré la présence substantielle de pathologie.

Ce concept peut aussi représenter la capacité à maintenir un rendement cognitif supérieur à ce qui serait normalement attendu par rapport au niveau de pathologie mesuré (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018). La résilience a donc été proposée comme terme général pour rendre compte de différents mécanismes neurocognitifs associés à cette protection accrue, parmi lesquels figurent la RC, la réserve cérébrale et la maintenance cérébrale (Stern et al., 2018).

Le concept de maintenance cérébrale a brièvement été abordé en lien avec certains résultats des articles de la thèse ayant montré une association significative et négative entre la quantité d'amyloïde cérébrale et différentes mesures de RC (scolarité, profession, vocabulaire). Cette association tend à suggérer que ces facteurs liés au style de vie offriraient une protection en favorisant également la préservation de l'intégrité cérébrale de par une moindre accumulation de pathologie amyloïde (Nyberg et al., 2012; Stern et al., 2018). Ce résultat est donc cohérent avec le concept de maintenance cérébrale qui met l'accent sur l'absence ou le sursis relatif des changements cérébraux associés au vieillissement ou à la pathologie (Nyberg et al., 2012). Conséquemment, les structures cérébrales étant relativement exemptes de lésions permettraient aux personnes âgées de maintenir un meilleur fonctionnement cognitif et ne démontrer que peu ou pas de déclin cognitif (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018; Nyberg et al., 2012; Stern et al., 2018). Cependant, le devis de recherche sur lequel reposent les résultats de la présente thèse étant transversal, une prudence est de mise dans l'interprétation concernant cette association entre les proxys de RC et la charge amyloïde. Des études longitudinales seront requises afin de déterminer si certaines expériences de vie peuvent effectivement conduire à une moindre accumulation de pathologie, telle que les dépôts amyloïdes.

Alors que le concept de maintenance cérébrale tente d'expliquer pourquoi certaines personnes seraient en mesure de préserver une plus grande intégrité cérébrale dont découle un meilleur fonctionnement cognitif, le concept de réserve (cognitive et cérébrale) a quant à lui été élaboré afin d'expliquer les différences interindividuelles dans la capacité à tolérer un niveau d'altérations cérébrales ou de pathologie plus importantes avant que le fonctionnement cognitif ne soit davantage compromis. Plus précisément, cette capacité à compenser les déficits repose sur des processus actifs (RC) et passifs (réserve cérébrale) (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018). Relativement à la RC, ce concept repose sur les différences interindividuelles quant à la capacité

à activer les processus cognitifs (ou réseaux neuronaux) et la façon dont ceux-ci sont déployés lors de la réalisation d'une tâche cognitive (Stern, 2017). Ces mécanismes compensatoires reposeraient tant sur des processus cognitifs que des caractéristiques ou processus cérébraux (Barulli & Stern, 2013; Stern, 2009; Stern et al., 2018). Cette plus grande adaptabilité des mécanismes neurocognitifs permettant de mieux résister aux effets délétères de processus neuropathologiques ou du vieillissement cérébral s'expliquerait par l'efficacité, la capacité et la flexibilité neuronale (Stern, 2006, 2017; Stern et al., 2018).

Premièrement, l'efficacité neuronale permettrait une meilleure utilisation des réseaux cérébraux qui sont typiquement sollicités lors d'une tâche cognitive (Mormino et al., 2009; Stern et al., 2018). L'efficacité neuronale peut être mesurée indirectement par le biais des différences d'activations cérébrales générées par une tâche cognitive (Stern, 2009). Les personnes âgées ayant une plus haute RC présenteraient des réseaux neuronaux qui s'activent à un degré moindre que leurs pairs ayant une plus faible RC pour effectuer une même tâche, et ce, pour un niveau de performance équivalent (Barulli & Stern, 2013; Stern, 2009, 2017). À titre d'exemple, parmi des individus âgés cognitivement normaux, ceux ayant une plus haute RC montraient des activations cérébrales moins importantes lors d'épreuves sollicitant la MÉ et la mémoire de travail comparativement à ceux ayant une RC réduite, et ce, dans les régions typiquement associées à ce type de tâches, soit les régions temporales et frontales respectivement (Bartrés-Faz et al., 2009; Solé-Padullés et al., 2009). Deuxièmement, une plus grande capacité des réseaux neuronaux reflète le potentiel de ceux-ci à s'activer de façon beaucoup plus importante face à des tâches cognitives exigeantes (Stern, 2017). Ainsi, un niveau plus élevé de RC permettrait d'activer davantage les régions et réseaux cérébraux typiquement associés à la réalisation d'une tâche lorsque cette dernière devient particulièrement exigeante cognitivement. En retour, cette plus grande activation favoriserait un meilleur rendement dans l'accomplissement de ladite tâche. Plusieurs études ont démontré que certains indicateurs de RC sont associés à des patrons d'activation cérébrale plus efficaces et ayant une plus grande capacité dans certains contextes (p. ex. face à une tâche de niveau de difficulté croissant) (Habeck et al., 2003; Stern, 2003). Troisièmement, une plus grande RC permettrait de modérer les effets de la pathologie amyloïde via le recrutement de réseaux neuronaux non spécifiques ou alternatifs à ceux typiquement

activés pour une tâche cognitive (flexibilité neuronale) (Barulli & Stern, 2013; Stern et al., 2018). Dans le cas où une aire cérébrale deviendrait dysfonctionnelle par la présence de processus neuropathologiques, des aires cérébrales non atteintes pourraient être recrutées et adaptées afin de soutenir les fonctions cognitives nécessaires à la tâche à effectuer. En d'autres termes, lorsque le réseau neuronal primaire (c.-à-d. supportant typiquement la fonction cérébrale sollicitée) ne peut s'activer normalement, des réseaux neuronaux non spécifiques à la tâche en question seront activés. À cet égard, des études en neuroimagerie ont observé des activations cérébrales non habituelles lors de tâches de mémoire. Plus précisément, au lieu d'une activation latéralisée à une seule région corticale lors d'épreuves de mémoire, les personnes âgées ayant une RC plus élevée présentaient également une activation dans la région homologue de l'autre hémisphère cérébral, témoignant d'une réorganisation fonctionnelle pour soutenir un meilleur rendement cognitif. Ces activations bilatérales chez la personne âgée ont été observées au niveau des aires frontales, temporales et pariétales (Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002; Grady, Bernstein, Beig, & Siegenthaler, 2002; Grady, Randy McIntosh, Horwitz, & Rapoport, 2000). Cette utilisation de réseaux neuronaux alternatifs ne s'appliquerait pas uniquement aux régions homologues. En effet, le changement dans les patrons d'activation peut s'observer entre les différents lobes cérébraux. Notamment, lors de la réalisation d'une tâche de mémoire, il serait possible pour des aînés qui ont une RC élevée, mais un volume hippocampique réduit en raison de la présence de lésions pathologiques, de compenser ces atteintes par le recrutement de régions frontales. Les déficits en mémoire peuvent ainsi être compensés par une plus grande implication de processus de contrôle/monitorage issus du cortex préfrontal (Cabeza, Locantore, & Anderson, 2003; Vuoksimaa et al., 2013). Au plan comportemental, cette plus grande flexibilité dans la sélection du réseau se manifesterait par l'utilisation de stratégies alternatives pour compenser les lésions cérébrales chez des personnes dont la RC est plus élevée (Stern, 2009).

Par ailleurs, bien qu'on y reconnaisse des bases cérébrales, la RC se distingue de la réserve cérébrale. Cette dernière, contrairement à la RC, ne reposerait pas sur une adaptation active des processus cognitifs face aux dommages cérébraux (Stern, 2003). Cette forme de réserve est dite passive étant donné qu'elle reposerait plutôt sur le capital neurobiologique. Les différences interindividuelles au niveau des caractéristiques structurelles et anatomiques du cerveau (p. ex.

volume cérébral, nombre de neurones et de synapses) permettraient à certains individus de mieux compenser la présence de pathologie cérébrale. Ainsi, ces personnes présentant une plus grande réserve cérébrale auraient plus de ce capital neurobiologique à perdre avant que des symptômes cliniques n'apparaissent (Stern et al., 2018). Bien qu'elles soient encore conceptualisées comme deux types de réserve distincte, l'existence d'un certain chevauchement entre ces concepts est proposée par quelques auteurs (Barulli & Stern, 2013; Stern, 2009; Ward et al., 2015). Il a été suggéré que la forme active de réserve (RC) puisse être supportée au niveau cérébral par la forme passive (réserve cérébrale) (Stern, 2017). Néanmoins, selon Darby et collègues (2017), la RC ne reposerait pas uniquement sur des caractéristiques neurobiologiques. Cette étude a démontré que l'effet d'une plus haute RC demeurerait même après avoir contrôlé pour des variables neurobiologiques (p. ex. l'atrophie corticale régionale).

À cet égard, les travaux de Lövdén et collègues (2010) appuient l'importance de considérer la dimension purement comportementale de la RC qui reposerait uniquement sur des processus cognitifs. Les auteurs avancent que l'utilisation de certaines connaissances, stratégies ou représentations acquises tout au long de la vie serait contributive aux effets de la RC, sans toutefois être associées à des différences structurelles pouvant supporter cet effet protecteur. Parmi les processus cognitifs pouvant sous-tendre la RC, Darby et collègues (2017) suggèrent que l'utilisation des fonctions exécutives et des connaissances sémantiques pourrait être un mécanisme par lequel la RC permet une meilleure préservation des performances cognitives. Concrètement, l'effet bénéfique d'une plus haute RC a été retrouvé surtout lors de tâches cognitives contenant une composante exécutive et sémantique plus importante, telles que le sous-test des Histoires Logiques. Le fait que le contenu à apprendre consiste en des histoires qui sont lues aux participants, les éléments dont ils doivent se souvenir sont nécessairement sémantiquement liés. Ce test offre donc l'opportunité d'utiliser des stratégies sémantiques/exécutives qui favorisent de meilleures performances. Dans l'ensemble, les résultats de l'étude de Darby et collègues (2017) suggèrent que l'effet de la RC repose, du moins en partie, sur l'utilisation de stratégies exécutives et sémantiques. Ce type d'interprétation pourrait également expliquer l'effet protecteur de la RC obtenu dans le cadre de la présente thèse. En effet, la MÉ a été mesurée à partir d'un score composite portant, entre autres, sur la



performance au sous-test des Histoires Logiques (WMS-III) (Tulsky, Chiaravalloti, Palmer, & Chelune, 2003). Quant à la deuxième épreuve de MÉ utilisée, soit les 15 mots de Rey (« Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) ») (Schmidt, 1996), elle n'offre typiquement pas de catégorie sémantique (c.-à-d. que les mots ne sont pas liés sémantiquement) pouvant aider à l'encodage et la récupération des informations à apprendre. Ainsi, la possibilité d'utiliser des stratégies exécutives/sémantiques afin de favoriser la performance est limitée. Néanmoins, la possibilité d'appliquer ce type de stratégies ne peut être complètement éliminée. Par conséquent, il est possible que d'autres stratégies, outre les catégories sémantiques, aient été déployées pour mémoriser plus efficacement les items à apprendre. En effet, certains participants nous ont rapporté de façon anecdotique avoir utilisé certaines techniques de mémorisation lors de l'apprentissage de la liste de mots, telle que l'imagerie mentale (offrant un support sémantique lors de l'encodage des mots et de leur rappel).

#### **4.2.5 Implications cliniques et thérapeutiques**

En premier lieu, notons que les résultats de la thèse sont de nature transversale. Ainsi, bien que nous discutons de la phase préclinique, il n'est pas possible de déterminer si les participants de cette étude démontrant un fardeau amyloïde significatif sont sur une trajectoire vers la DTA. Il est effectivement possible que ces personnes âgées n'évoluent jamais vers un stade de démence. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence lorsqu'il est question de phase préclinique de la MA. Néanmoins, les études de la thèse apportent un éclairage sur l'impact de la charge amyloïde sur le fonctionnement cognitif de personnes âgées porteuses d'un biomarqueur important de la MA. De manière plus générale cependant, une meilleure compréhension de la phase préclinique de la MA pourrait contribuer à identifier plus rapidement et plus précisément les aînés susceptibles d'être sur une trajectoire vers la DTA. Dans ce contexte, il demeure fondamental de mieux comprendre le rôle de différents facteurs modulant ce risque de progression. Ainsi, la thèse souligne l'importance d'identifier et de documenter les différents facteurs liés au style de vie qui influencent l'expression clinique d'une pathologie sous-jacente, telle que la charge amyloïde. En particulier, en l'absence de techniques de neuroimagerie dans un contexte clinique, le fait de documenter et de tenir compte de différents facteurs de RC permet de contextualiser la performance cognitive dans le cadre d'un examen cognitif approfondi.

En second lieu, les résultats de la thèse soutiennent l'idée qu'au-delà de l'emploi de techniques de neuroimagerie sophistiquées et d'épreuves neuropsychologiques sensibles et spécifiques, il est essentiel de prendre en compte les différents aspects de RC propres à chaque individu, ce qui permettrait de mieux prédire leur évolution clinique (Reed et al., 2010). En d'autres termes, il est envisageable dans un futur relativement proche que la prise en compte simultanée des facteurs de réserve, des résultats découlant de la neuroimagerie (p. ex. imagerie TEP-PIB) et d'une évaluation neuropsychologique détaillée pourraient permettre dans le contexte d'un suivi longitudinal à long terme de mieux identifier les personnes âgées asymptomatiques à risque d'évoluer vers une DTA et d'en prédire le décours temporel de façon plus précise. En ce sens, il a été rapporté que la valeur prédictive des biomarqueurs de la MA pour établir le diagnostic de la DTA est augmentée lorsque des facteurs liés à la RC sont considérés (Roe et al., 2010). Ces éléments de RC pourraient aider les cliniciens à mieux prédire la trajectoire des changements cognitifs qui pourraient survenir dans un avenir plus ou moins proche chez la personne âgée dans un contexte d'évaluation neuropsychologique ainsi que la vitesse d'évolution de ce déclin. En effet, tel que démontré par Amieva et collègues (2014), dès les premiers signes subtils de déclin cognitif, les personnes âgées plus scolarisées déclinent sur une plus longue période de temps avant d'atteindre les critères diagnostiques de démence. Par contre, ces personnes présentent souvent une chute abrupte de déclin cognitif lorsque les mécanismes sous-tendant cette réserve ne peuvent plus compenser les atteintes cérébrales croissantes (Stern, 2012; Stern, Albert, Tang, & Tsai, 1999). Ce déclin abrupt, où la pathologie semble excéder la capacité de la RC à faire face à cette dernière, se produirait surtout après l'annonce du diagnostic de démence, tandis que le déclin cognitif se ferait plus lentement durant la phase préclinique (Amieva et al., 2014; Scarmeas, Albert, Manly, & Stern, 2006; Stern et al., 1999). Pour expliquer cette chute abrupte du déclin cognitif, il a été suggéré que les réseaux cérébraux sous-jacents à la RC deviennent eux aussi progressivement atteints dans un contexte où la pathologie continue de prendre de l'ampleur (Soldan et al., 2013). Ce double effet (« double hit ») pourrait ainsi potentialiser une exacerbation des manifestations cliniques. Néanmoins, malgré le fait que les individus ayant une RC élevée déclinent plus rapidement et démontrent des atteintes cognitives très importantes à partir du moment où le diagnostic est posé, le fait qu'ils puissent vivre 7 à 8

années supplémentaires sans démence (c.-à-d. sans incapacités fonctionnelles significatives) représente un impact majeur tant au plan personnel, familial que sociétal, en plus de diminuer significativement le nombre de nouveaux cas de démence (Amieva et al., 2014).

Il est ainsi essentiel de considérer les gains retirés d'une plus haute RC pour la prévention de la maladie, surtout dans le contexte où la médication actuellement disponible offre des bénéfices limités au plan cognitif (Soldan, Pettigrew, & Albert, 2018). Conséquemment, une meilleure compréhension de la relation entre la charge amyloïde, la cognition et la RC a des répercussions importantes sur la prévention de la maladie. Considérant que différents facteurs de RC ont un effet modérateur sur la charge amyloïde dans un stade où les personnes âgées sont encore cliniquement normales, cela renforce l'idée que ces facteurs font partie de mécanismes de protection qui doivent être pris en compte dans la conception de stratégies préventives. La plupart des proxys de réserve reflètent des expériences de vie qui sont modifiables et qui peuvent ainsi être améliorées tout au long de la vie. La promotion de styles de vie cognitivement stimulants permettrait de contribuer au développement d'une RC plus robuste chez un grand nombre d'individus. Un plus haut niveau de RC retardant le début de la phase symptomatique de la MA permettrait aux personnes âgées de maintenir leur autonomie fonctionnelle plus longtemps et également de minimiser la dépendance envers les aidants naturels. Ainsi, agir en amont pour développer la RC promeut la qualité de vie des aînés, qui peuvent alors demeurer actifs au sein de leur cercle familial et de leur communauté plus longtemps. De surcroît, cette prévention se veut également bénéfique pour un soulagement des services sociaux et de santé pour lesquels les soins apportés aux personnes en perte d'autonomie due à des atteintes cognitives s'élèvent à des milliards de dollars au Canada annuellement (INSPQ 2017).

Nos résultats démontrant que l'effet de la charge amyloïde est modéré par la scolarité et la profession suggèrent que les stratégies de prévention primaire devraient se centrer sur la période de vie de l'enfance jusqu'au milieu de l'âge adulte. Une étude importante à cet égard a été publiée par Livingston et collègues (2017). Les auteurs ont identifié différents facteurs de risque « modifiables » de démence survenant à différentes périodes de la vie, tels que la scolarité, la santé cardiovasculaire, le maintien d'activités sociales et bien d'autres, qui pourraient tous contribuer à la prévention des maladies neurodégénératives ainsi qu'en retarder l'apparition.

Cependant, cette étude n'aborde pas le rôle de la profession qui demeure selon nous un facteur de RC très important. Néanmoins, tel qu'il sera discuté dans la section suivante, la prévention à l'égard de ce type de facteur de vie demeure difficilement réalisable. Relativement à la scolarité, une moindre scolarisation (diplôme d'études secondaires non obtenu) est rapportée comme le deuxième facteur en importance qui influence l'incidence de la démence. Ainsi, l'augmentation du niveau de scolarité de la population pourrait avoir des retombées majeures pour la santé publique en diminuant drastiquement le nombre de cas de DTA (de la Fuente-Fernández, 2006; Livingston et al., 2017). À ce propos, une étude a estimé que de retarder de 5 ans le diagnostic de DTA pourrait faire en sorte de diminuer de 50% la prévalence de ce type de démence (Brookmeyer, Gray, & Kawas, 1998). Dans le contexte où un tiers des cas de démence pourraient être évités, cela dénote de l'importance de promouvoir la scolarité qui est une stimulation intensive reçue tôt dans la vie, contrairement à des facteurs associés à des âges plus avancés. Par conséquent, des politiques de santé publique visant à augmenter la RC par le biais d'opportunités éducatives sont considérées comme pouvant fortement influencer les taux de démence et de déclin cognitif au sein de la population générale (Pettigrew & Soldan, 2019; Soldan et al., 2018).

Des changements dans le style de vie apportée plus tard au cours de la vie ne sont toutefois pas à négliger, car ils pourraient également avoir des effets bénéfiques sur la santé cognitive (Bielak, 2010). Des interventions thérapeutiques de courte durée (p. ex. programme ACTIVE (Willis et al., 2006) qui inclut des entraînements cognitifs pour les personnes âgées) seraient efficaces pour améliorer les habiletés cognitives. Ce type d'intervention pourrait donc avoir des répercussions notables sur la prévention de la MA en contribuant à augmenter la RC. Néanmoins, la généralisation de ce type d'intervention cognitive à d'autres domaines cognitifs que ceux entraînés ainsi que le transfert de ces acquis aux situations de la vie quotidienne demeure à démontrer. De plus, il reste à déterminer si les avantages retirés de ce type de stimulation cognitive reçue ponctuellement et à un âge plus avancé dans la vie peuvent perdurer dans le temps assez longtemps pour avoir un impact sur le délai d'apparition d'un trouble cognitif. Par ailleurs, comme la MA est une maladie déterminée par de multiples éléments qui sont modifiables, il a été suggéré que des interventions portant sur plusieurs facteurs de risque puissent optimiser la prévention de cette maladie. À cet effet, l'étude FINGER est une étude

d'envergure qui a examiné l'impact de la modification d'une variété d'activités et habitudes liées au style de vie (p. ex. entraînement cognitif, activité physique et sociale, diète alimentaire) et d'une meilleure gestion des facteurs de risque vasculaires chez les personnes âgées à risque d'évoluer vers une démence. Les auteurs rapportent que suite à cette intervention de deux ans, le fonctionnement cognitif de ces participants s'est minimalement maintenu, voire même amélioré dans certains cas (Ngandu et al., 2015). Dans l'ensemble, ces études et les résultats de la présente thèse appuient la nécessité que le concept de RC se traduise en stratégies de prévention efficaces pour la MA.

Alors que les études mentionnées précédemment se concentrent sur la prévention de la DTA malgré l'accumulation de la neuropathologie sous-jacente, d'autres études portant sur le développement de traitements pharmacologiques s'inscrivent dans le cadre d'une prévention secondaire. Ces dernières visent à freiner ou éliminer la pathologie comme stratégie de prévention. Étant donné que la pathologie s'accumule environ 20 ans avant les premiers signes cliniques, il est maintenant possible d'identifier des personnes qui pourraient être à risque d'évoluer vers la DTA. Ces essais cliniques recrutent donc des personnes ne présentant aucun symptôme clinique de la maladie, mais chez qui la pathologie a été identifiée à l'imagerie cérébrale (Bennett, Arnold, Valenzuela, Brayne, & Schneider, 2014). Il fait maintenant consensus dans la littérature que ces traitements doivent être administrés le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie afin d'augmenter les chances de réussite du traitement (diminution du taux de déclin et maintien du fonctionnement quotidien). Au contraire, lorsque ces essais pharmacologiques sont administrés plus tardivement dans l'évolution de la maladie, l'atrophie corticale alors présente est irréversible et les symptômes cognitifs demeurent présents malgré la résorption de la pathologie au niveau cérébral (Tarawneh & Holtzman, 2009). Dans ce contexte, les biomarqueurs sont considérés comme essentiels pour guider le développement de tels traitements et déterminer leur efficacité (Blennow, Hampel, & Zetterberg, 2014). Néanmoins, tout médicament futur qui pourrait être développé pour le traitement de la DTA n'éliminera pas la nécessité de mettre en place de stratégies de prévention primaire.

### 4.3 Limites de la thèse et perspectives futures

Nonobstant l'effort mis dans l'élaboration de la méthodologie de nos études afin de répondre à certaines limites identifiées dans la littérature, la présente thèse n'est pas exempte de certaines limites également. D'abord, comme mentionné précédemment, la taille de l'échantillon est relativement restreinte comparativement à d'autres études dans le domaine. Cependant, nous avons soigneusement sélectionné les participants afin que différents niveaux de scolarité soient représentés dans l'échantillon final. Cette plus petite taille d'échantillon a également pu être compensée par l'utilisation d'épreuves neuropsychologiques spécifiques et sensibles. Or, un plus grand échantillon permettrait d'obtenir une meilleure puissance statistique afin de confirmer si une mesure de vocabulaire peut effectivement modérer de façon significative la relation entre la charge amyloïde et la MÉ.

Mentionnons également certains aspects quant au choix et la façon de mesurer les proxys de RC utilisés. Premièrement, nos résultats portent sur des mesures auto-rapportées de RC, dont certaines sont rétrospectives. Par conséquent, ce type de mesure a pu introduire un biais dans l'analyse de données dans l'éventualité où celles-ci ne reflètent pas fidèlement les réelles caractéristiques personnelles des participants. Deuxièmement, dans le but de tenir compte de façon plus précise de la complexité de la profession, il serait pertinent de répliquer les résultats en opérationnalisant cette variable de manière à tenir compte des multiples facettes que peut comporter un métier ou une profession. Ainsi, la dichotomie entre un emploi manuel et non manuel pourrait représenter une vision plutôt simpliste de la diversité de tâches occupationnelles. Troisièmement, relativement à la mesure du style de vie, tel que mentionné dans l'article 2, l'utilisation d'une version adaptée du questionnaire portant sur le style de vie a pu résulter en un manque de validité, lorsqu'administré à notre échantillon. Un deuxième aspect qui est aussi à considérer relativement à ce questionnaire réfère au fait que les participants devaient indiquer la fréquence approximative au cours de leur vie adulte de leur engagement dans chacune des activités de loisirs ou d'activités de vie quotidienne questionnées. Considérant que la participation aux activités de loisirs au cours de la vie adulte est susceptible de changer avec le temps (Stern, 2012), un questionnaire conçu pour évaluer différentes époques de vie serait plus approprié. Qui plus est, une piste de recherche future importante à explorer concerne

la standardisation des mesures indirectes de RC. En effet, une grande variabilité existe dans les façons de mesurer les proxys de RC, principalement en ce qui a trait à la profession et aux activités de loisir tel que rapporté par une méta-analyse de Opdebeeck et collègues (2016). Quatrièmement, la RC est certainement construite à travers d'autres types de stimulation cognitive qui n'ont pas été considérés dans cette thèse. Notamment, la taille du réseau social et le sentiment d'avoir un but dans la vie (« purpose in life ») ont démontré la capacité à modifier l'association entre la neuropathologie et la cognition (Bennett, Schneider, Tang, Arnold, & Wilson, 2006; Boyle et al., 2012). Pour sa part, le bilinguisme pourrait être un facteur de RC, bien qu'à l'heure actuelle, son association avec la RC demeure controversée (Calvo, García, Manoilloff, & Ibáñez, 2015). Enfin, des mesures directes de RC ont été proposées comme pouvant refléter plus fidèlement le concept (p. ex. mesures résiduelles ou mesures de réseaux cérébraux dont l'activation est indépendante de la tâche cognitive réalisée). Il serait alors intéressant de reprendre nos questions de recherche en utilisant de telles mesures qui pourraient encore mieux représenter le concept de RC.

Une autre limite de la thèse réside dans le fait qu'elle n'inclue pas de mesures longitudinales. Ainsi, les études ne permettent pas de déterminer le risque de conversion future vers un TCL ou une DTA. Il n'est également pas possible de se prononcer sur le rythme de déclin cognitif associé à la pathologie en fonction du niveau de RC mesuré chez une personne âgée. En conséquence, des devis longitudinaux permettront de documenter les changements cognitifs chez les personnes âgées avec une charge amyloïde élevée et de déterminer si les mesures de RC ont un impact sur le taux d'accumulation des biomarqueurs au fil du temps. Ce type de devis permettrait ainsi d'étudier et d'identifier une séquence temporelle d'évènements quant à la progression de la charge amyloïde et l'effet direct et indirect de la RC sur cette pathologie relativement au fonctionnement cognitif (Arenaza-Urquijo & Vemuri, 2018).

En dernier lieu, parmi les limites de la thèse figure la difficulté de transposer certains résultats obtenus dans le cadre de stratégies de prévention promouvant la santé cognitive et la réduction de facteurs de risque de maladies neurodégénératives. En effet, bien que la scolarité et la profession soient considérées comme des facteurs de style de vie « modifiables », concrètement il peut être plutôt ardu et complexe d'intervenir sur ceux-ci. Il s'avère difficile dans

le cadre de programme de prévention à un niveau national et provincial de mettre en place des mesures qui encourageraient leur promotion. Cependant, de plus amples études seraient nécessaires afin de déterminer l'âge auquel l'éducation joue un rôle protecteur. En ce sens, il serait intéressant de déterminer si la scolarité à un âge plus avancé (au cours de la vie adulte ou université du 3<sup>e</sup> âge) apporterait des bénéfices semblables ou équivalents. Il en est de même pour la profession, pour laquelle il peut être délicat et complexe de promouvoir des activités occupationnelles au détriment de certaines autres. Néanmoins, il serait intéressant de vérifier l'hypothèse selon laquelle une personne âgée ayant occupé un emploi de moindre complexité intellectuelle puisse développer une RC tout aussi robuste par le biais d'activités de loisirs et de vie quotidienne particulièrement enrichissantes pour lesquelles la mise en place de stratégies favorisant leur promotion est plus réalistement faisable.

#### **4.4 Conclusion**

En somme, la présente thèse supporte les données croissantes dans la littérature qui démontrent un impact significatif, bien que modeste, de la charge amyloïde sur l'efficacité de la MÉ dans le vieillissement normal. D'autre part, les résultats de cette thèse suggèrent que les personnes âgées cognitivement normales qui ont réalisé minimalement un début de formation universitaire, occupé un emploi plus complexe et exigeant au plan cognitif (p. ex. des emplois liés à un titre professionnel ou une position de directeur/gestionnaire) et possiblement dont les compétences verbales sont plus développées peuvent compenser les effets neuropathologiques associés à une pathologie Alzheimer sur la performance en mémoire. Le rôle de ces facteurs de protection dans le contexte de la DTA est déjà bien connu, dans la mesure où l'on sait qu'ils retardent la survenue d'une démence et réduiraient même le risque de développer une démence. La thèse a permis d'établir que cette tolérance accrue à une pathologie associée à la MA est également présente chez des personnes âgées asymptomatiques en bonne santé, qui ne présentent pas de trouble cognitif léger ou de démence. Ces résultats sont importants, car ils démontrent que la RC ne se manifeste pas seulement dans le contexte de troubles cognitifs avérés, mais aussi dans les limites de la normalité sur le plan du vieillissement cognitif, contribuant ainsi potentiellement à la prévention primaire. Quant à l'utilité d'une mesure composite de RC, nous avons démontré que son effet protecteur semble tout au plus équivalent



aux mesures individuelles de scolarité et de profession. Néanmoins, dans l'éventualité où une telle mesure puisse être nécessaire et pertinente, nos résultats indiquent que la création d'un score composite semble mieux représentée par la combinaison du nombre d'années de scolarité et du statut professionnel.

Dans son ensemble, la thèse a également permis de contribuer aux efforts visant à mieux caractériser la nature des atteintes cognitives chez des individus davantage à risque de développer une DTA. Les résultats soulignent la pertinence de considérer différents facteurs de RC lors d'examens neurocognitifs pour aider à mieux identifier ces personnes asymptomatiques qui pourraient être à un stade préclinique de la MA. Il apparaît ainsi essentiel de considérer la RC comme un des facteurs clés dans la présentation clinique des personnes âgées cognitivement normales tant dans un contexte de pratique clinique, que dans le cadre de projets de recherche portant sur des stratégies d'intervention (pharmacologiques ou autres). En conclusion, les résultats de cette thèse ont permis d'apporter une compréhension approfondie de la relation entre la charge amyloïde, l'une des signatures de la MA, la MÉ et de la RC. De plus, ils démontrent que l'importance de demeurer actif cognitivement devrait être considérée dès le plus jeune âge. Ultimement, l'identification de facteurs contribuant à une plus grande RC pourrait permettre de retarder les premiers signes cliniques d'un déclin cognitif lié à la MA. En effet, le fait de retarder de plusieurs années la survenue de la MA chez les individus à risque pourrait drastiquement réduire le nombre de personnes touchées par cette maladie.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(citées en introduction générale et en discussion générale)

- Adlam, A. L., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., & Hodges, J. R. (2006). Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*, 42(5), 675-684. doi:10.1016/s0010-9452(08)70404-0
- Agence de santé publique du Canada. (2017). La démence au Canada, y compris la maladie d'Alzheimer. Faits saillants du système canadien de surveillance des maladies chroniques. . In.
- Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopelas, N. D., . . . Klunk, W. E. (2008). Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol*, 65(11), 1509-1517. doi:10.1001/archneur.65.11.1509
- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
- Albert, M. S., Jones, K., Savage, C. R., Berkman, L., Seeman, T., Blazer, D., & Rowe, J. W. (1995). Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol Aging*, 10(4), 578-589.
- Albert, M. S., Moss, M. B., Tanzi, R., & Jones, K. (2001). Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 7(5), 631-639. doi:10.1017/s1355617701755105
- Alley, D., Suthers, K., & Crimmins, E. (2007). Education and Cognitive Decline in Older Americans: Results From the AHEAD Sample. *Res Aging*, 29(1), 73-94. doi:10.1177/0164027506294245
- Alzheimer Society Canada. (2016). *Prevalence and Monetary Costs of Dementia in Canada, Population Health Expert Panel*. Retrieved from Toronto, Ontario, Canada:

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub.
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J. M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., . . . Dartigues, J. F. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, *128*(Pt 5), 1093-1101. doi:10.1093/brain/awh451
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., . . . Dartigues, J. F. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*, *64*(5), 492-498. doi:10.1002/ana.21509
- Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A., . . . Dartigues, J. F. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain*, *137*(Pt 4), 1167-1175. doi:10.1093/brain/awu035
- Andel, R., Crowe, M., Pedersen, N. L., Mortimer, J., Crimmins, E., Johansson, B., & Gatz, M. (2005). Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, *60*(5), P251-258. doi:10.1093/geronb/60.5.p251
- Arenaza-Urquijo, E. M., Bejanin, A., Gonneaud, J., Wirth, M., La Joie, R., Mutlu, J., . . . Chételat, G. (2017). Association between educational attainment and amyloid deposition across the spectrum from normal cognition to dementia: neuroimaging evidence for protection and compensation. *Neurobiol Aging*, *59*, 72-79. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.06.016
- Arenaza-Urquijo, E. M., & Vemuri, P. (2018). Resistance vs resilience to Alzheimer disease: Clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology*, *90*(15), 695-703. doi:10.1212/wnl.0000000000005303
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A. K., Laukka, E. J., & Small, B. J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, *19*(4), 520-531. doi:10.1037/0894-4105.19.4.520
- Bäckman, L., Lindenberger, U., Li, S.-C., & Nyberg, L. (2010). Linking cognitive aging to alterations in dopamine neurotransmitter functioning: Recent data and future avenues. *Neuroscience*

& *Biobehavioral Reviews*, 34(5), 670-677.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.008>

Bäckman, L., Small, B., & Fratiglioni, L. (2012). Cognitive deficits in preclinical Alzheimer's disease: Current knowledge and future directions. *New Frontiers in Cognitive Aging*. doi:10.1093/acprof:oso/9780198525691.003.0008

Bäckman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(Pt 1), 96-102. doi:10.1093/brain/124.1.96

Bacsikai, B. J., Frosch, M. P., Freeman, S. H., Raymond, S. B., Augustinack, J. C., Johnson, K. A., . . . Growdon, J. H. (2007). Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol*, 64(3), 431-434. doi:10.1001/archneur.64.3.431

Baddeley, A. D. (1995). The psychology of memory. In *Handbook of memory disorders*. (pp. 3-25). Oxford, England: John Wiley & Sons.

Baddeley, A. D., Baddeley, H. A., Bucks, R. S., & Wilcock, G. K. (2001). Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(8), 1492-1508. doi:10.1093/brain/124.8.1492

Baker, J. E., Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Hassenstab, J., Snyder, P. J., Masters, C. L., & Maruff, P. (2017). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$ : A meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 6, 108-121.

Bartrés-Faz, D., Solé-Padullés, C., Junqué, C., Rami, L., Bosch, B., Bargalló, N., . . . Molinuevo, J. L. (2009). Interactions of cognitive reserve with regional brain anatomy and brain function during a working memory task in healthy elders. *Biol Psychol*, 80(2), 256-259. doi:10.1016/j.biopsycho.2008.10.005

Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci*, 17(10), 502-509. doi:10.1016/j.tics.2013.08.012

Bastin, C., & Salmon, E. (2014). Early neuropsychological detection of Alzheimer's disease. *Eur J Clin Nutr*, 68(11), 1192-1199. doi:10.1038/ejcn.2014.176

- Bates, E., Harris, C., Marchman, V., Wulfeck, B., & Kritchevsky, M. (1995). Production of complex syntax in normal ageing and Alzheimer's disease. *Language and Cognitive Processes, 10*(5), 487-539. doi:10.1080/01690969508407113
- Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia, 34*(3), 195-207. doi:10.1016/0028-3932(95)00097-6
- Bennett, D., Schneider, J., Wilson, R., Bienias, J., & Arnold, S. (2005). Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. *Neurology, 65*(6), 953-955.
- Bennett, D. A., Arnold, S. E., Valenzuela, M. J., Brayne, C., & Schneider, J. A. (2014). Cognitive and social lifestyle: links with neuropathology and cognition in late life. *Acta Neuropathologica, 127*(1), 137-150.
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Arvanitakis, Z., Kelly, J. F., Aggarwal, N. T., Shah, R. C., & Wilson, R. S. (2006). Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology, 66*(12), 1837-1844. doi:10.1212/01.wnl.0000219668.47116.e6
- Bennett, D. A., Schneider, J. A., Tang, Y., Arnold, S. E., & Wilson, R. S. (2006). The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol, 5*(5), 406-412. doi:10.1016/s1474-4422(06)70417-3
- Bennett, D. A., Wilson, R., Schneider, J., Evans, D., De Leon, C. M., Arnold, S., . . . Bienias, J. (2003). Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology, 60*(12), 1909-1915.
- Benoit, S., Rouleau, I., Langlois, R., Dostie, V., Kergoat, M. J., & Joubert, S. (2017). The impact of time and repeated exposure on famous person knowledge in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 31*(7), 697-707. doi:10.1037/neu0000387
- Bielak, A. A. (2010). How can we not 'lose it' if we still don't understand how to 'use it'? Unanswered questions about the influence of activity participation on cognitive

- performance in older age--a mini-review. *Gerontology*, 56(5), 507-519. doi:10.1159/000264918
- Blazer, D. G., Yaffe, K., & Liverman, C. T. (2015). *Cognitive aging: Progress in understanding and opportunities for action*: National Academies Press Washington, DC.
- Blennow, K., Hampel, H., & Zetterberg, H. (2014). Biomarkers in amyloid- $\beta$  immunotherapy trials in Alzheimer's disease. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 39(1), 189-201.
- Bloom, G. S. (2014). Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*, 71(4), 505-508. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5847
- Bonde, J. P. (2008). Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med*, 65(7), 438-445. doi:10.1136/oem.2007.038430
- Bondi, M. W., Monsch, A. U., Galasko, D., Butters, N., Salmon, D. P., & Delis, D. C. (1994). Preclinical cognitive markers of dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 8(3), 374-384. doi:10.1037/0894-4105.8.3.374
- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Yu, L., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2012). Effect of purpose in life on the relation between Alzheimer disease pathologic changes on cognitive function in advanced age. *Arch Gen Psychiatry*, 69(5), 499-505. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1487
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259. doi:10.1007/BF00308809
- Braak, H., & Braak, E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*, 18(4), 351-357. doi:10.1016/s0197-4580(97)00056-0
- Brayne, C., Ince, P. G., Keage, H. A., McKeith, I. G., Matthews, F. E., Polvikoski, T., & Sulkava, R. (2010). Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain*, 133(Pt 8), 2210-2216. doi:10.1093/brain/awq185
- Brickman, A. M., Schupf, N., Manly, J. J., Luchsinger, J. A., Andrews, H., Tang, M. X., . . . Brown, T. R. (2008). Brain morphology in older African Americans, Caribbean Hispanics, and whites

- from northern Manhattan. *Arch Neurol*, 65(8), 1053-1061.  
doi:10.1001/archneur.65.8.1053
- Brickman, A. M., & Stern, Y. (2010). Aging and Memory in Humans. *Sage Encyclopedia of Neuroscience*, 1, 175-180. doi:10.1016/B978-008045046-9.00745-2
- Brookmeyer, R., Gray, S., & Kawas, C. (1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American journal of public health*, 88(9), 1337-1342. doi:10.2105/ajph.88.9.1337
- Bruscoli, M., & Lovestone, S. (2004). Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics*, 16(2), 129-140. doi:10.1017/S1041610204000092
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, 17(3), 1394-1402. doi:10.1006/nimg.2002.1280
- Cabeza, R., Locantore, J., & Anderson, N. (2003). Lateralization of Prefrontal Activity during Episodic Memory Retrieval: Evidence for the Production-Monitoring Hypothesis. *Journal of cognitive neuroscience*, 15, 249-259. doi:10.1162/089892903321208187
- Calvo, N., García, A. M., Manoilloff, L., & Ibáñez, A. (2015). Bilingualism and Cognitive Reserve: A Critical Overview and a Plea for Methodological Innovations. *Frontiers in aging neuroscience*, 7, 249. doi:10.3389/fnagi.2015.00249
- Canada, S. A. d. (2016). Prévalence et coûts financiers des maladies cognitives au Canada. *Société Alzheimer du Canada*.
- Carreiras, M., Seghier, M. L., Baquero, S., Estévez, A., Lozano, A., Devlin, J. T., & Price, C. J. (2009). An anatomical signature for literacy. *Nature*, 461(7266), 983-986. doi:10.1038/nature08461
- Chauvel, G., Maquestiaux, F., Gemonet, E., Hartley, A., Didierjean, A., Masters, R., . . . Joubert, S. (2018). Intact Procedural Knowledge in Patients with Alzheimer's Disease: Evidence from Golf Putting. *Journal of Motor Behavior*, 50(3), 268-274. doi:10.1080/00222895.2017.1341376

- Chauvel, G., Maquestiaux, F., Hartley, A. A., Joubert, S., Didierjean, A., & Masters, R. S. W. (2012). Age effects shrink when motor learning is predominantly supported by nondeclarative, automatic memory processes: Evidence from golf putting. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *65*(1), 25-38. doi:10.1080/17470218.2011.588714
- Chen, P., Ratcliff, G., Belle, S. H., Cauley, J. A., DeKosky, S. T., & Ganguli, M. (2000). Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology*, *55*(12), 1847-1853. doi:10.1212/wnl.55.12.1847
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain*, *113* ( Pt 2), 397-417. doi:10.1093/brain/113.2.397
- Christensen, H., Korten, A., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Scott, R., & Mackinnon, A. J. (1996). Activity levels and cognitive functioning in an elderly community sample. *Age Ageing*, *25*(1), 72-80. doi:10.1093/ageing/25.1.72
- Clark, L. R., Racine, A. M., Kosciak, R. L., Okonkwo, O. C., Engelman, C. D., Carlsson, C. M., . . . Johnson, S. C. (2016). Beta-amyloid and cognitive decline in late middle age: Findings from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *12*(7), 805-814. doi:10.1016/j.jalz.2015.12.009
- Coffey, C. E., Saxton, J. A., Ratcliff, G., Bryan, R. N., & Lucke, J. F. (1999). Relation of education to brain size in normal aging: implications for the reserve hypothesis. *Neurology*, *53*(1), 189-196. doi:10.1212/wnl.53.1.189
- Collette, F., Van der Linden, M., & Salmon, E. (1999). Executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *35*(1), 57-72. doi:10.1016/S0010-9452(08)70785-8
- Connor, L. (2001). Memory in Old Age: Patterns of Decline and Preservation. *Seminars in speech and language*, *22*, 117-125. doi:10.1055/s-2001-13936
- Craik, F. I., & McDowd, J. M. (1987). Age differences in recall and recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *13*(3), 474.
- Craik, F. I. M., & Salthouse, T. A. (1992). *The handbook of aging and cognition*. Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.



- Crossley, M., Hiscock, M., & Foreman, J. B. (2004). Dual-task performance in early stage dementia: differential effects for automatized and effortful processing. *J Clin Exp Neuropsychol*, 26(3), 332-346. doi:10.1080/13803390490510068
- Cummings, J. L., Vinters, H. V., Cole, G. M., & Khachaturian, Z. S. (1998). Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*, 51(1 Suppl 1), S2-17; discussion S65-17. doi:10.1212/wnl.51.1\_suppl\_1.s2
- Darby, R. R., Brickhouse, M., Wolk, D. A., & Dickerson, B. C. (2017). Effects of cognitive reserve depend on executive and semantic demands of the task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88(9), 794-802. doi:10.1136/jnnp-2017-315719
- de la Fuente-Fernández, R. (2006). Impact of neuroprotection on incidence of Alzheimer's disease. *PloS one*, 1(1), e52-e52. doi:10.1371/journal.pone.0000052
- De Meyer, G., Shapiro, F., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E., Engelborghs, S., De Deyn, P. P., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Diagnosis-independent Alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. *Arch Neurol*, 67(8), 949-956. doi:10.1001/archneurol.2010.179
- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., . . . Starr, J. M. (2009). Age-associated cognitive decline. *Br Med Bull*, 92, 135-152. doi:10.1093/bmb/ldp033
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. In *The handbook of aging and cognition*, 3rd ed. (pp. 1-54). New York, NY, US: Psychology Press.
- Derby, C. A., Burns, L. C., Wang, C., Katz, M. J., Zimmerman, M. E., L'Italien, G., . . . Lipton, R. B. (2013). Screening for predementia AD: time-dependent operating characteristics of episodic memory tests. *Neurology*, 80(14), 1307-1314.
- Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(1), 86-104. doi:10.1038/npp.2009.126
- Dickson, D. W., Crystal, H. A., Mattiace, L. A., Masur, D. M., Blau, A. D., Davies, P., . . . Aronson, M. K. (1992). Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol Aging*, 13(1), 179-189. doi:10.1016/0197-4580(92)90027-u

- Doraiswamy, P. M., Sperling, R. A., Coleman, R. E., Johnson, K. A., Reiman, E. M., Davis, M. D., . . . Group, A. A. S. (2012). Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: a multicenter study. *Neurology*, *79*(16), 1636-1644. doi:10.1212/WNL.0b013e3182661f74
- Dore, V., Villemagne, V. L., Bourgeat, P., Fripp, J., Acosta, O., Chetelat, G., . . . Rowe, C. C. (2013). Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between Abeta deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*, *70*(7), 903-911. doi:10.1001/jamaneurol.2013.1062
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Buchel, C., & May, A. (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *26*(23), 6314-6317. doi:10.1523/JNEUROSCI.4628-05.2006
- Drolet, V., Vallet, G. T., Imbeault, H., Lecomte, S., Limoges, F., Joubert, S., & Rouleau, I. (2014). A comparison of the performances between healthy older adults and persons with Alzheimer's disease on the Rey auditory verbal learning test and the Test de rappel libre/rappel indicé 16 items. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, *12*(2), 218-226.
- Duff, K., Foster, N. L., Dennett, K., Hammers, D. B., Zollinger, L. V., Christian, P. E., . . . Hoffman, J. M. (2013). Amyloid deposition and cognition in older adults: the effects of premorbid intellect. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *28*(7), 665-671. doi:10.1093/arclin/act047
- Duke Han, S., Nguyen, C. P., Stricker, N. H., & Nation, D. A. (2017). Detectable Neuropsychological Differences in Early Preclinical Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. doi:10.1007/s11065-017-9345-5
- Dupont, P. S., Bocti, C., Joannette, M., Lavallée, M. M., Nikelski, J., Vallet, G. T., . . . Joubert, S. (2020). Amyloid burden and white matter hyperintensities mediate age-related cognitive differences. *Neurobiol Aging*, *86*, 16-26. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.025

- Edwards, D. F., Deuel, R. K., Baum, C. M., & Morris, J. C. (1991). A quantitative analysis of apraxia in senile dementia of the Alzheimer type: stage-related differences in prevalence and type. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2(3), 142-149.
- Ellis, K. A., Lim, Y. Y., Harrington, K., Ames, D., Bush, A. I., Darby, D., . . . Group, A. R. (2013). Decline in cognitive function over 18 months in healthy older adults with high amyloid-beta. *J Alzheimers Dis*, 34(4), 861-871. doi:10.3233/JAD-122170
- 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
- Epelbaum, S., Bouteloup, V., Mangin, J. F., La Corte, V., Migliaccio, R., Bertin, H., . . . Fillon, L. (2018). Neural correlates of episodic memory in the Memento cohort. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 224-233.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., . . . Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017. doi:10.1073/pnas.1015950108
- Fabrigoule, C., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Zarrouk, M., Commenges, D., & Barberger-Gateau, P. (1995). Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*, 43(5), 485-490.
- Fancourt, D., Steptoe, A., & Cadar, D. (2018). Cultural engagement and cognitive reserve: museum attendance and dementia incidence over a 10-year period. *The British Journal of Psychiatry*, 213(5), 661-663. doi:10.1192/bjp.2018.129
- Fazekas, F., Ropele, S., Enzinger, C., Gorani, F., Seewann, A., Petrovic, K., & Schmidt, R. (2005). MTI of white matter hyperintensities. *Brain*, 128(12), 2926-2932. doi:10.1093/brain/awh567
- Fitten, L. J., Perryman, K. M., Wilkinson, C. J., Little, R. J., Burns, M. M., Pachana, N., . . . Ganzell, S. (1995). Alzheimer and vascular dementias and driving. A prospective road and laboratory study. *Jama*, 273(17), 1360-1365.

- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., Walhovd, K. B., & Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in neurobiology*, *117*, 20-40. doi:10.1016/j.pneurobio.2014.02.004
- Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O., Blomquist, G., Hagman, G., Wall, A., . . . Nordberg, A. (2008). PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, *29*(10), 1456-1465. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.029
- Foubert-Samier, A., Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Helmer, C., Allard, M., & Dartigues, J.-F. (2012). Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiol Aging*, *33*(2), 423.e415-423.e425. doi:https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.023
- Fox, N. C., & Schott, J. M. (2004). Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *Lancet*, *363*(9406), 392-394. doi:10.1016/s0140-6736(04)15441-x
- Fox, N. C., Warrington, E. K., Freeborough, P. A., Hartikainen, P., Kennedy, A. M., Stevens, J. M., & Rossor, M. N. (1996). Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain*, *119* ( Pt 6), 2001-2007. doi:10.1093/brain/119.6.2001
- Fox, N. C., Warrington, E. K., Seiffer, A. L., Agnew, S. K., & Rossor, M. N. (1998). Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*, *121* ( Pt 9), 1631-1639. doi:10.1093/brain/121.9.1631
- Fripp, J., Bourgeat, P., Acosta, O., Raniga, P., Modat, M., Pike, K. E., . . . Ourselin, S. (2008). Appearance modeling of 11C PiB PET images: characterizing amyloid deposition in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging. *Neuroimage*, *43*(3), 430-439. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.07.053
- Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain Structures Differ between Musicians and Non-Musicians. *The Journal of Neuroscience*, *23*(27), 9240. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-27-09240.2003
- Germano, C., & Kinsella, G. J. (2005). Working Memory and Learning in Early Alzheimer's Disease. *Neuropsychology Review*, *15*(1), 1-10. doi:10.1007/s11065-005-3583-7
- Gliksy, E. L. (2007). Changes in cognitive function in human aging. *Brain aging: Models, methods, and mechanisms*, *1*.

- Godbolt, A. K., Cipolotti, L., Watt, H., Fox, N. C., Janssen, J. C., & Rossor, M. N. (2004). The natural history of Alzheimer disease: a longitudinal presymptomatic and symptomatic study of a familial cohort. *Arch Neurol*, *61*(11), 1743-1748. doi:10.1001/archneur.61.11.1743
- Goldman, W. P., & Morris, J. C. (2001). Evidence that age-associated memory impairment is not a normal variant of aging. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *15*(2), 72-79.
- Gómez-Isla, T., Price, J. L., McKeel, D. W., Jr., Morris, J. C., Growdon, J. H., & Hyman, B. T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *16*(14), 4491-4500. doi:10.1523/JNEUROSCI.16-14-04491.1996
- Grady, C. L., Bernstein, L. J., Beig, S., & Siegenthaler, A. L. (2002). The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychology and aging*, *17*(1), 7-23. doi:10.1037/0882-7974.17.1.7
- Grady, C. L., Randy McIntosh, A., Horwitz, B., & Rapoport, S. I. (2000). Age-related changes in the neural correlates of degraded and nondegraded face processing. *Cognitive Neuropsychology*, *17*(1-3), 165-186.
- Greene, J., & Hodges, J. (1996). The fractionation of remote memory. Evidence from a longitudinal study of dementia of Alzheimer type. *Brain : a journal of neurology*, *119* ( Pt 1), 129-142.
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*(2), 266-278.
- Grossi, D., Becker, J. T., Smith, C., & Trojano, L. (1993). Memory for visuospatial patterns in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, *23*(1), 65-70. doi:10.1017/S003329170003885X
- Grossi, D., Becker, J. T., Smith, C., & Trojano, L. (1993). Memory for visuospatial patterns in Alzheimer's disease. *Psychol Med*, *23*(1), 65-70. doi:10.1017/s003329170003885x
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive Functions in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *Frontiers in aging neuroscience*, *10*, 437-437. doi:10.3389/fnagi.2018.00437

- Habeck, C., Hilton, H. J., Zarahn, E., Flynn, J., Moeller, J., & Stern, Y. (2003). Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory. *Neuroimage*, *20*(3), 1723-1733. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.07.032
- Hachinski, V. C., Potter, P., & Merskey, H. (1987). Leuko-Araiosis. *Archives of Neurology*, *44*(1), 21-23. doi:10.1001/archneur.1987.00520130013009
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, *29*(4), 737-752. doi:10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hardy, J. (2009). The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem*, *110*(4), 1129-1134. doi:10.1111/j.1471-4159.2009.06181.x
- Hardy, J., & Allsop, D. (1991). Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, *12*(10), 383-388. doi:10.1016/0165-6147(91)90609-v
- Hardy, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, *297*(5580), 353-356. doi:10.1126/science.1072994
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, *256*(5054), 184-185. doi:10.1126/science.1566067
- Harrington, K. D., Lim, Y. Y., Ellis, K. A., Copolov, C., Darby, D., Weinborn, M., . . . Maruff, P. (2013). The association of Abeta amyloid and composite cognitive measures in healthy older adults and MCI. *Int Psychogeriatr*, *25*(10), 1667-1677. doi:10.1017/S1041610213001087
- Hedden, T., & Gabrieli, J. (2004). Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 5: 87-96. *Nature reviews. Neuroscience*, *5*, 87-96. doi:10.1038/nrn1323
- Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, *80*(14), 1341-1348. doi:10.1212/WNL.0b013e31828ab35d
- Hennig, J. A., Golub, M. D., Lund, P. J., Sadtler, P. T., Oby, E. R., Quick, K. M., . . . Chase, S. M. (2018). Constraints on neural redundancy. *eLife*, *7*, e36774. doi:10.7554/eLife.36774

- Herrup, K. (2010). Reimagining Alzheimer's disease--an age-based hypothesis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(50), 16755-16762. doi:10.1523/jneurosci.4521-10.2010
- Hodges, J. R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, 129(Pt 11), 2811-2822. doi:10.1093/brain/awl275
- Hoyer, W. J., & Verhaeghen, P. (2006). Memory Aging. In *Handbook of the psychology of aging*, 6th ed. (pp. 209-232). Amsterdam, Netherlands: Elsevier.
- Hyman, B. T., Van Hoesen, G. W., Damasio, A. R., & Barnes, C. L. (1984). Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225(4667), 1168-1170. doi:10.1126/science.6474172
- Ikonomic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., . . . DeKosky, S. T. (2008). Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, 131(Pt 6), 1630-1645. doi:10.1093/brain/awn016
- Ilg, R., Wohlschlager, A. M., Gaser, C., Liebau, Y., Dauner, R., Woller, A., . . . Muhlau, M. (2008). Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(16), 4210-4215. doi:10.1523/JNEUROSCI.5722-07.2008
- Ince, P. (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *The Lancet*, 357(9251), 169-175. doi:10.1016/S0140-6736(00)03589-3
- Ingelsson, M., Fukumoto, H., Newell, K. L., Growdon, J. H., Hedley-Whyte, E. T., Frosch, M. P., . . . Irizarry, M. C. (2004). Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology*, 62(6), 925-931. doi:10.1212/01.wnl.0000115115.98960.37

- Isingrini, M., & Taconnat, L. (2008). Mémoire épisodique, fonctionnement frontal et vieillissement. *Revue Neurologique - REV NEUROL*, 164. doi:10.1016/S0035-3787(08)73297-1
- Ivanoiu, 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. *J Neurol*, 252(1), 47-55. doi:10.1007/s00415-005-0597-2
- Jack, C. R., Jr, Wiste, H. J., Therneau, T. M., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Mielke, M. M., . . . Petersen, R. C. (2019). Associations of Amyloid, Tau, and Neurodegeneration Biomarker Profiles With Rates of Memory Decline Among Individuals Without Dementia. *Jama*, 321(23), 2316-2325. doi:10.1001/jama.2019.7437
- Jack, C. R., Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., . . . Sperling, R. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
- Jack, C. R., Jr., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., . . . Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 12(2), 207-216. doi:10.1016/s1474-4422(12)70291-0
- Jack, C. R., Jr., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Weigand, S. D., Kemp, B. J., Shiung, M. M., . . . Petersen, R. C. (2008). 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 131(Pt 3), 665-680. doi:10.1093/brain/awm336
- Jack, C. R., Jr., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Knopman, D. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Serial PiB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 5), 1355-1365. doi:10.1093/brain/awp062



- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., O'Brien, P. C., & Tangalos, E. G. (1992). MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology*, *42*(1), 183-188. doi:10.1212/wnl.42.1.183
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., . . . Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, *9*(1), 119-128. doi:10.1016/S1474-4422(09)70299-6
- Jack Jr, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., . . . Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *7*(3), 257-262.
- Jagust, W. J., & Mormino, E. C. (2011). Lifespan brain activity, beta-amyloid, and Alzheimer's disease. *Trends Cogn Sci*, *15*(11), 520-526. doi:10.1016/j.tics.2011.09.004
- James, L. E., & Burke, D. M. (2000). Phonological priming effects on word retrieval and tip-of-the-tongue experiences in young and older adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *26*(6), 1378.
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., . . . Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama*, *313*(19), 1924-1938. doi:10.1001/jama.2015.4668
- Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Tijms, B. M., Fagan, A. M., Hansson, O., Klunk, W. E., . . . Fleisher, A. S. (2018). Association of cerebral amyloid- $\beta$  aggregation with cognitive functioning in persons without dementia. *JAMA psychiatry*, *75*(1), 84-95.
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., . . . Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978-988. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019
- 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

- Joubert, S., Joncas, S., Barbeau, E., Joannette, Y., & Ska, B. (2007). Cognition. In S. Gauthier (Ed.), *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease 3rd edition* (pp. 165-173). London: Taylor & Francis.
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, *43*(1), 13-20. doi:10.1212/wnl.43.1\_part\_1.13
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., . . . Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*, *25*(4), 317-324. doi:10.1002/ana.410250402
- Kavé, G., & Goral, M. (2017). Do age-related word retrieval difficulties appear (or disappear) in connected speech? *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, *24*(5), 508-527. doi:10.1080/13825585.2016.1226249
- Kemper, S., & Sumner, A. (2001). The structure of verbal abilities in young and older adults. *Psychol Aging*, *16*(2), 312-322.
- Kempler, D. (2005). *Neurocognitive disorders in aging*: Sage.
- Kemppainen, N. M., Aalto, S., Karrasch, M., Nagren, K., Savisto, N., Oikonen, V., . . . Rinne, J. O. (2008). Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, *63*(1), 112-118. doi:10.1002/ana.21212
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Bacskai, B. J., Wang, Y., Price, J. C., . . . Mathis, C. A. (2003). Imaging the pathology of Alzheimer's disease: amyloid-imaging with positron emission tomography. *Neuroimaging Clinics of North America*, *13*(4), 781-789. doi:10.1016/s1052-5149(03)00092-3
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., . . . Langstrom, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, *55*(3), 306-319. doi:10.1002/ana.20009
- Knopman, D. S., Parisi, J. E., Salviati, A., Floriach-Robert, M., Boeve, B. F., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (2003). Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol*, *62*(11), 1087-1095. doi:10.1093/jnen/62.11.1087

- Kouvonen, A., Kivimäki, M., Väänänen, A., Heponiemi, T., Elovainio, M., Ala-Mursula, L., . . . Vahtera, J. (2007). Job strain and adverse health behaviors: the Finnish Public Sector Study. *J Occup Environ Med, 49*(1), 68-74. doi:10.1097/JOM.0b013e31802db54a
- Kröger, E., Andel, R., Lindsay, J., Benounissa, Z., Verreault, R., & Laurin, D. (2008). Is complexity of work associated with risk of dementia? The Canadian Study of Health And Aging. *Am J Epidemiol, 167*(7), 820-830. doi:10.1093/aje/kwm382
- Kwok, V., Niu, Z., Kay, P., Zhou, K., Mo, L., Jin, Z., . . . Tan, L. H. (2011). Learning new color names produces rapid increase in gray matter in the intact adult human cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A, 108*(16), 6686-6688. doi:10.1073/pnas.1103217108
- Lafleche, G., & Albert, M. S. (1995). Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 9*(3), 313-320. doi:10.1037/0894-4105.9.3.313
- Landau, S. M., Mintun, M. A., Joshi, A. D., Koeppe, R. A., Petersen, R. C., Aisen, P. S., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol, 72*(4), 578-586. doi:10.1002/ana.23650
- Langlois, R., Joubert, S., Benoit, S., Dostie, V., & Rouleau, I. (2016). Memory for Public Events in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: The Importance of Rehearsal. *J Alzheimers Dis, 50*(4), 1023-1033. doi:10.3233/jad-150722
- Lee, B., Park, J. Y., Jung, W. H., Kim, H. S., Oh, J. S., Choi, C. H., . . . Kwon, J. S. (2010). White matter neuroplastic changes in long-term trained players of the game of "Baduk" (GO): a voxel-based diffusion-tensor imaging study. *Neuroimage, 52*(1), 9-19. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.014
- Lemaire, P., & Bherer, L. (2005). Psychologie du vieillissement Une perspective cognitive. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, 5*. doi:10.1016/S1627-4830(05)82624-8
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment 5th edition*. New York: Oxford University Press.
- Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Ellis, K. A., Jaeger, J., Harrington, K., Ashwood, T., . . . Maruff, P. (2013). Rapid decline in episodic memory in healthy older adults with high amyloid-beta. *J Alzheimers Dis, 33*(3), 675-679. doi:10.3233/JAD-2012-121516

- Lindsay, J., Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., & McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, *156*(5), 445-453. doi:10.1093/aje/kwf074
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., . . . Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, *390*(10113), 2673-2734. doi:10.1016/s0140-6736(17)31363-6
- Lo, R. Y., & Jagust, W. J. (2013). Effect of cognitive reserve markers on Alzheimer pathologic progression. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *27*(4), 343-350. doi:10.1097/WAD.0b013e3182900b2b
- Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S., & Schmiedek, F. (2010). A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychol Bull*, *136*(4), 659-676. doi:10.1037/a0020080
- Lövdén, M., Bodammer, N. C., Kühn, S., Kaufmann, J., Schütze, H., Tempelmann, C., . . . Lindenberger, U. (2010). Experience-dependent plasticity of white-matter microstructure extends into old age. *Neuropsychologia*, *48*(13), 3878-3883. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.026
- Lyons, C. E., Tudorascu, D., Snitz, B. E., Price, J., Aizenstein, H., Lopez, O., . . . Cohen, A. D. (2018). The Relationship of Current Cognitive Activity to Brain Amyloid Burden and Glucose Metabolism. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*(9), 977-984. doi:10.1016/j.jagp.2018.03.018
- Mack, J. L., & Patterson, M. (1995). *Executive dysfunction and Alzheimer's disease: Performance on a test of planning ability, the Porteus Maze Test.*
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(8), 4398. doi:10.1073/pnas.070039597
- Malek-Ahmadi, M., Lu, S., Chan, Y., Perez, S. E., Chen, K., & Mufson, E. J. (2017). Static and Dynamic Cognitive Reserve Proxy Measures: Interactions with Alzheimer's Disease Neuropathology and Cognition. *Journal of Alzheimer's disease & Parkinsonism*, *7*(6).

- Masur, D. M., Sliwinski, M., Lipton, R. B., Blau, A. D., & Crystal, H. A. (1994). Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*, *44*(8), 1427-1432. doi:10.1212/wnl.44.8.1427
- Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., . . . Bateman, R. J. (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*, *330*(6012), 1774. doi:10.1126/science.1197623
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, *34*(7), 939-944. doi:10.1212/wnl.34.7.939
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 263-269. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Mintun, M. A., Larossa, G. N., Sheline, Y. I., Dence, C. S., Lee, S. Y., Mach, R. H., . . . Morris, J. C. (2006). [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, *67*(3), 446-452. doi:10.1212/01.wnl.0000228230.26044.a4
- Mitchell, D. B. (1989). How many memory systems? Evidence from aging. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *15*(1), 31-49. doi:10.1037/0278-7393.15.1.31
- Mormino, E. C., Kluth, J. T., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Baker, S. L., Miller, B. L., . . . Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2009). Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, *132*(Pt 5), 1310-1323. doi:10.1093/brain/awn320
- Mormino, E. C., Papp, K. V., Rentz, D. M., Donohue, M. C., Amariglio, R., Quiroz, Y. T., . . . Sperling, R. A. (2017). Early and late change on the preclinical Alzheimer's cognitive composite in clinically normal older individuals with elevated amyloid  $\beta$ . *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *13*(9), 1004-1012. doi:10.1016/j.jalz.2017.01.018

- Mungas, D., Gavett, B., Fletcher, E., Farias, S. T., DeCarli, C., & Reed, B. (2018). Education amplifies brain atrophy effect on cognitive decline: implications for cognitive reserve. *Neurobiol Aging*, *68*, 142-150. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.002
- Nebes, R. D., Snitz, B. E., Cohen, A. D., Aizenstein, H. J., Saxton, J. A., Halligan, E. M., . . . Klunk, W. E. (2013). Cognitive aging in persons with minimal amyloid-beta and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*, *51*(11), 2202-2209. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.07.017
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., . . . Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*, *385*(9984), 2255-2263. doi:10.1016/s0140-6736(15)60461-5
- Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., & Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*, *13*(8), 788-794. doi:10.1016/s1474-4422(14)70136-x
- Nyberg, L. (2017). Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. *J Intern Med*, *281*(1), 65-74. doi:10.1111/joim.12533
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci*, *16*(5), 292-305. doi:10.1016/j.tics.2012.04.005
- Olaya Guzmán, B., Bobak, M., Haro Abad, J. M., & Demakakos, P. (2017). Trajectories of verbal episodic memory in middle-aged and old adults: Evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Journal of the American Geriatrics Society*, *2017*, vol. *65*, num. *6*, p. *1274-1281*.
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, *23*(1), 40-60. doi:10.1080/13825585.2015.1041450
- Parikh, P. K., Troyer, A. K., Maione, A. M., & Murphy, K. J. (2016). The Impact of Memory Change on Daily Life in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment. *Gerontologist*, *56*(5), 877-885. doi:10.1093/geront/gnv030

- Park, D. C., & Festini, S. B. (2016). Theories of Memory and Aging: A Look at the Past and a Glimpse of the Future. *The Journals of Gerontology: Series B*, 72(1), 82-90. doi:10.1093/geronb/gbw066
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and aging*, 17(2), 299.
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual review of psychology*, 60, 173-196. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093656
- Patton, R. L., Kalback, W. M., Esh, C. L., Kokjohn, T. A., Van Vickle, G. D., Luehrs, D. C., . . . Roher, A. E. (2006). Amyloid-beta peptide remnants in AN-1792-immunized Alzheimer's disease patients: a biochemical analysis. *The American journal of pathology*, 169(3), 1048-1063. doi:10.2353/ajpath.2006.060269
- Perri, R., Serra, L., Carlesimo, G. A., & Caltagirone, C. (2007). Amnesic mild cognitive impairment: difference of memory profile in subjects who converted or did not convert to Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 21(5), 549-558. doi:10.1037/0894-4105.21.5.549
- Perrin, R. J., Fagan, A. M., & Holtzman, D. M. (2009). Multimodal techniques for diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease. *Nature*, 461(7266), 916-922. doi:10.1038/nature08538
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122 ( Pt 3), 383-404. doi:10.1093/brain/122.3.383
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 256(3), 183-194. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x
- Petersen, R. C., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Roberts, R. O., Mielke, M. M., . . . Jack, C. R., Jr. (2016). Association of Elevated Amyloid Levels With Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community. *JAMA Neurol*, 73(1), 85-92. doi:10.1001/jamaneurol.2015.3098
- Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 19(1), 1. doi:10.1007/s11910-019-0917-z
- Pettigrew, C., Soldan, A., Li, S., Lu, Y., Wang, M. C., Selnes, O. A., . . . The Biocard Research, T. (2013). Relationship of cognitive reserve and APOE status to the emergence of clinical

- symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *Cogn Neurosci*, 4(3-4), 136-142. doi:10.1080/17588928.2013.831820
- Pettigrew, C., Soldan, A., Zhu, Y., Wang, M. C., Brown, T., Miller, M., & Albert, M. (2017). Cognitive reserve and cortical thickness in preclinical Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*, 11(2), 357-367. doi:10.1007/s11682-016-9581-y
- Pignatti, R., Rabuffetti, M., Imbornone, E., Mantovani, F., Alberoni, M., Farina, E., & Canal, N. (2005). Specific Impairments of Selective Attention in Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(4), 436-448. doi:10.1080/13803390490520427
- Pike, K. E., Savage, G., Villemagne, V. L., Ng, S., Moss, S. A., Maruff, P., . . . Rowe, C. C. (2007). Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2837-2844. doi:10.1093/brain/awm238
- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 362(4), 329-344. doi:10.1056/NEJMra0909142
- Rabin, J. S., Schultz, A. P., Hedden, T., Viswanathan, A., Marshall, G. A., Kilpatrick, E., . . . Chhatwal, J. P. (2018). Interactive Associations of Vascular Risk and  $\beta$ -Amyloid Burden With Cognitive Decline in Clinically Normal Elderly Individuals: Findings From the Harvard Aging Brain Study. *JAMA Neurol*, 75(9), 1124-1131. doi:10.1001/jamaneurol.2018.1123
- Rabin, L. A., Paré, N., Saykin, A. J., Brown, M. J., Wishart, H. A., Flashman, L. A., & Santulli, R. B. (2009). Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 16(3), 357-376. doi:10.1080/13825580902825220
- Rabinovici, G. D., & Jagust, W. J. (2009). Amyloid imaging in aging and dementia: testing the amyloid hypothesis in vivo. *Behav Neurol*, 21(1), 117-128. doi:10.3233/ben-2009-0232
- Rawlings, A. M., Sharrett, A. R., Mosley, T. H., Wong, D. F., Knopman, D. S., & Gottesman, R. F. (2019). Cognitive Reserve in Midlife is not Associated with Amyloid- $\beta$  Deposition in Late-Life. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 68(2), 517-521. doi:10.3233/JAD-180785



- Raz, N., & Daugherty, A. M. (2018). Pathways to Brain Aging and Their Modifiers: Free-Radical-Induced Energetic and Neural Decline in Senescence (FRIENDS) Model - A Mini-Review. *Gerontology*, *64*(1), 49-57. doi:10.1159/000479508
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., . . . Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*, *7*(3), 268-282. doi:10.1093/cercor/7.3.268
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., . . . Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676-1689. doi:10.1093/cercor/bhi044
- Raz, N., & Rodrigue, K. (2006). Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev* 30: 730-748. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *30*, 730-748. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.07.001
- Reed, B. R., Mungas, D., Farias, S. T., Harvey, D., Beckett, L., Widaman, K., . . . DeCarli, C. (2010). Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain*, *133*(Pt 8), 2196-2209. doi:10.1093/brain/awq154
- Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., . . . Johnson, K. A. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol*, *67*(3), 353-364. doi:10.1002/ana.21904
- Rentz, D. M., Mormino, E. C., Papp, K. V., Betensky, R. A., Sperling, R. A., & Johnson, K. A. (2017). Cognitive resilience in clinical and preclinical Alzheimer's disease: the Association of Amyloid and Tau Burden on cognitive performance. *Brain imaging and behavior*, *11*(2), 383-390.
- Resnick, S. M., & Sojkova, J. (2011). Amyloid imaging and memory change for prediction of cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*, *3*(1), 3. doi:10.1186/alzrt62
- Reuter-Lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Curr Opin Neurobiol*, *15*(2), 245-251. doi:10.1016/j.conb.2005.03.016
- Rizzi, L., Rosset, I., & Roriz-Cruz, M. (2014). Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed research international*, *2014*, 908915. doi:10.1155/2014/908915

- Rizzo, M., Anderson, S. W., Dawson, J., Myers, R., & Ball, K. (2000). Visual attention impairments in Alzheimer's disease. *Neurology*, *54*(10), 1954-1959. doi:10.1212/wnl.54.10.1954
- Roe, C. M., Fagan, A. M., Grant, E. A., Marcus, D. S., Benzinger, T. L., Mintun, M. A., . . . Morris, J. C. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers, education, brain volume, and future cognition. *Arch Neurol*, *68*(9), 1145-1151. doi:10.1001/archneurol.2011.192
- Roe, C. M., Mintun, M. A., D'Angelo, G., Xiong, C., Grant, E. A., & Morris, J. C. (2008). Alzheimer disease and cognitive reserve: variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Arch Neurol*, *65*(11), 1467-1471. doi:10.1001/archneur.65.11.1467
- Roe, C. M., Mintun, M. A., Ghoshal, N., Williams, M. M., Grant, E. A., Marcus, D. S., & Morris, J. C. (2010). Alzheimer disease identification using amyloid imaging and reserve variables: proof of concept. *Neurology*, *75*(1), 42-48. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e620f4
- Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P., Cairns, N. J., & Morris, J. C. (2008). Interaction of neuritic plaques and education predicts dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *22*(2), 188-193. doi:10.1097/WAD.0b013e3181610fff
- Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*, *68*(3), 223-228. doi:10.1212/01.wnl.0000251303.50459.8a
- Rolstad, S., Nordlund, A., Eckerström, C., Gustavsson, M. H., Zetterberg, H., & Wallin, A. (2009). Biomarkers in relation to cognitive reserve in patients with mild cognitive impairment--proof of concept. *Dement Geriatr Cogn Disord*, *27*(2), 194-200. doi:10.1159/000203130
- Rosen, W. G. (1983). Neuropsychological investigation of memory, visuoconstructional, visuoperceptual, and language abilities in senile dementia of the Alzheimer type. *Adv Neurol*, *38*, 65-73.
- Ross, C., & Mirowsky, J. (1999). Disorder and Decay: The Concept and Measurement of Perceived Neighborhood Disorder. *Urban Affairs Review - URBAN AFF REV*, *34*, 412-432. doi:10.1177/107808749903400304
- Rowe, C. C., Ellis, K. A., Rimajova, M., Bourgeat, P., Pike, K. E., Jones, G., . . . Villemagne, V. L. (2010). Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle

- (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging*, 31(8), 1275-1283.  
doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.007
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., . . . Villemagne, V. L. (2007). Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68(20), 1718-1725.  
doi:10.1212/01.wnl.0000261919.22630.ea
- Salmon, D., & Cermak, L. (2000). Handbook of neuropsychology, vol. 2: Memory and its disorders. In: Elsevier Amsterdam.
- Salthouse, T. A. (1994). The aging of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 535-543.  
doi:10.1037/0894-4105.8.4.535
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 103(3), 403.
- Salthouse, T. A. (2003). Memory aging from 18 to 80. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 17(3), 162-167.  
doi:10.1097/00002093-200307000-00008
- Salthouse, T. A. (2004). What and when of cognitive aging. *Current directions in psychological science*, 13(4), 140-144.
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 16(5), 754-760. doi:10.1017/S1355617710000706
- Salthouse, T. A., Berish, D. E., & Miles, J. D. (2002). The role of cognitive stimulation on the relations between age and cognitive functioning. *Psychol Aging*, 17(4), 548-557.  
doi:10.1037//0882-7974.17.4.548
- Savva, G. M., Wharton, S. B., Ince, P. G., Forster, G., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2009). Age, Neuropathology, and Dementia. *New England Journal of Medicine*, 360(22), 2302-2309.  
doi:10.1056/NEJMoa0806142
- Saxton, J., Lopez, O. L., Ratcliff, G., Dulberg, C., Fried, L. P., Carlson, M. C., . . . Kuller, L. (2004). Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*, 63(12), 2341-2347. doi:10.1212/01.WNL.0000147470.58328.50
- Scahill, R. I., Schott, J. M., Stevens, J. M., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2002). Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(7), 4703-4707. doi:10.1073/pnas.052587399

- Scarmeas, N., Albert, S., Manly, J., & Stern, Y. (2006). Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(3), 308-316.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M. X., Manly, J., & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, *57*(12), 2236-2242. doi:10.1212/wnl.57.12.2236
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 625-633. doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576
- Schmid, N. S., Taylor, K. I., Foldi, N. S., Berres, M., & Monsch, A. U. (2013). Neuropsychological signs of Alzheimer's disease 8 years prior to diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *34*(2), 537-546. doi:10.3233/JAD-121234
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: A handbook*: Western Psychological Services Los Angeles, CA.
- Seidl, U., Lueken, U., Thomann, P., Geider, J., & Schröder, J. (2011). Autobiographical Memory Deficits in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *27*, 567-574. doi:10.3233/JAD-2011-110014
- Sliwinski, M. J., Hofer, S. M., Hall, C., Buschke, H., & Lipton, R. B. (2003). Modeling memory decline in older adults: the importance of preclinical dementia, attrition, and chronological age. *Psychol Aging*, *18*(4), 658-671. doi:10.1037/0882-7974.18.4.658
- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., & Backman, L. (2000). The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: three- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Arch Neurol*, *57*(6), 839-844.
- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., & Bäckman, L. (2000). The Course of Cognitive Impairment in Preclinical Alzheimer Disease: Three- and 6-Year Follow-up of a Population-Based Sample. *Archives of Neurology*, *57*(6), 839-844. doi:10.1001/archneur.57.6.839
- Small, B. J., Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O., & Bäckman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*, *11*(3), 413-420. doi:10.1037//0894-4105.11.3.413

- Société Alzheimer du Canada. (2018). Les chiffres sur la maladie au Canada. Retrieved from <https://alzheimer.ca/fr/Home/About-dementia/What-is-dementia/Dementia-numbers>
- Soldan, A., Pettigrew, C., & Albert, M. (2018). Evaluating Cognitive Reserve Through the Prism of Preclinical Alzheimer Disease. *The Psychiatric clinics of North America*, *41*(1), 65-77. doi:10.1016/j.psc.2017.10.006
- Soldan, A., Pettigrew, C., Li, S., Wang, M.-C., Moghekar, A., Selnes, O. A., . . . Team, B. R. (2013). Relationship of cognitive reserve and cerebrospinal fluid biomarkers to the emergence of clinical symptoms in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *34*(12), 2827-2834.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., . . . Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *30*(7), 1114-1124. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008
- Sosa-Ortiz, A. L., Acosta-Castillo, I., & Prince, M. J. (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res*, *43*(8), 600-608. doi:10.1016/j.arcmed.2012.11.003
- Spaniol, J., Madden, D. J., & Voss, A. (2006). A diffusion model analysis of adult age differences in episodic and semantic long-term memory retrieval. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, *32*(1), 101-117. doi:10.1037/0278-7393.32.1.101
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., . . . Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, *7*(3), 280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
- Sperling, R. A., Karlawish, J., & Johnson, K. A. (2013). Preclinical Alzheimer disease-the challenges ahead. *Nat Rev Neurol*, *9*(1), 54-58. doi:10.1038/nrneurol.2012.241
- Sperling, R. A., Rentz, D. M., Johnson, K. A., Karlawish, J., Donohue, M., Salmon, D. P., & Aisen, P. (2014). The A4 study: stopping AD before symptoms begin? *Sci Transl Med*, *6*(228), 228fs213. doi:10.1126/scitranslmed.3007941
- Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J., & Whalley, L. J. (2004). What provides cerebral reserve? *Brain*, *127*(Pt 5), 1191-1199. doi:10.1093/brain/awh144

- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 8(3), 448-460.
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 589-593. doi:10.1076/jcen.25.5.589.14571
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 20(3 Suppl 2), S69-74.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. doi:10.1016/s1474-4422(12)70191-6
- Stern, Y. (2017). An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging Behav*, 11(2), 410-416. doi:10.1007/s11682-016-9566-x
- Stern, Y., Albert, S., Tang, M. X., & Tsai, W. Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*, 53(9), 1942-1947.
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., . . . Kremen, W. S. (2018). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & dementia*.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Jama*, 271(13), 1004-1010.
- Stonnington, C. M., Chen, K., Lee, W., Locke, D. E., Dueck, A. C., Liu, X., . . . Reiman, E. M. (2014). Fibrillar amyloid correlates of preclinical cognitive decline. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10(1), e1-8. doi:10.1016/j.jalz.2013.01.009
- Storandt, M., & Hill, R. D. (1989). Very mild senile dementia of the alzheimer type: li. psychometric test performance. *Archives of Neurology*, 46(4), 383-386. doi:10.1001/archneur.1989.00520400037017
- Storandt, M., Mintun, M. A., Head, D., & Morris, J. C. (2009). Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh

- compound B: cognitive decline associated with Abeta deposition. *Arch Neurol*, 66(12), 1476-1481. doi:10.1001/archneurol.2009.272
- Sturman, M., Cheramie, R., & Cashen, L. (2005). The Impact of Job Complexity and Performance Measurement on the Temporal Consistency, Stability, and Test-Retest Reliability of Employee Job Performance Ratings. *The Journal of applied psychology*, 90, 269-283. doi:10.1037/0021-9010.90.2.269
- Takeuchi, H., Sekiguchi, A., Taki, Y., Yokoyama, S., Yomogida, Y., Komuro, N., . . . Kawashima, R. (2010). Training of working memory impacts structural connectivity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(9), 3297-3303. doi:10.1523/JNEUROSCI.4611-09.2010
- Taler, V., Monetta, L., Sheppard, C., & Ohman, A. (2020). Semantic Function in Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Psychology*, 10(3041). doi:10.3389/fpsyg.2019.03041
- Tarawneh, R., & Holtzman, D. M. (2009). Critical issues for successful immunotherapy in Alzheimer's disease: development of biomarkers and methods for early detection and intervention. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, 8(2), 144-159.
- The National Institute on Aging, a. R. I. W. G. o. D. C. f. t. N. A. o. A. s. D. (1997). Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. . *Neurobiol Aging*, 18(4 Suppl), S1-2.
- Then, F. S., Luck, T., Luppá, M., König, H.-H., Angermeyer, M. C., & Riedel-Heller, S. G. (2015). Differential effects of enriched environment at work on cognitive decline in old age. *Neurology*, 84(21), 2169-2176.
- Tierney, M. C., Yao, C., Kiss, A., & McDowell, I. (2005). Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology*, 64(11), 1853-1859. doi:10.1212/01.Wnl.0000163773.21794.0b
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Curr Alzheimer Res*, 8(4), 354-360.
- Tulsky, D. S., Chiaravalloti, N. D., Palmer, B. W., & Chelune, G. J. (2003). Chapter 3 - The Wechsler Memory Scale, Third Edition: A New Perspective. In *Clinical Interpretation of the WAIS-III and WMS-III* (pp. 93-139). San Diego: Academic Press.

- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, 1, 381-403.
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual review of psychology*, 53(1), 1-25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Tyas, S. L., Manfreda, J., Strain, L. A., & Montgomery, P. R. (2001). Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol*, 30(3), 590-597. doi:10.1093/ije/30.3.590
- Valenzuela, M., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: A systematic review. *Psychological Medicine*, 36, 441-454. doi:10.1017/S0033291705006264
- Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in Medicine*, 18(5), 421-430. doi:10.1038/gim.2015.117
- Vemuri, P. (2018). "Exceptional brain aging" without Alzheimer's disease: triggers, accelerators, and the net sum game. *Alzheimers Res Ther*, 10(1), 53. doi:10.1186/s13195-018-0373-z
- Vemuri, P., Lesnick, T. G., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Roberts, R. O., Lowe, V. J., . . . Jack, C. R., Jr. (2012). Effect of lifestyle activities on Alzheimer disease biomarkers and cognition. *Ann Neurol*, 72(5), 730-738. doi:10.1002/ana.23665
- Vergheze, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., . . . Buschke, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*, 348(25), 2508-2516. doi:10.1056/NEJMoa022252
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*, 26(7), 849-857. doi:10.1016/s0149-7634(02)00071-4
- Verhaeghen, P., & Marcoen, A. (1993). Memory aging as a general phenomenon: episodic recall of older adults is a function of episodic recall of young adults. *Psychol Aging*, 8(3), 380-388. doi:10.1037//0882-7974.8.3.380
- Villemagne, V. L., Pike, K. E., Darby, D., Maruff, P., Savage, G., Ng, S., . . . Rowe, C. C. (2008). Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46(6), 1688-1697. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.008



- Vos, S. J., Xiong, C., Visser, P. J., Jasielec, M. S., Hassenstab, J., Grant, E. A., . . . Fagan, A. M. (2013). Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*, *12*(10), 957-965. doi:10.1016/s1474-4422(13)70194-7
- Vuoksimaa, E., Panizzon, M. S., Chen, C.-H., Eyler, L. T., Fennema-Notestine, C., Fiecas, M. J. A., . . . Kremen, W. S. (2013). Cognitive reserve moderates the association between hippocampal volume and episodic memory in middle age. *Neuropsychologia*, *51*(6), 1124-1131. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.02.022
- Walsh, D. M., & Selkoe, D. J. (2007). A beta oligomers - a decade of discovery. *J Neurochem*, *101*(5), 1172-1184. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04426.x
- Ward, D. D., Summers, M. J., Saunders, N. L., & Vickers, J. C. (2015). Modeling cognitive reserve in healthy middle-aged and older adults: the Tasmanian Healthy Brain Project. *Int Psychogeriatr*, *27*(4), 579-589. doi:10.1017/s1041610214002075
- Welland, R. J., Lubinski, R., & Higginbotham, D. J. (2002). Discourse comprehension test performance of elders with dementia of the Alzheimer type. *J Speech Lang Hear Res*, *45*(6), 1175-1187. doi:10.1044/1092-4388(2002/095)
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K. M., . . . Group, A. S. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *Jama*, *296*(23), 2805-2814. doi:10.1001/jama.296.23.2805
- Wilson, R. S., Bennett, D. A., Bienias, J. L., Mendes de Leon, C. F., Morris, M. C., & Evans, D. A. (2003). Cognitive activity and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology*, *61*(6), 812-816. doi:10.1212/01.wnl.0000083989.44027.05
- Wilson, R. S., Mendes De Leon, C. F., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *Jama*, *287*(6), 742-748. doi:10.1001/jama.287.6.742
- Wirth, M., Haase, C. M., Villeneuve, S., Vogel, J., & Jagust, W. J. (2014). Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiol Aging*, *35*(8), 1873-1882. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.015
- Wirth, M., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Oh, H., Landau, S. M., & Jagust, W. J. (2013). Alzheimer's disease neurodegenerative biomarkers are associated with decreased

- cognitive function but not beta-amyloid in cognitively normal older individuals. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(13), 5553-5563. doi:10.1523/JNEUROSCI.4409-12.2013
- Wirth, M., Villeneuve, S., La Joie, R., Marks, S. M., & Jagust, W. J. (2014). Gene-environment interactions: lifetime cognitive activity, APOE genotype, and  $\beta$ -amyloid burden. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 34(25), 8612-8617. doi:10.1523/jneurosci.4612-13.2014
- Woollett, K., & Maguire, E. A. (2011). Acquiring "the Knowledge" of London's layout drives structural brain changes. *Current biology : CB*, 21(24), 2109-2114. doi:10.1016/j.cub.2011.11.018
- Yotter, R. A., Doshi, J., Clark, V., Sojkova, J., Zhou, Y., Wong, D. F., . . . Davatzikos, C. (2013). Memory decline shows stronger associations with estimated spatial patterns of amyloid deposition progression than total amyloid burden. *Neurobiol Aging*, 34(12), 2835-2842. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.05.030