

Université de Montréal

**Examen de la mémoire épisodique dans le trouble cognitif léger : effet modérateur
des comorbidités vasculaires**

par

Sylvia Villeneuve

Département de psychologie

Faculté des Arts et Sciences

Option Neuropsychologie Recherche/Intervention

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Philosophiæ doctor (Ph. D.) en psychologie

Septembre 2011

© Sylvia Villeneuve, 2011

**Université de Montréal
Faculté des études supérieures**

Cette thèse intitulée :

**Examen de la mémoire épisodique dans le trouble cognitif léger : effet modérateur
des comorbidités vasculaires**

présentée par :

Sylvia Villeneuve

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Président rapporteur : Julien doyon

Directrice de recherche : Sylvie Belleville

Examineur interne : Julie Carrier

Examineur externe : Florence Pasquier

Représentant du doyen de la FAS : Pierre Rainville

SOMMAIRE

Le fardeau vasculaire (présence de maladies vasculaires et/ou cérébrovasculaires) est associé à une augmentation des troubles cognitifs chez les personnes âgées, ainsi qu'à un plus haut risque de démence vasculaire (DV) et de démence de type Alzheimer (DTA). Un nombre restreint de travaux a porté sur l'impact du fardeau vasculaire sur la cognition des personnes avec trouble cognitif léger (TCL). Pourtant, les personnes avec TCL représentent une population d'intérêt puisqu'elles sont à haut risque d'évoluer vers une démence. Cette thèse comprend trois articles de revue qui visent à exposer les connaissances entourant la santé vasculaire et la cognition des personnes âgées et trois articles empiriques (Chapitres 5, 6, 7). La première étude empirique traite de l'impact du fardeau vasculaire sur la cognition des personnes TCL et a comme objectif de spécifier quelles fonctions cognitives sont affectées par le fardeau vasculaire et dans quelle mesure le fardeau vasculaire influence l'hétérogénéité des TCL (Chapitre 5). Dans le cadre de la deuxième étude, nous avons examiné l'intégrité des processus stratégiques et non stratégiques de mémorisation des TCL avec et sans fardeau vasculaire, afin d'évaluer si ces processus diffèrent quantitativement et qualitativement entre ces deux groupes (Chapitre 6). Enfin, dans la troisième étude nous avons évalué les capacités d'association (*binding*) ainsi que la résistance à l'interférence des personnes TCL, les liens entre ces processus mnésiques et différents marqueurs cérébraux en plus des facteurs permettant de prédire l'évolution vers une démence (Chapitre 7).

Les résultats présentés dans cette thèse appuient l'hypothèse selon laquelle le fardeau vasculaire influence le profil cognitif des TCL. Dans un premier temps, nous

avons montré que le fardeau vasculaire est associé à une atteinte exécutive plus importante chez les TCL (Chapitre 5). De plus, nos résultats suggèrent que le fardeau vasculaire influence la classification clinique de ces derniers, puisque ceux dont le fardeau est élevé répondent davantage aux critères de TCL amnestique domaine multiple (trouble de mémoire plus au moins un autre déficit cognitif) tandis que ceux sans fardeau répondent davantage aux critères de TCL amnestique domaine unique (trouble isolé de la mémoire). Dans un deuxième temps, nous avons montré des différences dans la nature des processus mnésiques atteints chez les TCL avec et sans fardeau vasculaire (Chapitre 6). Alors que les premiers présentent une atteinte prédominante des processus stratégiques de mémorisation, les seconds présentent une atteinte des processus stratégiques et non stratégiques de mémorisation. Lorsque seuls les résultats des TCL ayant évolué vers une démence sont analysés, le patron d'atteinte est similaire puisque les TCL vasculaires sont quantitativement moins touchés que les TCL non-vasculaires au niveau des processus non-stratégiques de mémorisation. Enfin, tant les TCL qui progressent vers une démence que les TCL qui restent stables après un suivi de trois ans éprouvent tous des difficultés de mémoire associative et sont sensibles à l'interférence proactive (Chapitre 7). De plus, le fardeau vasculaire est associé à la sensibilité à l'interférence alors que le volume hippocampique est associé aux difficultés de mémoire associative. Enfin, nos résultats indiquent que les TCL qui éprouvent des difficultés de mémoire associative sont plus à risque d'évoluer vers une démence que les TCL ne présentant pas ces mêmes difficultés. De façon globale, les résultats de cette thèse révèlent que le fardeau vasculaire joue un rôle important dans l'hétérogénéité des TCL.

Mots clés : Fardeau vasculaire, trouble cognitif léger, démence vasculaire, maladie d'Alzheimer, mémoire épisodique, fonctions exécutives, cognition.

ABSTRACT

Vascular burden (presence of vascular diseases and/or cerebrovascular diseases) increase cognitive deficits in older adults and have been associated with vascular dementia and Alzheimer's diseases. However, only a few studies have examined the impact of vascular burden on cognitive functioning in persons with mild cognitive impairment (herein referred to as MCIs). Individuals with MCI are a target population for research since they are at high risk of developing dementia. Understanding the factors that influence MCIs cognition is thus a priority. This thesis aims to identify the impact of vascular burden on MCI's cognition. First, a summary of the literature concerning vascular health and cognitive functioning in the elderly is presented here (Chapters 1, 2, 3 and 4). Then, three studies that represent the core of this thesis are exposed. The first one aims to identify which cognitive functions are affected by vascular burden in MCIs (Chapter 5). In the second one, we assess strategic and non strategic memory processes in MCI with and without vascular burden (Chapter 6). Finally, in the last study, we assess binding and sensitivity to proactive interference in MCIs who progress to dementia, and MCIs who remain stable in a three-year follow-up (Chapter 7). This latter study also assesses which brain changes influence binding and interference capacity in MCIs and which factors predict progression to dementia.

Results of this thesis first revealed that vascular burden plays an important role in cognitive heterogeneity of MCIs. First, MCIs who present a high vascular burden have more executive deficits. Second, those same MCIs run a greater risk of being clinically classified as amnesic multiple domain MCIs (memory impairment plus impairment in at least one cognitive domain, whereas MCIs with no vascular burden

run a greater risk of being classified as amnesic single domain MCIs (isolated memory impairment) (Chapter 7). In the second article of this thesis, we showed that MCIs with vascular burden have memory impairment restricted to strategic memory processes. When only the results of MCIs who progressed to dementia were analysed, a similar pattern of memory impairment was found, since MCIs with vascular burden were less impaired in non strategic than strategic processes, whereas both processes were impaired in MCIs with no vascular burden (Chapter 8). Finally, MCIs who progressed to dementia, and those who remained stable after a three-year follow-up, showed binding difficulties and vulnerability to proactive interference. This difference was particularly evident when only MCI progressors were compared to healthy controls. In summary, vascular burden plays a role in the cognitive heterogeneity of MCI.

Keywords: Vascular burden, mild cognitive impairment, vascular dementia, Alzheimer's disease, episodic memory, executive function, cognition.

TABLE DES MATIÈRES

Sommaire	iii
Abstract	v
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Liste des abréviations	xi
Dédicace	xii
Remerciements	xiii
CHAPITRE 1 Introduction générale	1
1.1 Démence de types Alzheimer et démence vasculaire	3
1.1.1 Démence de types Alzheimer	3
- Atteintes neuropsychologiques dans la MA	4
1.1.2 Démence vasculaire	6
- Symptomatologie clinique et type de DV.....	6
- Atteintes neuropsychologiques dans la DV sous-corticale.....	8
- Hypothèse de l'atteinte frontale dans la DV sous-corticale.....	9
- Atteintes cérébrales et troubles mnésiques.....	10
1.1.3. Le trouble cognitif léger	14
1.1.3.1. Définition du TCL.....	14
- Atteintes neuropsychologiques dans le TCL	16
1.1.3.2 TCL d'origine vasculaire.....	18
1.2 Objectifs et hypothèses de recherche	22
Premier article empirique: The impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment	23
Deuxième article empirique: The nature of episodic memory deficits in MCI with and without vascular burden	24
Troisième article empirique: The nature of memory failure in mild cognitive impairment: examining association with neurobiological markers and effect of progression.....	25

CHAPITRE 2 Article n° 1	27
Villeneuve, S. & Belleville, S. (2010) Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement, <i>Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillessement</i> , 8, 133-140.	
CHAPITRE 3 Article n° 2	53
Les troubles cognitifs dans la démence vasculaire. Belleville, S. & Villeneuve, S. Dans C. Belin, A.-M. Ergis, O. Moreaud (Eds). Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques. Marseille: Solal., p. 359-368. (2006)	
CHAPITRE 4 Article n° 3	73
Belleville, S., Villeneuve, S., Peters, F., Protat, S. (2010) Fardeau vasculaire, cognition et vieillissement, <i>Revue de neuropsychologie</i> , 2, 106-113.	
CHAPITRE 5 Article n° 4	100
Villeneuve, S., Belleville, S., Massoud, F., Bocti, C. & Gauthier, S. (2009) The impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment, <i>Dementia and Geriatric Cognitive Disorders</i> , 27, 375- 381.	
CHAPITRE 6 Article n° 5	125
Villeneuve, S., Massoud, F., Bocti, C., Gauthier, S. & Belleville, S., (2011) The nature of episodic memory deficits in MCI with and without vascular burden, <i>Neuropsychologia</i> , 49, 3027-3035.	
CHAPITRE 7 Article n° 6	166
Villeneuve, S. et Belleville, S. (2011) The nature of memory failure in mild cognitive impairment: examining association with neurobiological markers and effect of progression, <i>Neurobiology of aging</i> , sous presse.	
CHAPITRE 8 Discussion générale	203
8.1 Rappel et discussion des principaux résultats	204
8.2 Classification clinique des TCL vasculaires et mesure du fardeau vasculaire	213
8.3 La démence mixte et le TCL mixte	215
8.4 L'identification d'outils permettant d'identifier les personnes qui progresseront vers la démence	216
8.5 Forces et limites	218
8.6 Perspectives futures	219
RÉFÉRENCES POUR INTRODUCTION ET DISCUSSION GÉNÉRALE...	222

Liste des tableaux

CHAPITRE 5

Table 1: Clinical and neuropsychological scores in controls and MCI participants (S.D. in parentheses).....	116
Table 2: Non parametric correlations between the index of vascular burden and the four cognitive composite scores in aMCI and controls.....	117
Table 3: Mean executive composite score in aMCI with no vascular factor, aMCI with one vascular factor and aMCI with more than one vascular factor.	118
Table 4: Classification of aMCI as a function of their vascular burden.....	119

CHAPITRE 6

Table 1: Demographics, clinical characteristics, and MRI scores for MCIs and controls (SD in parentheses).....	151
Table 2: Mean and significance level on clinical cognitive tests for MCIs and controls (SD in parentheses).	152
Table 3: Demographics, clinical characteristics, and MRI scores for progressor and stable MCIs (SD in parentheses).....	153
Table 4: Mean and significance level on clinical cognitive tests for progressor and stable MCIs (SD in parentheses).....	154
Table 5: Performance (number of correct answers divided by the number of words recognized correctly) on the temporal contextual memory task for MCIs and their controls when vascular burden is measured by assessing the vascular risk profile.....	155

CHAPITRE 7

Table 1: Demographic and clinical cognitive tests of MCIs and controls (SD in parentheses).....	188
Table 2: Correlations between memory and MRI scores for MCIs and controls.....	189

Liste des figures

CHAPITRE 2

Figure 1: Schéma inspiré de Stern, 2009. Les personnes avec une réserve cognitive élevée peuvent soutenir un niveau d'atteinte cérébrale plus élevé avant de présenter des signes de détérioration cognitive. Toutefois, lorsque les troubles cognitifs débutent (point d'inflexion), le déclin des personnes avec une réserve cognitive élevée est plus rapide.....	45
---	----

CHAPITRE 6

Figure 1: Mean correct performance in the free recall and recognition conditions..	156
Figure 2: Mean correct performance in the free recall and recognition conditions for MCIs and their controls when vascular burden is assessed neuroradiologically. Left panel presents data for those with a low cognitive reserve, right panel presents data for those with a high cognitive reserve.....	157
Figure 3: Mean correct performance on the free recall and recognition conditions for progressor and stable MCIs (and their controls).....	158

CHAPITRE 7

Figure 1: Example of hippocampal delimitation. (A) shows the caudal limitation; (B) shows how fimbria is excluded from measurement; (C) shows that hippocampus is distinguished from the overlying amygdala by the alveus.....	191
Figure 2: MRI images of an MCI patient with white matter lesions. White arrow indicates a confluence of white matter lesions.....	191
Figure 3: Performance by progressor MCIs, stable MCIs, and healthy older adults on the AB/AC paired-associate tasks. (A) shows that both groups of MCIs have a slower learning rate than controls and that progressor MCIs have a slower learning rate than stable MCIs, suggesting that both MCI groups have binding impairment and that this impairment is greater in progressor MCIs than in stable MCIs; (B) shows that both MCI groups performed worse on the first trial of the AC portion than on the first trial of the AB portion, in contrast to controls, who performed equally well on the first trial of both portions of the task, suggesting that both MCI groups are vulnerable to proactive interference.....	192
Figure 4: Scatterplots between memory, MRI scores, and vascular diseases for MCIs. (A) shows the correlation between binding memory score and right hippocampal volume in progressor MCIs (filled dots) and stable MCIs (empty dots); (B) shows the correlation between proactive interference and the severity of white matter lesions in progressor MCIs; (C) shows the correlation between binding memory score and left hippocampal volume in stable MCIs; (D) shows the correlation between proactive interference and the number of vascular diseases in stable MCIs.	193

Liste des abréviations

AD : Alzheimer's disease
aMCI : Amnesic mild cognitive impairment
ANOVA : Analyse of variance
ARWMC: Age-related white matter changes
AVC: Accident vasculaire cérébral
BEM : Batterie d'Efficiencé Mnésique
CERNEC : Centre de recherche en neuropsychologie et cognition
COWAT : Controlled oral word association test
DAD: Disability Assessment for dementia
DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition
DTA : Démence de type Alzheimer
DV : Démence vasculaire
DVsc : Démence vasculaire sous-corticale
FLAIR : Fluid-attenuated inversion recovery
FORMSAV : Formation interdisciplinaire en recherche Santé et Vieillessement
FRSQ : Fond de recherche en santé du Québec
GDS : Échelle de dépression gériatrique
HV : Hippocampus
ICT : Ischémie cérébrale transitoire
ICV : Intracranial volume
IRSC ou CIHR: Instituts de recherche en santé du Canada
MA : Maladie d'Alzheimer
MDRS : Mattis Dementia Rating Scale
MCI : Mild cognitive impairment
MCI-NoWML : Mild cognitive impairment without significant white matter lesion
MCI-NoVas : Mild cognitive impairment without vascular burden
MCI-Vas ou MCI-VSc: Mild cognitive impairment with vascular burden
MCI-WML : Mild cognitive impairment with significant white matter lesions
MMSE : Mini-Mental State Examination
MRI: Magnetic Resonance Image
NPI: Inventaire Neuropsychiatrique
rCMRglc : Métabolisme régional du glucose
RAVLT : Rey Auditory Verbal Learning Test
REPAR: Réseau provincial de recherche en adaptation-réadaptation
RL/RI-16: Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 Items
SMAF : Functional Autonomy Measurement System
SVD ou VDsc : Subcortical vascular dementia
TCL: Trouble cognitif léger
VD : Vascular dementia
vol/ICV : Hippocampal volume/intracranial volume
WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale
WML : White matter lesions

***À MA GRAND-MÈRE,
AINSI QU'À TOUS CEUX QUI SONT AFFECTÉS, DE PRÈS OU DE LOIN, PAR
CETTE ÉPROUVANTE MALADIE.***

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier ma directrice de recherche, Sylvie Belleville, sans qui le travail de cette thèse n'aurait pu être possible. Sa passion pour la recherche et sa rigueur scientifique m'a inspirée tout au long de ce périple et continuera sans aucun doute d'influencer la suite de ma carrière. Je lui suis particulièrement reconnaissante pour sa grande disponibilité et son soutien.

Merci également à Serge Gauthier, Christian Bocti et Fadi Massoud pour leur support et leur implication dans mes différents projets de recherche. Merci aussi à Yves Joannette qui fut une source d'inspiration.

Merci aux étudiants et assistants de recherche de mon laboratoire. J'adresse un merci particulier à Samira pour son soutien tant professionnel que personnel. Merci aussi à Émilie pour sa grande implication dans le laboratoire et à Jacinthe, Silvana et Marc-Antoine pour leur contribution à la collecte de données.

J'adresse un gros merci à tout le personnel de l'Institut, en particulier à Johane pour son aide et son amitié, et à Marcelo, Dominic, Marc et Francine pour leur disponibilité et leur grande efficacité. Merci aussi d'avoir toujours été si patients malgré mes nombreuses requêtes!

Je désire remercier très chaleureusement mes superviseurs de stage qui ont fait de moi la clinicienne que je suis. Merci Laurence, Sophie, Brigitte, Steve et Adriana, vous avez été des sources d'inspiration à bien des moments!

J'adresse un merci particulier à tous ceux qui m'ont entourée pendant ces longues années. Merci Véronique pour ton amitié, ton support et la joie que j'ai eu à te rencontrer. Merci Sara et Élisabeth pour votre amour inconditionnel et votre joie de vivre. Merci Anne-Laure, Francis, Anne, Chloé et Jessica pour les moments extraordinaires que vous m'avez fait vivre. Merci aussi à tous mes amis fidèles. Isabelle, Dominique, Wail, Stéphanie, Annie, Vincent, Marie-Loue, Mélissa. Votre amitié est très chère à mes yeux et votre soutien a largement dépassé tout ce qu'une personne peut espérer.

Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à ma famille et à mon conjoint. Vous m'avez apporté le soutien dont j'avais besoin, chacun à votre façon, pour traverser cette étape de ma vie. Votre fierté et votre amour m'ont aidé à me dépasser.

Finalement, je tiens à remercier tous les participants pour leur temps et leur patience, mais également pour les échanges enrichissants que nous avons eu avec eux. Merci également aux organismes subventionnaires qui ont appuyé ma formation académique, principalement les Instituts de Recherche en santé du Canada, les Fonds de la recherche en santé du Québec, la Fondation des maladies du cœur et la Société Alzheimer du Canada.

CHAPITRE 1

Introduction générale

La prévalence des maladies neurodégénératives ne cesse d'augmenter avec le vieillissement de la population. En 2008, au Canada, 1 personne sur 11, de 65 ans et plus souffrait de maladie d'Alzheimer ou d'affections connexes. En 2038, on estime que ce nombre sera 2,5 fois plus important (*Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada*, 2009). Ces données alarmantes soulignent l'importance d'identifier les facteurs pouvant influencer la cognition des personnes âgées, et ce, particulièrement si ceux-ci peuvent être contrôlés. Un intérêt doit également être porté aux personnes avec trouble cognitif léger, celles-ci étant à haut risque d'évoluer vers une démence.

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer l'influence du fardeau vasculaire (présence de maladies vasculaires et/ou cérébrovasculaires) sur la cognition des personnes avec trouble cognitif léger (TCL). Une attention particulière est portée sur la mémoire épisodique, une atteinte prédominante tant chez les personnes avec TCL (Belleville, Roy, de Boysson, & Ménard, 2008; Gauthier et al., 2006; Petersen, 1999; Petersen & Morris, 2005) que chez les personnes atteintes de démence (Lekeu & Van der Linden, 2005).

La première partie de cette introduction présente un résumé des connaissances actuelles concernant la démence de type Alzheimer (DTA), la démence vasculaire (DV) et le TCL. L'hypothèse frontale, pour expliquer les difficultés mnésiques dans la DV sous-corticale ainsi que le modèle théorique de Moscovitch (1989), faisant état du rôle du lobe frontal dans la mémoire épisodique, sont ensuite exposés. Suivant cette présentation de la littérature, les hypothèses et objectifs de chacune des études sont

présentés. Les trois premiers articles prennent la forme de revues de la littérature. Le premier traite de la réserve cognitive ainsi que de l'aspect néfaste du fardeau vasculaire sur celle-ci. Le second décrit les atteintes neuropsychologiques dans la DV. Le troisième résume les travaux concernant l'influence du fardeau vasculaire sur la cognition des TCL. Les trois articles suivants constituent le cœur de cette thèse et sont sous forme d'article empirique. Le premier porte sur l'influence du fardeau vasculaire sur le patron d'atteinte cognitive des personnes TCL, en faisant appel à des tests neuropsychologiques classiques. Le deuxième vise à évaluer les processus stratégiques et non stratégiques de mémorisation des personnes TCL avec et sans fardeau vasculaire. Enfin, le dernier mesure les difficultés de mémoire associative (*binding*) et la sensibilité à l'interférence des personnes TCL qui ont progressé vers une démence ainsi que de ceux qui sont restés stables. Ce dernier article évalue également les marqueurs cérébraux associés à ces difficultés mnésiques ainsi que les facteurs permettant de prédire l'évolution vers une démence.

1.1 Démence de type Alzheimer et démence vasculaire

1.1.1 La démence de type Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) se définit comme étant une maladie neurodégénérative qui porte atteinte à un ensemble de sphères cognitives (Belleville, Peretz, & Malenfant, 1996). Au niveau micropathologique, la MA est associée à une prolifération de plaques bêta amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires donnant lieu à une dégénérescence et éventuellement à une mort cellulaire. Ces altérations débutent dans le cortex entorhinal et dans l'hippocampe pour ensuite envahir le cortex temporal, puis l'ensemble du néocortex (Braak & Braak, 1991). Au niveau macroscopique, la MA est caractérisée par une atrophie cérébrale dont la sévérité

concorde avec l'évolution neuropathologique de la maladie. Ainsi, le cortex enthorinal et l'hippocampe subissent une perte de volume précoce et l'atrophie cérébrale globale peut être quantifiée à des stades plus avancés de la maladie.

L'histopathologie post-mortem du cerveau demeure à ce jour la seule façon de confirmer un diagnostic de MA. Du vivant du sujet, le diagnostic de MA repose sur un ensemble de critères cliniques, qui traduit les processus de détérioration neuronale sous-jacents. Selon le DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000), le diagnostic de démence de type Alzheimer (DTA) repose sur une atteinte significative et progressive de la mémoire et d'au moins un autre domaine cognitif (par exemple langage ou fonctions exécutives), en l'absence de facteurs causaux alternatifs (par exemple un délirium). De plus, les atteintes cognitives doivent être suffisamment importantes pour perturber le fonctionnement quotidien de la personne. La MA étant évolutive, il existe une phase durant laquelle la personne ne remplit pas les critères de démence, mais éprouve des difficultés cognitives objectivables. Les personnes qui présentent un vieillissement cognitif se situant entre le vieillissement normal et la DTA répondent habituellement aux critères de trouble cognitif léger (TCL). Nous reviendrons plus tard sur la notion de TCL, celle-ci étant au cœur de cette thèse.

Atteintes neuropsychologiques dans la MA

La mémoire épisodique est la fonction cognitive la plus précocement atteinte dans la MA (pour des revues voir Salmon 2000; Salmon & Bondi, 2009). Cette mémoire concerne les événements personnels vécus, qui peuvent être localisés dans l'espace et le temps (Tulving, 1983). La mémoire épisodique demande d'associer

différents éléments entre eux pour construire une trace mnésique riche (Moscovitch, 1995). Les troubles de mémoire épisodique dans la MA sont caractérisés par des difficultés tant dans l'encodage que dans la récupération de l'information pour une revue voir Lekeu & Van der Linden, 2005. De plus, la trace mnésique est altérée avec le passage du temps pour une revue voir Lekeu & Van der Linden, 2005. Ainsi, lors d'une évaluation neuropsychologique, la performance des personnes avec MA ne peut être normalisée avec des indices ou un encodage soutenu (Hudon, Belleville, & Gauthier, 2009; Hudon, Villeneuve, Belleville, & Gauthier, soumis). On note également un taux d'oubli important lors du rappel différé et des difficultés de mémoire associative ont fréquemment été rapportées chez les patients souffrant de MA (De Jager, Blackwell, Budge, & Sahakian, 2005; Lindeboom, Schmand, Tulner, Walstra, & Jonker, 2002; Lowndes et al., 2008).

Parmi les autres fonctions cognitives précocement touchées dans la MA figurent les fonctions exécutives (Bélanger & Belleville, 2009; Bélanger, Belleville, & Gauthier, 2010; Belleville, Rouleau, & Van der Linden, 2006; Collette et al., 1999; Perry & Hodges, 1999). Les fonctions exécutives regroupent l'ensemble des processus permettant à un individu d'exécuter une tâche complexe. Ils permettent, par exemple, d'élaborer les étapes nécessaires pour arriver à un but, de modifier ces étapes en cours de tâche si celles-ci ne sont plus optimales et d'inhiber toute information ou comportement non pertinent à la réalisation de la tâche. Pour les patients atteints de MA, l'atteinte des fonctions exécutives serait en partie responsable de la perte d'autonomie (Bherer, Belleville, & Hudon, 2004).

Enfin, différentes composantes de la mémoire de travail (Belleville & Bélanger, 2006; Belleville, et al., 1996; Belleville, Rouleau, Van der Linden, & Collette, 2003), de la mémoire sémantique (Garrard, Perry, & Hodges, 1997; Hodges & Patterson, 1995) et du langage sont atteintes dans la MA (pour une revue voir Salmon & Bondi, 1999).

Somme toute, un ensemble de fonctions cognitives sont atteintes dans la MA. Parmi ces fonctions, la nature des processus atteints en mémoire épisodique caractérise la MA et ce, de façon précoce (Salmon & Bondi, 2009). En effet, bien que plusieurs maladies perturbent la mémoire, rares sont celles qui occasionnent un syndrome amnésique classique. L'utilisation de tâches mnésiques permettant d'isoler certains processus, pourrait donc aider à différencier les personnes souffrant de MA de celles souffrant d'autres étiologies comme celles de types vasculaires.

1.1.2 La démence vasculaire

Symptomatologie clinique et type de DV

La DV est la deuxième cause de démence au Canada (*Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada*, 2009). Le tableau clinique de cette démence est hétérogène et varie selon le sous-type de DV et la localisation des lésions. Il est possible de distinguer au moins deux grandes catégories de DV, soit celle secondaire à une atteinte des gros vaisseaux et celle secondaire à une maladie des petits vaisseaux (McPherson & Cummings, 1996). Les travaux de cette thèse s'intéressent principalement à la DV sous-corticale (atteinte des petits vaisseaux) puisque ce sous-type représente près de 70% des cas de DV (Rockwood, Howard,

MacKnight, & Darvesh, 1999). De plus, son diagnostic différentiel avec la DTA est parfois difficile à établir vu leurs ressemblances cliniques (Kalaria & Skoog, 2002). En effet, contrairement à la DV corticale, l'évolution des signes cliniques de la DV sous-corticale est graduelle, puisqu'elle n'est pas associée à un événement vasculaire soudain (Loy-English & Feldman, 2003). De plus, comme il sera exposé dans le Chapitre 3, il existe plusieurs ressemblances entre les atteintes neuropsychologiques dans la DV sous-corticale et la DTA.

Au niveau neuro-anatomique, la DV sous-corticale est associée à des occlusions et des hypoperfusions des petites veines pénétrantes, donnant lieu à des lacunes dans le premier cas et à des anomalies de la substance blanche dans le second (Román, Erkinjuntti, Wallin, Pantoni, & Chui, 2002). La localisation des anomalies de la substance blanche est diffuse, bien qu'une prévalence ait été notée dans les régions frontales de la substance blanche profonde (Moser et al., 2001; Schmidt, Petrovic, Ropele, Enzinger, & Fazekas, 2007). Les lacunes seraient également fréquentes dans la substance blanche, surtout au niveau frontal, ainsi que dans le putamen, le thalamus, la protubérance et le noyau caudé. Certains facteurs de risque tels l'hypertension, le cholestérol, le diabète de type 2 et les problèmes cardiaques semblent participer à l'étiologie de la DV sous-corticale en altérant l'intégrité des vaisseaux sanguins et conséquemment l'irrigation cérébrale (voir Knopman & Roberts, 2010; Román et al., 2002). Celle-ci étant essentielle à la survie neuronale, une baisse de l'irrigation cérébrale a des conséquences néfastes sur la cognition (Anson & Paran, 2005; Cukierman, Gerstein, & Williamson, 2005; Panza et al., 2006; Stroobant &

Vingerhoets, 2009). Les principales atteintes cognitives associées à la DV sont présentées dans la section suivante.

Atteintes neuropsychologiques dans la DV sous-corticale

Les patients souffrant de DV sous-corticale ont une atteinte prédominante des fonctions exécutives (Cannata, Aberoni, Franceschi, & Mariani, 2002; Cumming, 1994; Kramer, 2002; Lafosse, et al., 1997; Price, Jefferson, Merino, Heilman, & Libon, 2005; Traykov, et al., 2002 voir aussi Román et al., 2002; Skoog, 2004). Des difficultés visuospatiales (Graham, Emery, & Hodges, 2004; Price, et al., 2005; Traykov et al., 2005; Traykov, et al., 2002), de mémoire épisodique (Graham, et al., 2004; Lafosse, et al., 1997; Reed, Eberling, Mungas, Weiner, & Jagust, 2000; Traykov, et al., 2002; Vanderploeg, Yuseph, & Schinka, 2001), de mémoire de travail (Traykov, et al., 2002), de mémoire sémantique (Graham, et al., 2004; Vanderploeg, et al., 2001) et du langage (Traykov, et al., 2005; Traykov, et al., 2002) ont également été observées. Certains auteurs attribuent ces difficultés cognitives à la baisse des fonctions exécutives (Cannata, et al., 2002; Chow & Cumming, 1999; Lafosse, et al., 1997; Reed, et al., 2000).

Appuyant cette idée, plusieurs auteurs ont montré que les déficits de mémoire épisodique dans la DV sous-corticale sont davantage associés à une difficulté à initier une recherche en mémoire, et donc à accéder à la trace mnésique, plutôt qu'à un syndrome amnésique classique (une revue exhaustive des travaux traitant de ce sujet est exposée dans le Chapitre 3). Conséquemment, les processus mnésiques touchés dans la DV sous-corticale semblent qualitativement différents de ce qui est retrouvé dans la

DTA et l'étude de la mémoire pourrait représenter un outil valide pour différencier ces deux types de démences. Alors que l'encodage et le rappel sont touchés dans la DTA, les patients avec DV sous-corticale sont aidés par les indices et obtiennent donc des performances supérieures en rappel indicé (Lafosse, et al., 1997; Reed, et al., 2000; Traykov, et al., 2002; Vanderploeg et al., 2001, voir Graham et al., 2004 pour des résultats contradictoires). Ces données sont également compatibles avec l'hypothèse prévalant dans la littérature, qui suggère que les atteintes mnésiques dans la DV sous-corticale sont secondaires à une atteinte du circuit-frontal sous-cortical.

Hypothèse de l'atteinte frontale dans la DV sous-corticale

L'hypothèse prévalente dans la littérature propose que le type et la localisation des anomalies vasculaires sous-corticales, particulièrement les lésions diffuses de la substance blanche, perturbent le circuit frontal sous-cortical des patients atteints de DV sous-corticale (Cummings, 1993; McPherson & Cummings, 1996; Román, et al., 2002). Ce circuit consiste en une boucle reliant le cortex frontal aux noyaux gris centraux et au thalamus, avec une réponse rétroactive du thalamus vers le cortex frontal (Cummings, 1994). Selon plusieurs auteurs, une atteinte de ce circuit occasionne des déficits cognitifs similaires à ceux observés chez les patients avec des lésions frontales (Cannata, et al., 2002; Chow & Cumming, 1999; Cummings, 1993; Traykov, et al., 2005).

Les lésions de la substance blanche sous corticale semblent donc altérer les connexions entre le lobe frontal et différentes autres régions cérébrales (voir aussi Schmidt, et al., 2007). Ainsi, contrairement aux patients atteints de DTA, les atteintes cognitives des patients avec DV sous-corticale seraient comparables à celles des

patients avec des lésions frontales. Puisque les atteintes mnésiques secondaires à une atteinte frontale sont qualitativement différentes de celles causées par une atteinte hippocampique, certaines tâches évaluant les processus mnésiques permettraient de dissocier les patients souffrant de DV sous-corticale des patients souffrant de DTA.

Atteintes cérébrales et troubles mnésiques

La mémoire épisodique dépend d'un ensemble de régions cérébrales dont les régions corticales, l'hippocampe et les régions frontales. En 1989, Morris Moscovitch a développé un modèle neuropsychologique de la mémoire. L'intérêt de ce modèle est qu'il met en évidence les principales structures cérébrales impliquées dans les processus de mémorisation. Dans ce modèle, l'hippocampe occupe un rôle central dans la mémorisation. En l'absence de cette structure cérébrale, aucune nouvelle trace mnésique ne peut être formée et rappelée consciemment (Morris Moscovitch, 1989; M. Moscovitch, 1992). Celle-ci permet d'encoder une information de façon automatique et de récupérer cette même information selon un processus associatif : les éléments sont récupérés à l'aide d'indices explicites. En d'autres termes, elle répond de façon automatique aux indices et ne peut conduire une recherche en mémoire. Cette structure est également essentielle pour associer (*binder*) les différents éléments d'un épisode (ex. : se rappeler que la chaise était rouge) (Moscovitch, 1995). Le cortex préfrontal quant à lui, représente un système exécutif permettant un encodage et une récupération stratégique de l'information en mémoire. Il permet par exemple d'orienter une recherche en mémoire afin de récupérer une information de façon volontaire et de vérifier celle-ci afin de s'assurer qu'elle correspond à la trace mnésique voulue (résistance à l'interférence).

Les troubles mnésiques découlant d'une atteinte hippocampique affecteraient donc l'encodage de l'information et l'intégrité de la trace mnésique, alors que l'atteinte frontale occasionnerait une perturbation des processus stratégiques d'encodage et de récupération de l'information (Moscovitch, 1989; Moscovitch, 1992). Dans la section suivante, les principales tâches permettant de mesurer les processus stratégiques et non-stratégiques de mémorisations seront présentés.

Mémoire associative

Plusieurs tâches ont été développées pour mesurer la mémoire associative, une mémoire qui repose principalement sur les processus non-stratégiques de mémorisation (Gluck & Myers, 1993). Les plus connues sont celles concernant l'apprentissage de paires de mots. Dans une tâche typique d'apprentissage de paires de mots, ces dernières sont présentées une à la suite de l'autre lors de l'apprentissage (ex. : nez-trésor). Lors du rappel, une tâche de reconnaissance (reconnaître les paires de mots apprises parmi de nouvelles paires de mots) ou une tâche de rappel indicé (seul le premier mot de la paire est présenté et la personne doit rappeler le mot correspondant) peuvent être utilisées. Lorsque le rappel est fait sous forme d'indice, la force de la relation entre les mots peut être manipulée pour augmenter ou diminuer la difficulté de la tâche. Ainsi, deux mots sémantiquement reliés seront plus faciles à associer que deux mots qui n'ont aucune relation sémantique entre elles. Parmi les autres tâches souvent utilisées pour mesurer la mémoire associative, il existe les tâches de mémoire de contexte qui demandent d'associer une information avec son contexte d'encodage (ex. : se rappeler de l'ordre de présentation du mot ou de la couleur dans laquelle le mot a été présenté). La procédure classique d'administration de cette tâche veut toutefois que le sujet

retrouve le contexte d'encodage de façon active lors du rappel, ce qui repose sur des processus stratégiques de recherche en mémoire. Or, cette tâche bien que sensible aux atteintes hippocampiques est également sensible aux atteintes frontales lorsqu'administrée dans sa forme classique (Buckner, 2004; Yonelinas, Hopfinger, Buonocore, Kroll, & Baynes, 2001).

Résistance à l'interférence proactive

Les troubles mnésiques observés chez les patients avec des atteintes frontales seraient, selon certains auteurs, une conséquence d'une sensibilité excessive à l'interférence (Luria, 1973, voir aussi Van der Linden, Seron, Le Gall & Andrès, 1999). Cette dernière désigne l'effet d'un apprentissage sur un autre. Alors que *l'interférence rétroactive* se définit comme la difficulté d'inhiber un apprentissage non pertinent survenu après l'encodage d'une information pertinente, *l'interférence proactive* renvoie à la difficulté de faire un nouvel apprentissage suite à un apprentissage antérieur (Anderson & Neely, 1996). Plus l'apprentissage interférant est similaire à celui qui est pertinent (ex.: mots sémantiquement reliés), plus il sera difficile de résister à l'interférence (McGeoch, 1942). La résistance à l'interférence dépend de plusieurs processus mnésiques dont les principaux, selon nous, sont la vérification de l'information rappelée et la capacité d'inhiber une information non pertinente.

Plusieurs tâches d'interférence ont été utilisées et ont permis de montrer des atteintes importantes chez les patients frontaux (voir Van der Linden, Seron, Le Gall & Andrès, 1999). Ces tâches nécessitent habituellement l'apprentissage d'au moins deux listes de mots. L'interférence peut être mesurée en calculant le coût occasionné

lorsqu'une liste est précédée ou suivie d'une autre liste. Parmi les paradigmes les plus étudiés pour mesurer l'interférence proactive, le paradigme AB/AC s'est révélé sensible chez les personnes avec des atteintes frontales (Shimamura, Jurica, Mangels, Gershberg, & Knight, 1995). Dans la forme classique de ce paradigme, 12 paires de mots (ex. : nez-trésor) sont apprises lors de trois séries d'apprentissages et de rappels. Pendant les rappels, le premier mot de la paire est présenté (ex : nez-...) et la personne doit rappeler le mot correspondant (ex. : trésor). Suite à ces trois apprentissages, de nouvelles paires sont apprises selon les mêmes modalités. Les premiers mots de ces nouvelles paires sont les mêmes que lors du premier apprentissage, mais les mots associés sont différents (ex. : nez-boîte). Fait intéressant, ce paradigme permet également d'évaluer la mémoire associative dont il a été question précédemment.

L'effet d'indices de récupération

Enfin, certaines tâches neuropsychologiques ont permis d'appuyer la dissociation entre les troubles de mémoire découlant des atteintes frontales et temporales médianes, en évaluant l'effet des indices lors de la récupération. Le paradigme le plus connu est celui comparant le rappel libre avec indiçage et/ou reconnaissance. Rappelons que selon le modèle de Moscovitch (1989), les personnes avec des anomalies frontales ont de la difficulté à auto-initier un processus de récupération stratégique de l'information, mais sont aidées par les indices. Ainsi, il a été montré que les personnes avec une atteinte frontale éprouvent des difficultés en rappel libre, mais sont aidées en rappel indicé ou en procédure de reconnaissance (voir Van der Linden, et al., 1999). Cet effet est qualitativement différent de celui qui est observé chez des personnes avec une atteinte hippocampique puisque ces dernières ont des difficultés tant lors du rappel libre que lors

de la reconnaissance (Manns, Hopkins, Reed, Kitchener, & Squire, 2003; Zola et al., 2000).

En résumé, la mémoire est un système cognitif complexe, dépendant de l'intégrité de plusieurs régions cérébrales et formée de plusieurs processus. Certaines tâches ont montré leur efficacité pour différencier les déficits mnésiques secondaires à une atteinte des processus stratégiques et non-stratégiques. Puisque seuls les processus stratégiques semblent touchés dans la DV sous-corticale alors que les processus stratégiques et non-stratégiques semblent touchés dans la DTA, ces tâches pourraient représenter des outils de choix pour différencier ces deux populations. L'utilisation de telles tâches pourrait également s'avérer utile pour identifier les personnes qui vont évoluer vers ces démences. L'identification précoce de personnes atteintes de maladies dégénératives est essentielle pour mieux comprendre ces maladies et essayer d'en freiner l'évolution.

1.1.3. Le trouble cognitif léger

1.1.3.1 Définition du trouble cognitif léger

Selon les critères les plus récents, les personnes avec TCL présentent une plainte cognitive objectivée par des tests neuropsychologiques, mais dont l'ampleur n'est pas suffisamment sévère pour affecter significativement l'autonomie de la personne (Petersen, & Morris, 2005; voir aussi Gauthier, et al., 2006). Les premiers critères proposés pour définir les TCL visaient à identifier les personnes en phase pré-clinique de DTA (Petersen, 1999). Selon ces critères, toute personne présentant une condition susceptible de causer ou d'influencer les déficits cognitifs de la personne

(ex. : lésions cérébrovasculaires) était exclue (Petersen, 1999). De plus, seules les personnes dont les atteintes portent sur la mémoire étaient considérées comme TCL.

Le concept de TCL a énormément évolué dans les dernières années et celui-ci est maintenant beaucoup plus inclusif. Ainsi, Petersen et Morris (2005) ont proposé quatre sous-types de TCL afin de rendre compte de l'hétérogénéité cognitive de cette population. Les TCL caractérisés par un trouble de la mémoire sont dits amnestiques, alors que ceux caractérisés par un trouble autre que mnésique sont dits non amnestiques. Parmi ces deux catégories, certains ont des troubles isolés à un seul domaine cognitif (domaine unique), alors que d'autres ont des troubles dans de multiples domaines (domaine multiple).

Le taux de progression annuel vers la démence des personnes TCL est établi à environ 15% (Kluger, Ferris, Golomb, Mittelman, & Reisberg, 1999; Petersen, 1999), ce qui est largement supérieur à celui observé dans la population âgée normale (1 à 2%, Petersen et al., 1999). Après 3 ans, de 20 à 60% des TCL auront progressé vers une démence (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Alors que la majorité des TCL progresseront vers une DTA, d'autres progresseront vers d'autres types de démence comme la DV (voir Gauthier et al. 2006). Certains auteurs ont même proposé l'existence d'un TCL vasculaire (Frisoni, Galluzzi, Bresciani, Zanetti, & Geroldi, 2002; Gauthier & Rockwood, 2003). Enfin, il est important de noter que près de 50% des TCL ne progresseront jamais vers une démence (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009). Le tableau clinique des TCL est donc très hétérogène tant par la nature des déficits cognitifs que par le pronostic de chacun.

Atteintes neuropsychologiques dans le TCL

L'atteinte de la mémoire étant au cœur du concept de TCL, plusieurs études ont tenté de mieux caractériser les déficits mnésiques atteints dans le TCL. D'abord, les atteintes mnésiques des TCL sont quantitativement moins importantes que celles des personnes DTA, tant dans des tâches de rappel libre que dans des tâches de reconnaissances (Hudon, et al., 2009; Hudon et al., 2006; Hudon, et al., soumis). Ces résultats sont cohérents avec l'idée selon laquelle le TCL correspondrait à une phase pré-clinique de DTA (Braak & Braak, 1991). Les travaux ont aussi tenté de cerner les processus atteints dans le TCL. Dans l'ensemble, les travaux s'étant intéressés aux TCL rapportent une atteinte tant des processus stratégiques de mémorisation que des processus non stratégiques de mémorisation. Ainsi, quand on compare les TCL à des personnes âgées saines, les TCL ont des performances déficitaires dans des tâches de rappel libre (Bennett, Golob, Parker, & Starr, 2006; Froger, Taconnat, Landre, Beigneux, & Isingrini, 2009; Hudon, et al., 2006; Ivanoiu et al., 2005). De plus, ils sont peu aidés par les indices ou lorsqu'ils doivent reconnaître l'information parmi des distracteurs (Adam et al., 2007; Bennett, et al., 2006; Dudas, Clague, Thompson, Graham, & Hodges, 2005; Froger, et al., 2009; Ivanoiu, et al., 2005; Perri, Carlesimo, Serra, & Caltagirone, 2005).

Des difficultés de mémoire associative ont également été rapportées chez les TCL. Lorsque comparés à des personnes âgées dont la cognition est normale, les TCL éprouvent des difficultés à associer des mots (Pike, Rowe, Moss, & Savage, 2008). De plus, ils éprouvent des difficultés à associer les items avec leur contexte. Ils ont, par exemple, des difficultés à associer une image avec une couleur (Nordahl et al., 2005)

ou à associer un visage avec sa localisation spatiale (Dudas, et al., 2005, voir aussi Collie, Myers, Schnirman, Wood & Maruff, 2002). L'ampleur de ces déficits pourrait même constituer un marqueur permettant d'identifier les TCL qui vont éventuellement progresser vers une démence (De Jager, et al., 2005; Fowler, Saling, Conway, Semple, & Louis, 2002).

Enfin, les TCL ont un taux d'oubli se situant entre le vieillissement normal et la DTA (Della Sala, Cowan, Beschin, & Perini, 2005; Hudon, et al., 2006; Ivanoiu, et al., 2005; Loewenstein et al., 2004; Masur, Fuld, Blau, Crystal, & Aronson, 1990; Moulin, James, Freeman, & Jones, 2004). Ces résultats suggèrent que la trace mnésique se fragilise avec le temps, un processus dépendant de la formation hippocampique et cohérent avec la neuropathologie de type Alzheimer.

La présence de déficits autres qu'épisodique chez les personnes TCL n'a été mise en évidence que récemment (pour une revue récente de ces déficits voir Belleville, et al, 2008 voir aussi Bélanger & Belleville, 2009; 2010; Belleville et al, 2007). Parmi les déficits exécutifs ayant été répertoriés, les troubles de l'inhibition paraissent particulièrement affectés (Bélanger et Belleville, 2009; 2010; Loewenstein et al., 2004) et l'ampleur de ce déficit permettrait d'aider à distinguer les TCL qui vont éventuellement progresser vers une démence de ceux qui vont rester stables (Bélanger & Belleville, 2009; Loewenstein, Acevedo, Agron, & Duara, 2007). Enfin, la présence de déficits exécutifs, surtout si ceux-ci sont prédominants, pourrait signer la présence d'une étiologie vasculaire (Frisoni et al., 2002; Petersen & Morris, 2005).

1.1.3.2. TCL et fardeau vasculaire

Comme il a été mentionné plus haut, certains TCL évoluent vers d'autres démences que celle de type Alzheimer et certains auteurs ont proposé l'existence d'un TCL de type vasculaire. Dans le cadre d'une étude longitudinale, Meyer, Xu, Thornby, Chowdhury et Quach, (2002) ont montré que 56% des patients ayant développé une DV avait connu, au préalable, une phase pendant laquelle ils montraient des troubles légers de la cognition. La majorité de ces patients avaient évolué ensuite vers une DV sous-corticale. Ces travaux suggèrent que comme pour la DTA, il pourrait y avoir une phase pré-clinique chez les personnes qui développeront une DV sous-corticale.

Très peu de travaux ont été faits sur les TCL d'étiologie vasculaire. À la lumière des résultats présentés précédemment, si certains TCL représentent un prodrome de DV sous-corticale, ceux-ci devraient avoir des atteintes exécutives prédominantes ainsi que des atteintes mnésiques associées à une baisse des processus stratégiques de mémorisation. De plus, les TCL dont l'étiologie est vasculaire devraient être relativement peu touchés au niveau des processus non-stratégiques de mémorisation. Certaines études apportent des informations intéressantes en regard de ces prédictions.

Dans l'une d'elles, Hayden et al. (2005) ont évalué le fonctionnement cognitif de 485 personnes autonomes qu'ils ont ensuite suivies pendant 3 ans. Lors du suivi, 48 de ces personnes ont développé une DTA alors que 14 ont développé une DV. L'examen rétrospectif des résultats de ces personnes indique que celles qui étaient dans un prodrome de DV (c'est-à-dire celles ayant développé une DV) éprouvaient moins de difficulté au niveau des processus non-stratégiques de mémorisation (tâche de

reconnaissance) que celles qui étaient dans un prodrome de DTA. Par ailleurs, les deux groupes éprouvaient des difficultés semblables au niveau des processus stratégiques de mémorisation (tâche de rappel libre). Ces résultats sont cohérents avec la littérature pour ce qui est de la mémoire épisodique, puisque les troubles mnésiques sont qualitativement différents entre les personnes qui développent un DV et celles qui développent une DTA. Il est à noter toutefois que des déficits exécutifs plus importants n'ont pas été trouvés chez les personnes ayant développé une DV.

Certaines études ont tenté de caractériser les atteintes cognitives de personnes TCL qui montraient des signes objectifs d'atteintes vasculaires. Nordahl et al. (2005) ont comparé la cognition de personnes TCL avec lésions significatives de la substance blanche à celles avec une atrophie marquée de l'hippocampe. Selon les auteurs, les premières correspondraient à un prodrome de DV. Sur le plan neuropsychologique, seuls les TCL avec lésions de la substance blanche éprouvaient des difficultés au niveau des fonctions exécutives (mesurées par le Continuous Performance Test) et de la mémoire de travail (mesurée par une tâche de N-Back) alors que les deux groupes présentaient des difficultés équivalentes en mémoire épisodique (telle que mesurée par une tâche de mémoire de contexte). Cette étude montre donc une atteinte exécutive plus importante chez les TCL, mais elle ne confirme pas une différence au niveau des processus de mémoire entre les TCL vasculaires et non-vasculaires. Il faut souligner toutefois que la tâche employée dans cette étude pour évaluer la mémoire épisodique avait été jugée sensible aux atteintes frontales et hippocampiques dans une étude antérieure (Yonelinas, et al., 2001). Cette tâche reflète donc possiblement tant les processus stratégiques de mémorisation que les processus non stratégiques de

mémorisation et est donc idéale pour mettre en évidence des déficits mnésiques chez les TCL vasculaires, mais pas pour différencier ces déficits de ceux retrouvés chez les TCL non-vasculaires.

Nordlund et collaborateurs (2007) ont quant à eux comparé 60 TCL d'origine vasculaire à 60 TCL non-vasculaire ainsi qu'à 60 sujets âgés contrôles. Les TCL vasculaires présentaient des anomalies vasculaires corticales ou sous-corticales lors de l'examen par résonance magnétique. Dans cette étude, les TCL non-vasculaires performaient mieux que les TCL vasculaires dans la majorité des tests; fonctions exécutives (Parallel Serial Mental Operations test), vitesse de traitement de l'information et attention (Tail Making Test A et B; Digit Span), fonctions visuo-spatiales (Bloc Design) ainsi que le langage (Token Test). Au niveau des tâches de mémoire, aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux types de TCL (Rey Auditory Verbal Learning Test; Wechsler Logical Memory; Rey Complex Figure) même quand les scores de rappel libre et de reconnaissance étaient analysés séparément. Ces résultats sont surprenants puisque selon l'hypothèse frontale, les TCL vasculaires auraient dû être touchés en rappel libre, mais non en reconnaissance. Fait encore plus surprenant, les TCL vasculaires avaient ici des scores inférieurs aux contrôles dans toutes les tâches de mémoire, ce qui n'était pas le cas des TCL non-vasculaires.

Bien que les résultats de l'étude de Nordlund et al. (2007) semblent aller à l'encontre de l'hypothèse frontale chez les TCL vasculaires, les auteurs proposent qu'une partie des résultats puisse tout de même être attribuable à une diminution des

processus stratégiques d'encodage chez les TCL vasculaires. Une diminution des processus d'encodage a comme conséquence une baisse des performances dans toutes les tâches de mémoire, peu importe le support donné lors du rappel, ce qui correspond effectivement aux performances des TCL vasculaires dans l'étude de Nordlund (2007). Les auteurs n'excluent pas non plus la possibilité que certains patients dans le groupe de TCL vasculaires aient pu souffrir d'une étiologie mixte. Il est également possible que les deux sous-groupes n'aient pas été testés à des niveaux équivalents de sévérité ou d'évolution de leur maladie.

Enfin, les études répertoriées n'ont pas pris en considération l'impact des facteurs de risque et des maladies vasculaires sur la cognition des TCL. Pourtant, la présence de facteurs de risque et de maladies vasculaires est directement associée à la DV (Román, et al., 2002). De plus, chez les personnes âgées autonomes, les facteurs de risque et les maladies vasculaires influencent la cognition de ces derniers, même en l'absence de maladies cérébrovasculaires significatives (McNay et al., 2010; Zhou et al., 2010; voir aussi Knopman & Roberts, 2010). Comme pour la démence vasculaire, les facteurs de risque et les maladies vasculaires sont associés à une diminution des fonctions exécutives (Kuo et al., 2005; Kuo et al., 2004; Singh-Manoux & Marmot, 2005; Vicario, Martinez, Baretto, Diaz Casale & Nicolosi, 2005) et à un ralentissement psychomoteur (Aleman, Muller, Haan, & Van der Schouw, 2005; Kuo et al., 2005; van Boxtel, Gaillard, Houx, Buntinx & Jolles, 1997). Selon certains auteurs, les facteurs de risques et les maladies vasculaires auraient également un impact sur la mémoire (Dahle, Bradley, Jacobs & Raz, 2009 ; voir Aleman, Muller, Haan, & Van der Schouw, 2005; Posner, et al., 2002; van Boxtel, et al., 1997 pour des résultats

contradictoires). Les facteurs de risque et les maladies vasculaires jouent donc probablement un rôle central dans le TCL d'origine vasculaire.

En résumé, peu d'études ont été faites chez les TCL vasculaires ce qui rend difficile toute conclusion précise quant à la nature des processus touchés chez ces patients. De plus, les tâches mnésiques utilisées dans les études antérieures étaient souvent peu fines et l'appariement au niveau de la sévérité des groupes est questionnable. Ensuite, les études répertoriées n'ont pas pris en considération l'impact des facteurs de risque et de maladies vasculaires. Selon nous, seule une analyse fine des processus cognitifs et la prise en compte des facteurs de risque et de maladies vasculaires permettront de préciser les atteintes cognitives des TCL vasculaires.

1.2 Objectifs et hypothèses de recherche

La revue de la littérature présentée dans cette introduction nous amène plusieurs informations essentielles afin de soutenir nos travaux. Tout d'abord, elle indique que le concept de TCL permettrait d'identifier un sous-groupe de patients à risque de développer une démence. Elle indique aussi que le tableau clinique des TCL est extrêmement hétérogène puisque tous les patients ne progressent pas vers une démence et ils montrent des atteintes cognitives variées. Nous avons également présenté des données suggérant que la présence de maladies et facteurs de risque vasculaires pourraient contribuer à cette variabilité clinique et que le patron d'atteinte de mémoire des patients avec un fardeau vasculaire pourrait s'apparenter à ce qui est observé chez ceux avec une atteinte frontale. Or, on connaît encore peu l'impact du fardeau vasculaire sur la cognition des TCL.

L'objectif général de cette thèse vise à mesurer l'impact du fardeau vasculaire sur la cognition des TCL en mettant l'accent sur l'évaluation des processus stratégiques et non-stratégiques de mémoire. Ce travail permettra de qualifier la nature et la sévérité des déficits cognitifs des TCL avec et sans fardeau vasculaire.

Cette thèse comprend six articles. Les trois premiers résument l'état de la littérature permettant de soutenir les objectifs de recherche des articles empiriques. Suivent ensuite trois articles empiriques qui tentent de répondre à certaines interrogations toujours existantes.

Le premier article empirique, *The impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment*, a comme objectif d'évaluer l'impact du fardeau vasculaire sur la cognition des TCL amnestiques, en faisant appel à des tests neuropsychologiques classiques. Dans un premier temps, l'article examine si le fardeau vasculaire est corrélé avec les fonctions exécutives, la mémoire épisodique, la vitesse de traitement de l'information et le fonctionnement cognitif global. Ensuite, l'article évalue si les personnes avec un fardeau élevé répondent davantage aux critères de TCL de type domaine multiple qu'aux critères de TCL de type domaine unique.

Compte tenu des résultats observés dans les études recensées, nous faisons les hypothèses suivantes :

1) Le fardeau vasculaire serait associé à des déficits exécutifs chez les TCL amnestiques.

2) Un plus grand nombre de TCL avec fardeau vasculaire élevé répondra aux critères cliniques du TCL de type domaine multiple et un plus grand nombre de TCL qui n'ont pas de fardeau vasculaire répondra aux critères cliniques du TCL domaine unique.

Le deuxième article empirique, *The nature of episodic memory deficits in MCI with and without vascular burden* vise à évaluer si les TCL avec un fardeau vasculaire élevé ont une atteinte de mémoire restreinte aux processus stratégiques de mémorisation. Les processus stratégiques de mémorisation ont été mesurés ici avec une tâche de rappel libre et une tâche de mémoire de contexte alors que les processus non-stratégiques ont été mesurés avec une tâche de reconnaissance. Un second objectif était de comparer le profil cognitif des TCL qui évoluent vers une démence après 3 ans, à celui des TCL qui restent stables.

La revue de la littérature et l'examen des modèles de mémoire dans les démences vasculaires nous permettent d'émettre les hypothèses suivantes :

1) Les TCL avec fardeau vasculaire devraient souffrir d'une atteinte mnésique restreinte aux processus stratégiques de mémoire ce qui devrait se manifester par des difficultés objectivables dans les tâches de rappel libre et de mémoire de contexte mais pas dans la tâche de reconnaissance.

2) Ce profil devrait être qualitativement différent de celui rencontré chez les TCL non-vasculaires, chez qui on s'attend à observer une atteinte des processus

stratégiques et non-stratégiques de mémorisation donnant lieu à des difficultés tant en rappel libre et mémoire de contexte qu'en reconnaissance.

3) Les mêmes processus mnésiques devraient être touchés chez les TCL qui progressent vers une démence et ceux qui restent stables lorsque comparés aux personnes âgées saines, mais les TCL qui restent stables devraient être moins sévèrement atteints que les TCL qui progressent vers une démence. Les deux groupes de TCL devraient donc se distinguer quantitativement, mais pas qualitativement.

Un dernier article empirique, *The nature of memory failure in mild cognitive impairment: examining association with neurobiological markers and effect of progression*, évalue la mémoire associative et la vulnérabilité à l'interférence proactive dans le TCL en faisant appel au paradigme AB/AC. Une première version de la tâche a été élaborée avec des paires de mots sémantiquement reliées, afin d'augmenter la vulnérabilité à l'interférence proactive. Une deuxième version a été élaborée avec des mots non-reliés, afin d'augmenter la demande de la tâche pour ce qui est de la mémoire associative. Cette étude vise aussi à mesurer si la résistance à l'interférence est liée à la santé vasculaire (ou inversement au fardeau vasculaire) et si les capacités d'associations sont reliées au volume de l'hippocampe. Enfin, cette étude tente d'identifier parmi ces facteurs lesquels permettent de prédire la progression vers une démence.

Vu l'état actuel de la littérature nous faisons l'hypothèse que :

1) Les TCL présenteront des difficultés de mémoire associative et une vulnérabilité à l'interférence lorsque comparée aux personnes âgées saines.

2) Les difficultés de mémoire associative seront inversement corrélées au volume hippocampique, alors que les difficultés d'interférence seront associées au fardeau vasculaire.

3) Les mêmes processus mnésiques devraient être touchés chez les TCL qui progressent vers une démence et ceux qui restent stables lorsque comparés aux personnes âgées saines, mais les TCL qui restent stables devraient être moins sévèrement atteints que les TCL qui progressent vers une démence. Les deux groupes de TCL devraient donc se distinguer quantitativement, mais pas qualitativement.

4) Les difficultés de mémoire associative et le volume de l'hippocampe devraient prédire la progression vers une démence.

CHAPITRE 2

Article n° 1

Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement

Sylvia Villeneuve & Sylvie Belleville

Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement 2010; 8 : 133-140.

Résumé : L'hypothèse de la réserve cognitive a été proposée pour rendre compte des données indiquant que la sévérité de l'atteinte cérébrale n'est pas toujours un bon indicateur de la sévérité des déficits qui y sont associés. Selon cette hypothèse, la réserve cognitive modulerait le lien entre l'atteinte cérébrale et ses manifestations cliniques en limitant l'impact qu'ont les atteintes du cerveau sur la cognition. L'objectif de cette revue est de présenter la notion de la réserve cognitive et ses liens avec le vieillissement cognitif et les maladies neurodégénératives. Cette revue porte sur les mécanismes neuronaux proposés comme susceptibles de sous-tendre la réserve cognitive, ainsi que sur les facteurs qui ont été proposés comme étant les plus susceptibles d'augmenter ou au contraire, de réduire la réserve cognitive. Elle présente également les études ayant évalué l'hypothèse de la réserve cognitive auprès de populations cliniques.

Mots clés : fardeau vasculaire, maladie d'Alzheimer, maladies neurodégénératives, réserve cognitive, vieillissement.

Abstract: The severity of brain lesions is not a perfect predictor of the severity of cognitive deficits in age-related brain disorders, an observation which has led to the cognitive reserve hypothesis. According to this hypothesis, cognitive reserve modulates the relationship between cerebral lesions and their clinical manifestations by limiting the negative impact of cerebral lesions on cognition. Thus, individuals with high cognitive reserve could sustain a greater amount of neuropathological lesions before they reach the criteria for dementia. The goal of this review is to present and discuss the notion of cognitive reserve, a hypothesis that brings a novel perspective to the complexity of normal and pathological cognitive aging. The present article describes the neuronal mechanisms proposed to underlie cognitive reserve and the factors that increase and decrease reserve. In addition, influential studies that have measured the cognitive reserve hypothesis in clinical populations are presented.

Key words: aging, Alzheimer's disease, cognitive reserve, neurodegenerative diseases, vascular burden.

Phrases présentant les idées essentielles de l'article (points clés)

La réserve cognitive fait référence à la capacité qu'on les individus à résister aux dommages cérébraux.

Les résultats de la littérature indiquent qu'une plus grande réserve retarde l'impact clinique des maladies neurodégénératives.

Après l'apparition des signes cliniques, le déclin cognitif est toutefois plus rapide chez les patients dont la réserve cognitive est supérieure.

L'éducation, le type d'emploi et le style de vie sont souvent utilisés comme des indicateurs de la réserve.

Les facteurs de risque et maladies vasculaires pourraient réduire la réserve cognitive.

Des différences inter-individuelles tant sur le plan anatomique (ex : nombre de connexions synaptiques) que sur le plan fonctionnel (ex : capacité à recruter des réseaux neuronaux compensatoires) sous-tendent l'effet protecteur de la réserve.

Introduction

La relation entre le degré d'atteinte cérébrale et les conséquences cliniques qui y sont associées varie considérablement d'un individu à l'autre. Cette variabilité indique qu'un ou plusieurs facteurs n'ayant pas trait à la localisation, à la nature ou à la taille de la lésion en modulent les effets cliniques. La réserve cognitive fait référence à la capacité qu'ont les individus à résister aux dommages cérébraux. Il a été proposé que la réserve cognitive modifie le lien entre l'atteinte cérébrale et l'expression clinique des déficits [1-7]. Ainsi, les personnes dont la réserve est élevée pourraient souffrir d'un degré de détérioration neuronale plus important que celles dont la réserve est faible avant que les signes cliniques de leur maladie ne se manifestent.

L'objectif de cet article est de présenter l'hypothèse de la réserve cognitive, de faire une synthèse des travaux qui l'ont inspirée et de ceux qui l'ont testée directement. Au terme de cette revue, le lecteur disposera des données empiriques actuelles permettant de répondre à trois questions importantes en regard de ce modèle: Quelles sont les bases neurocognitives de la réserve? Quels sont les facteurs identifiés comme modulant la réserve? Quels sont les appuis en faveur du modèle de la réserve chez les populations cliniques?

Pour apporter des éléments de réponse à ces questions, 1) nous exposerons d'abord les grands modèles proposant des substrats neurocognitifs à la réserve cognitive, 2) nous examinerons les facteurs associés à la réserve, 3) nous présenterons les travaux en neuroimagerie chez des individus porteurs d'une maladie neurodégénérative mais qui diffèrent sur le plan de leur réserve, 4) nous présenterons la

relation entre les facteurs de réserve et l'histoire naturelle de la maladie et enfin 5) nous présenterons les travaux qui ont évalué les substrats neurocognitifs de la réserve.

Cette synthèse a été réalisée en faisant appel aux moteurs de recherche PubMed et PsycInfo en utilisant les mots clés : cognitive reserve, neuronal reserve et cognition. Parmi les 347 articles répertoriés, seuls les articles traitant du vieillissement ont été retenus et une attention particulière a été portée aux articles traitant de vieillissement pathologique.

1. Modèles théoriques de la réserve

Deux grands types de modèles ont été proposés comme substrat neurocognitif de la réserve : les modèles passifs proposent que la réserve dépende de caractéristiques anatomiques, alors que les modèles actifs suggèrent que la réserve repose sur l'accès à des processus cognitifs et/ou des réseaux cérébraux optimaux et compensatoires.

1.1 Modèles passifs

Les premières versions du modèle de la réserve proposent que des différences inter-individuelles sur le plan de l'anatomie du cerveau sous-tendent les différents niveaux de réserve. Selon ces modèles dits passifs, l'apparition des manifestations cliniques consécutives à des atteintes cérébrales est modulée par des différences dans le volume cérébral, le nombre de neurones, ou le nombre de synapses (voir [1] pour un des modèles les plus influents, voir aussi [8, 9]). Puisqu'ils disposent d'un nombre de neurones et de synapses plus élevé, les individus porteurs d'une plus grande réserve pourraient tolérer des lésions cérébrales plus importantes avant que ne se manifestent

les signes cliniques. Ainsi, plusieurs études anatomocliniques rapportent des cas de personnes présentant à l'autopsie un stade avancé de lésions neuropathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (dégénérescence neurofibrillaire et plaques séniles) malgré un profil cognitif normal avant le décès [10-14]. Or des travaux ayant rapporté de tels cas ont observé que la taille du cerveau de ces personnes était plus grande que celle de personnes ayant développé une démence [11]. Le modèle passif de la réserve interprète ces données en proposant qu'un cerveau plus grand permettrait une plus grande résistance à la maladie [1].

1.2- Modèles actifs

En revanche, les modèles actifs proposent que la réserve repose sur les mécanismes neurocognitifs par lesquels une tâche est réalisée [2,6,15-17]. Selon cette famille de modèles, les individus varient quant à leur capacité à activer les processus cognitifs ou les réseaux neuronaux optimaux lorsqu'ils réalisent une tâche cognitive [6]. Les individus dont la réserve est élevée pourraient faire appel à des réseaux neuronaux (ou à des stratégies cognitives) plus efficaces et plus flexibles. Ces réseaux leur permettraient un fonctionnement cognitif optimal malgré les modifications neuronales associées à l'âge [17]. De plus, ces individus seraient plus aptes à recruter des réseaux alternatifs en cas de lésions cérébrales [6,17].

La notion de réserve active [6,16] rejoint d'autres modèles plus généraux concernant la plasticité cérébrale et l'évolution des systèmes biologiques. Selon Edelman et Gally [18], la potentialité pour des éléments structurellement différents (ex : deux réseaux neuronaux distincts) de réaliser une même tâche ou d'accomplir une

même fonction (ex. : une tâche mnésique) caractérise de multiples systèmes biologiques et est essentielle à la survie d'une espèce [18]. Ainsi, la plasticité des réseaux cérébraux et leur capacité à réaliser différentes fonctions, permettrait le recrutement adaptatif de circuits alternatifs en cas de lésion cérébrale. Dans l'optique de Edelman et Gally, ce phénomène de réorganisation est essentiellement neurobiologique. Différents éléments neuronaux distincts prendraient en charge la fonction, mais ils ne le feraient pas par le biais de stratégies cognitives nouvelles et adaptatives. En revanche, Stern [2, 6] propose que la réserve cognitive puisse faire appel à l'utilisation de stratégies cognitives flexibles et alternatives. À titre d'exemple, des patients scolarisés pourraient faire appel à leur bagage de connaissances verbales pour pallier des difficultés en mémoire épisodique.

Bien que souvent considérés comme exclusifs, certains auteurs proposent une intégration des modèles actifs et passifs de la réserve cognitive [2, 4, 6,15]. En effet, un nombre important de neurones et de synapses pourrait réduire l'impact des dommages cérébraux associés au vieillissement normal ou pathologique tout en facilitant le recours à des stratégies cognitives et circuits neuronaux flexibles.

2. Les facteurs associés à la réserve

Par ailleurs, les modèles actifs et passifs ont identifié des facteurs qui pourraient influencer ou refléter la réserve cognitive. Parmi ces facteurs, l'éducation, le style de vie et l'intelligence ont été les plus étudiés [2, 19, 20]. Un très grand nombre d'études épidémiologiques rapportent qu'un niveau de scolarité élevé [21-28], un style de vie stimulant [19, 27, 29], un emploi stimulant [26-28, 30] et une intelligence élevée

[17,27] sont associés à une diminution du risque de démence (pour des revues, voir [2, 3, 20, 31]). Dans les dernières années, d'autres facteurs dont l'impact serait délétère pour la réserve cognitive ont également été identifiés. Parmi ces facteurs, le fardeau vasculaire – c'est-à-dire les facteurs de risque et les maladies vasculaires – est celui ayant suscité le plus d'intérêt.

Les facteurs de risque et maladies vasculaires sont associés à la présence de lacunes et de lésions diffuses de la substance blanche [32]. Dans une revue récente, Galluzzi *et al.* [33] proposent l'hypothèse qu'un nombre important de lésions de la substance blanche diminue l'efficacité des circuits neuronaux réduisant ainsi les possibilités de réorganisation cérébrale. On peut donc penser que les anomalies vasculaires diminuent la réserve en altérant la connectivité neuronale et/ou en réduisant les possibilités de réorganisation fonctionnelle. D'ailleurs, le fardeau vasculaire est associé à un plus grand risque de troubles cognitifs chez les personnes âgées [34-39] ainsi qu'à une augmentation du déclin cognitif chez les patients présentant un trouble cognitif léger ou une démence [40-42]. Bien que la relation entre maladie d'Alzheimer et maladies vasculaires soit complexe [43], le fardeau vasculaire a aussi été associé au développement de la maladie d'Alzheimer [42], et la présence d'anomalies de la substance blanche augmente l'atteinte cognitive des personnes souffrant de cette maladie [44]. Enfin, les facteurs de risques et les maladies vasculaires semblent colorer le tableau clinique des personnes répondant aux critères du trouble cognitif léger amnésique en y surajoutant une atteinte exécutive [45].

3- La réserve cognitive dans les maladies neurodégénératives liées à l'âge

Les études examinant la relation entre l'atteinte cérébrale et les manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer appuient la notion de réserve. La majorité des travaux de la littérature, ont évalué l'hypothèse de la réserve en mesurant le métabolisme régional du glucose (rCMRglc) au repos. Puisque le rCMRglc au repos reflète l'efficacité neuronale [29], celui-ci diminue avec la progression et la sévérité de la maladie d'Alzheimer [46, 47]. Ainsi, des études ont rapporté que, pour un même degré d'atteinte cognitive, les patients fortement scolarisés [26, 48, 49], dont l'emploi était stimulant [26, 50], qui pratiquent des activités de loisirs stimulantes [51] ou qui avaient un quotient intellectuel pré-morbide supérieur [52] avaient un rCMRglc au repos inférieur (donc une pathologie plus sévère) à celui des patients qui ne présentaient pas ces marqueurs de réserve [pour une revue voir [6]]. Ces résultats suggèrent que pour un même niveau d'atteinte clinique, les personnes dont la réserve est supérieure présentent des atteintes cérébrales plus importantes que les personnes dont la réserve est inférieure. En corollaire, on peut penser que si ces patients étaient appariés sur le plan de l'atteinte cérébrale, ceux dont la réserve est élevée devraient montrer les signes cliniques les plus légers.

Des travaux réalisés chez des patients en phase prédéméntielle de maladie d'Alzheimer rapportent des résultats similaires. Dans une étude longitudinale, Garibotto *et al.* [26] ont montré que les personnes plus scolarisées et dont le type d'emploi était plus stimulant présentaient, quatorze mois avant leur diagnostic de maladie d'Alzheimer, un taux de rCMRglc inférieur à celui des personnes ne présentant pas ces marqueurs de réserve dans le cortex temporo-pariétal postérieur et le précunéus.

Ici encore, ces données appuient l'hypothèse de la réserve cognitive puisqu'ils indiquent que la réserve permet aux personnes en phase pré-clinique de maladie d'Alzheimer de maintenir leurs capacités cognitives malgré une diminution de leur métabolisme cérébral.

Il est intéressant de souligner que le même effet a été rapporté chez des patients présentant d'autres types de maladies neurodégénératives. Une étude réalisée dans la démence à corps de Lewy a montré que les patients possédant une réserve élevée (mesurée par le niveau d'éducation) avaient un taux de rCMRglc inférieur à celui de patients avec une réserve faible pour un niveau de fonctionnement cognitif comparable. L'effet est particulièrement marqué dans les cortex associatifs frontaux et postérieurs, dans les noyaux gris centraux ainsi que dans le pulvinar [53]. Un effet comparable est rapporté dans la démence fronto-temporale mais dans cas-ci, l'effet était observé au niveau du cortex frontal [54].

En résumé, les résultats obtenus auprès de populations cliniques indiquent que les personnes atteintes de maladies neurodégénératives dont la réserve est élevée maintiennent un degré de fonctionnement cognitif équivalent à celui des personnes dont la réserve est faible malgré la présence d'atteintes cérébrales plus importantes. Cet effet paraît se manifester dans les phases prédéméntielles des affections dégénératives et n'est pas spécifique à la maladie d'Alzheimer puisqu'il caractérise également d'autres maladies.. Il est intéressant de souligner que les différences de métabolisme cérébral se manifestent dans les régions typiquement associées au type de démence dont souffrent les patients. La réserve paraît donc agir de façon précoce dans le

développement d'un grand nombre de maladies cérébrales de type évolutive en retardant l'apparition des premiers signes et en diminuant leur sévérité. Nous verrons dans la prochaine section que cet effet protecteur sur les signes cliniques ne se maintient pas dans les stades très avancés de la maladie.

4- Relation entre les facteurs de réserve et l'histoire naturelle de la maladie

Les données présentées plus haut indiquent que les personnes dont la réserve est supérieure peuvent tolérer un certain niveau d'atteinte cérébrale avant que n'apparaissent les manifestations cliniques. Elles indiquent également que l'effet protecteur continue de se manifester une fois la maladie déclarée et diagnostiquée, à tout le moins dans ses stades d'évolution légers à modérés. Une question importante est de savoir si la réserve permet de ralentir le déclin des atteintes cliniques et cognitives associées à ces maladies, tout au long de l'évolution, incluant les stades les plus sévères. Bien que la réserve retarde l'apparition des signes cliniques, des travaux ont mis en évidence qu'après leur apparition le fonctionnement cognitif des patients dont la réserve est supérieure se détériore plus rapidement que ceux dont la réserve est inférieure [25,55-63]. De plus, à partir du moment où elles rencontrent les critères cliniques de démence, les personnes dont la réserve cognitive est supérieure ont un plus haut risque de décès que celles dont la réserve est inférieure [24, 64] (mais voir aussi [58] qui n'appuient pas ces résultats).

Une explication à ces observations, à première vue contre-intuitives, a été proposée par Stern *et al* [55] (voir aussi [6]). Selon ces auteurs, les phénomènes de réserve ou de compensation ne sont plus possibles lorsque les dommages cérébraux

deviennent trop importants. Comme les patients ayant une plus grande réserve développent les signes cliniques de démence plus tardivement, ils atteignent ce point plus rapidement ensuite (*figure 1*). Le déclin cognitif rapide, ainsi que le risque de décès plus élevé, refléteraient donc le fait que ces personnes maintenaient au préalable un niveau cognitif supérieur à ce qu'aurait dû refléter la sévérité de leur atteinte cérébrale.

Fait intéressant, l'accélération de la pente de déclin chez les personnes ayant une réserve élevée se manifeste également dans la phase préclinique de la démence. Scaerms *et al* avant et après le diagnostic de démence [65] ont évalué la pente de déclin cognitif chez 312 personnes âgées avant et après que le diagnostic de démence ne soit porté. Cette étude révèle que les sujets plus éduqués présentaient un déclin plus rapide que les moins éduqués dans les tâches exécutives (évaluées à l'aide de la fluence verbale et phonémique) et dans les tâches de mémoire visuelle (évaluée à l'aide du *Selective Reminding Test* et du *Benton Visual Retention Test*) avant et après le diagnostic de démence [65]. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Amieva *et al.* (2005) qui rapporte un déclin plus rapide chez les personnes avec une réserve élevée trois ans avant le diagnostic de démence [56].

5- Les substrats neurocognitifs de la réserve

Les études décrites plus haut ont fait appel à la neuro-imagerie pour quantifier le degré d'atteinte neuronale. La neuro-imagerie peut également apporter des informations importantes sur les réseaux neuronaux recrutés dans la réalisation des tâches cognitives. Ce type d'études permet de tester directement l'hypothèse des

modèles actifs selon laquelle les personnes dont la réserve est supérieure recrutent des réseaux alternatifs pour compenser une atteinte neuronale.

Plusieurs études ont rapporté que le recrutement de zones cérébrales plus étendues était associé à de meilleures performances cognitives, tant chez des personnes âgées normales que chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer (pour des revues voir [2, 17, 66, 67]). Ces données indiquent qu'une activation atypique pourrait être le signe d'une réorganisation fonctionnelle permettant de compenser une atteinte neuronale. Parmi les études les plus intéressantes, Cabeza *et al.* [68] ont comparé l'activité cérébrale de 12 jeunes adultes à celle de 8 personnes âgées avec de bonnes capacités mnésiques (équivalentes à celles des jeunes adultes) et à celle de 8 personnes âgées avec de faibles capacités mnésiques (inférieures à celles des jeunes adultes). L'étude montre que les personnes âgées ayant de bonnes capacités mnésiques recrutent des aires contralatérales à celles qui sont recrutées par les sujets jeunes, alors que ce n'est pas le cas des personnes âgées dont les capacités mnésiques étaient moindres. Ces résultats sont compatibles avec la notion de compensation neuronale proposée par Stern [6, 66] puisqu'ils montrent que les personnes âgées dont le fonctionnement mnésique est supérieur recrutent des réseaux différents de ceux qui sont recrutés par les jeunes. Ils suggèrent également que l'activation de réseaux cérébraux alternatifs peut compenser les changements cérébraux associés au vieillissement. Il faut toutefois souligner que l'étude rapportée ici ne teste pas directement le modèle de réserve cognitive proposé par Stern [6, 66] puisqu'elle n'évalue pas si cet effet de compensation est associé à une plus grande réserve.

Solé-Padullés *et al.*[27] ont, pour leur part, testé les modèles actifs et passifs de réserve cognitive chez 16 personnes âgées dont le fonctionnement cognitif était normal, 12 personnes présentant un trouble cognitif léger et 16 personnes souffrant de maladie d'Alzheimer. Pour cela, ils ont évalué la relation entre la réserve et le volume intracérébral et entre la réserve et l'activation cérébrale associée à une tâche de mémoire. Le niveau de scolarité, le type d'emploi occupé, la pratique d'activités stimulantes et le quotient intellectuel prémorbide étaient utilisés comme marqueurs de réserve. Chez les patients, le volume intracérébral permettait d'estimer le degré d'atteinte cérébrale.

Les auteurs rapportent un ensemble de données complexes mais cohérentes avec plusieurs des hypothèses de la réserve cognitive. Chez les personnes âgées normales, une réserve élevée était associée à un volume intracérébral supérieur, ainsi qu'à une réduction de l'activation cérébrale lors d'une tâche d'encodage visuel. Les résultats concernant le volume intracérébral sont compatibles avec le modèle passif qui propose que la réserve cognitive est associée à un plus grand volume cérébral. Selon les auteurs, la baisse d'activation cérébrale observée chez les personnes dont la réserve était supérieure, pourrait indiquer que la réserve leur permettait de recruter des circuits neuronaux plus efficaces. D'autres études ont rapporté des résultats semblables chez les personnes âgées saines [6]. Il est à noter que ces résultats diffèrent de ceux rapportés par Cabeza [68] qui a montré que les personnes âgées plus performantes recrutaient des réseaux étendus. Une telle divergence peut avoir plusieurs sources dont le type et la difficulté de la tâche utilisée ou la façon de mesurer la réserve [27].

Chez les personnes présentant un trouble cognitif léger ou une maladie d'Alzheimer, une réserve élevée était associée à une atrophie cérébrale plus importante, confirmant encore que les personnes dont la réserve est supérieure peuvent tolérer un niveau plus important d'atteinte cérébrale. Chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, une réserve élevée était associée à des activations cérébrales plus importantes pendant la tâche de mémoire dans le cervelet droit, le gyrus lingual bilatéral et le gyrus cingulaire antérieur. Ces résultats suggèrent que la réserve permet de compenser activement l'atteinte cérébrale par le recrutement de circuits neuronaux alternatifs. Aucun effet de la réserve sur l'activation cérébrale n'était observé chez les personnes avec trouble cognitif léger, possiblement en raison du faible nombre de participants dans ce groupe.

Les résultats des études en neuro-imagerie sont cohérents avec l'hypothèse de la réserve cognitive, puisque les personnes saines dont la réserve est élevée ont une capacité neuronale supérieure aux personnes dont la réserve est faible et que les personnes atteintes de maladies neurodégénératives dont la réserve est élevée peuvent tolérer un niveau d'atteinte cérébrale plus important que ceux dont la réserve est faible. Ces résultats apportent également des précisions quant aux substrats neurocognitifs de la réserve. D'une part, les résultats concernant les personnes âgées saines appuient les modèles passifs, puisque ceux dont la réserve est élevée ont un volume intracérébral supérieur. En revanche, les résultats obtenus chez les personnes avec maladie d'Alzheimer appuient les modèles actifs, puisque la réserve est associée à des activations plus importantes. À la lumière de ces résultats, une vision plus inclusive de

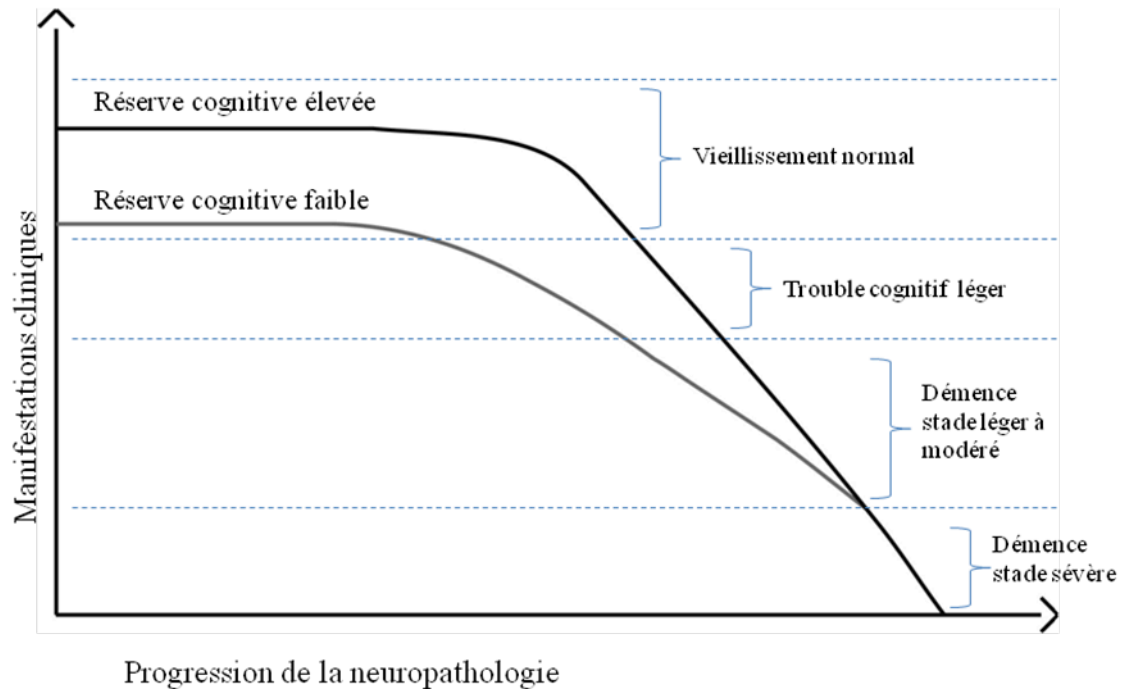
la réserve devrait intégrer les mécanismes proposés dans les deux types de modèles présentés.

Conclusion

Bien qu'il s'agisse d'une notion récente, l'hypothèse de la réserve cognitive est appuyée par de très nombreuses données empiriques. Toutefois plusieurs questions restent sans réponse. D'abord, les études sont limitées à l'examen d'un nombre restreint de facteurs de réserve. Ces facteurs sont le plus souvent des variables socioculturelles comme la scolarité ou l'occupation et on comprend encore mal leur relation de causalité avec la réserve. Par exemple, les études ne permettent pas de déterminer si l'éducation augmente la réserve ou si la réserve permet d'accéder à une éducation plus importante. Il est aussi probable que d'autres facteurs jouent un rôle de modérateur dans la relation entre les lésions cérébrales et les manifestations cliniques. Nous avons proposé que le fardeau vasculaire puisse diminuer la réserve, mais d'autres facteurs comme une histoire de maladie psychoaffective (dépression, schizophrénie), la présence de troubles du sommeil ou le stress sont également susceptibles d'avoir un impact délétère sur la réserve. Enfin, il est important de se pencher sur les conséquences cliniques des observations rapportées ici. En particulier, les travaux présentés dans cet article montrent que les personnes dont la réserve est élevée ont des atteintes cérébrales importantes quand apparaissent les signes cliniques. Ces résultats pourraient indiquer que le diagnostic est posé tardivement chez ces personnes. Ce diagnostic plus tardif retarde la prise en charge pharmacologique ce qui pourrait avoir un biais délétère dans l'éventualité où un médicament curatif serait identifié. L'ensemble de ces observations souligne la complexité du phénomène et l'importance

de mieux comprendre la façon dont la réserve cognitive agit dans le vieillissement normal et dans les maladies neurodégénératives.

Figure 1: Schéma inspiré de Stern [6]. Les personnes avec une réserve cognitive élevée peuvent soutenir un niveau d'atteinte cérébrale plus élevé avant de présenter des signes de détérioration cognitive. Toutefois, lorsque les troubles cognitifs débutent (point d'inflexion), le déclin des personnes avec une réserve cognitive élevée est plus rapide.



Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Véronique Olivier, Chloé de Boysson et Francine Fontaine pour leurs commentaires sur le manuscrit.

Les auteurs reçoivent l'appui des l'Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC) (subvention de recherche à S.B. et Bourse de doctorat à S.V.).

Références

1. Satz P: Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*. 1993; 7: 273–295.
2. Stern Y, The Concept of Cognitive Reserve: A Catalyst for Research. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003; 25: 589-593.
3. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton C, Starr JM: Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev*. 2004, 3: 369-382.
4. Christensen H, Anstey KJ, Parslow RA, Maller J, Mackinnon A, Sachdev P. The Brain Reserve Hypothesis, Brain Atrophy and Aging. *Gerontology*. 2007; 53: 82-95.
5. Christensen H, Anstey KJ, Leach LS, Mackinnon AJ. (2008). Intelligence, Education and Occupation As Indices of Brain Reserve. In Craik G. & Salthouse TA. (Ed.), *The Handbook of Ageing and Cognition* (third ed., pp. 133-189).
6. Stern, Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009; 47: 2015-2028.
7. Petrosini L, De Bartolo P, Foti F, Gelfo F, Cutuli D, Leggio MG, Mandolesi L. On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. *Brain reserch reviews*. 2009; 61: 221-239.
8. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993; 43: 13–20.
9. Mortimer JA, Schuman L & French L. (1981) Epidemiology of dementing illness. In Mortimer, JA & Schuman LM (Eds.), *The epidemiology of dementia : Monographs in epidemiology and biostatistics* (pp. 323-333). New York: Oxford University Press.
10. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. *Neurology*. 2005 27; 65: 953-955.
11. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*. 1989; 25: 317–324.
12. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann. Neurol*. 2002; 51: 567–577.
13. Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*. 2007; 68: 223-228.
14. Ince PG. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicenter community-based population in England andWales. *Lancet*. 2001; 357: 169–175.

15. Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. Cognitive reserve and neural networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2008; 6: 97-105.
16. Stern Y, Habeck C, Moeller J, Scarmeas N, Anderson KE, Hilton HJ et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*. 2005; 15: 394–402.
17. Stern Y: Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis & Assoc Disord*. 2006; 20: 112-117.
18. Edelman GM, Gally JA. Degeneracy and complexity in biological systems. *Proc Natl Acad Sci* . 2001; 98: 13763-13768.
19. Fritsch T, Smyth KA, McClendon MJ, Ogrocki PK, Santillan C, Larsen JD et al. Associations between dementia/mild cognitive impairment and cognitive performance and activity levels in youth. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53: 1191-1196.9. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. *J Alzheimers Dis*. 2007; 12: 11-22.
20. Lee Y, Kim J, Back JH. The influence of multiple lifestyle behaviours on cognitive functions in older persons living in the community. *Preventive Medicine*. 2009; 48: 86-90.
21. Karp, A., Kareholt, I., Qiu, C., Bellander, T., Winblad, B., Fratiglioni, L., 2004. Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 175–183.
22. McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007; 29: 127–141.
23. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J et al. M. Education and dementia What lies behind the association? *Neurology*. 2007; 69: 1442-1450.
24. Qiu C, Bäckman L, Winblad B, Agüero-Torres H, & Fratiglioni L. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Archives of Neurolog*. 2001; 58: 2034–2039.
25. Tuokko H, Garrett DD, McDowell I, Silverberg N, Kristjansson B. Cognitive decline in high-functioning older adults: reserve or ascertainment bias? *Aging Ment Health*. 2003; 7: 259-270.
26. Garibotto V, Borroni B, Kalbe E, Herholz K, Salmon E, Holtorf V et al. Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD: FDG-PET evidence. *Neurology*. 2008; 7: 1342-1349.

27. Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Vendrell P, Rami L, Clemente IC, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease *Neurobiol Aging*. 2009 ; 30: 1114-1124.
28. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *J Am Med Assoc*. 1994;271:1004–1010.
29. Hanyu H, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K. The effect of education on rCBF changes in Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 2182-2190.
30. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001; 57: 2236–2242.
31. Valenzuela, MJ & Sachdev P. Brain reserve and dementia: A systematic review. *Psychological Medicine*, 2005; 35 : 1–14.
32. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002; 1: 426-436.
33. Galluzzi S, Lanni C, Pantoni L, Filippi M, Frisoni GB. White matter lesions in the elderly: Pathophysiological hypothesis on the effect on brain plasticity and reserve. *J Neurol Sci*. 2008; 15; 273: 3-9.
34. Aleman A, Muller M, Haan HHH, Van der Schouw YT. Vascular risk factors and cognitive function in a sample of independently living men. *Neurobiol Aging*. 2005; 26: 485-490.
35. Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gagnon M, Milberg W, Lipsitz LA. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004; 59: 1191-1194.
36. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58:1308-1315.
37. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*. 1997; 277: 813-817.
38. Van Boxtel MPJ, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx FPW, Jolles J. Can the blood pressure predict cognitive task performance in a healthy population sample? *J Hypertens*. 1997; 15: 1069-1076.
39. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, Diaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens*. 2005; 7: 598-604.

40. Meyer JS, Rauch G, Rauch R A, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*. 2000; 21: 161-169.
41. Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al; Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001; 56 :42-48.
42. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F et al. Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004; 63: 1882-1891.
43. de la Torre JC, Stefano GB. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000; 34: 119-136.
44. Schneider JA, Boyle PA, Arvanitakis Z, Bienias JL, Bennett DA. Subcortical infarcts, Alzheimer's disease pathology, and memory function in older persons. *Ann Neurol*. 2007; 62: 59-66.
45. Villeneuve S, Belleville S, Massoud F, Bocti C, Gauthier S. Impact of Vascular Risk Factors and Diseases on Cognition in Persons with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009; 27 :375-381.
46. Rapoport SI. Le fonctionnement synaptique évalué par l'imagerie fonctionnelle du cerveau dans la maladie d'Alzheimer. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2005; 3: 97-106.
47. DeCarli C, Atack JR, Ball MJ, Kay JA, Grady CL, Fewster P, et al. Post-mortem regional neurofibrillary tangle densities but not senile plaque densities are related to regional cerebral metabolic rates for glucose during life in Alzheimer's disease patients. *Neurodegeneration*. 1992; 1: 113–121.
48. Pernecky R, Drzezga A, Diehl-Schmid J, Schmid G, Wohlschläger A, Kars S, et al. Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxy-glucose-positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77; 1060-1063.
49. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 1992; 32: 371–375.
50. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Stricks L, Link B, Lennon MC. Relationship between lifetime occupation and parietal flow: Implications for a reserve against Alzheimer's disease pathology. *Neurology*. 1995; 45: 55–60.
51. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson K E, Habeck CG, Hilton J, Flynn J, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease—Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Archives of Neurology*. 2003; 60: 359–365.

52. Alexander GE, Furey ML, Grady CL, Pietrini P, Mentis MJ, Schapiro, M. B. Association of premorbid function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: Implications for the reserve hypothesis. *American Journal of Psychiatry*. 1997; 154: 165–172.
53. Pernecky R, Haussermann P, Diehl-Schmid J, Boecker H, Forstl H, Drzezga A et al. Metabolic Correlates of Brain Reserve in Dementia with Lewy Bodies: An FDG PET Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23: 416-422.
54. Pernecky R, Diehl-Schmid J, Drzezga A, Kurz. Brain reserve capacity in frontotemporal dementia: a voxel-based ¹⁸F-FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 34: 1082-1087.
55. Stern Y, Albert S, Tang MX, & Tsai WY. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*. 1999; 53: 1942–1957.
56. Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Orgogozo J-M, Le Carret N, Helmer C, Letenneur L, Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Dartigues J-F. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective populationbased study. *Brain* 2005;128: 1093–1101.
57. Andel R, Vigen C, Mack WJ, Clark LJ, Gatz M. The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *J Int Neuropsychol Soc*. 2006; 12 : 147–152.
58. Bruandet A, Richard F, Bombois S, Maurage CA, Masse I, Amouyel P, Pasquier F. Cognitive Decline and Survival in Alzheimer's Disease according to Education Level. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25:74-80.
59. Teri L, McCurry SM, Edland SD, Kukull WA, Larson EB. Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995; 50: 49–55.
60. Rasmuson DX, Carson KA, Brookmeyer R, Kawas C, Brandt J. Predicting rate of cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 1996; 31: 133–147.
61. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW Evans DA. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2004; 63: 1198–1202.
62. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Archives Neurology*. 2007; 64: 1749–1754.
63. Hall CB, Derby C, Le Valley A, Katz MJ, Verghese J, Lipton RB. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology*. 2007; 69: 1657-1664.

64. Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Annals of Neurology*. 1995; 37: 590–595.
65. Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, Stern, Y. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2006; 77: 308–316.
66. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002; 8: 448–460.
67. Buckner RL. Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*. 2004; 44: 195-208.
68. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR, Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults. *Neuroimage*. 2002; 17: 1394-1402.

CHAPITRE 3

Article n° 2

Les troubles cognitifs dans la démence vasculaire

Sylvie Belleville & Sylvia Villeneuve

Dans C. Belin, A.-M. Ergis, O. Moreaud (Eds). Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques. Marseille: Solal., p. 359-368. (2006)

Résumé : Un très grand nombre de travaux ont porté sur la caractérisation cognitive des personnes avec démence vasculaire. Ces travaux cherchaient pour la plupart à distinguer les difficultés cognitives propres à la démence vasculaire de celles qui sont caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. De façon générale, les études rapportent un tableau différencié puisque les personnes souffrant de démence vasculaire manifestent des troubles exécutifs plus importants que les personnes avec maladie d'Alzheimer et un profil mnésique marqué par des difficultés à auto-initier le rappel. Les études portant sur la démence vasculaire sous-corticale, un sous-type de démence vasculaire dont le tableau clinique est proche de celui observé dans la maladie d'Alzheimer, rapportent un patron d'atteinte globalement proche de celui rapporté dans les études ne faisant pas de distinction entre les sous-groupes de démence vasculaire.

La démence vasculaire (DV) se caractérise par la présence de troubles cognitifs associés à la démonstration d'une maladie cérébrovasculaire comme facteur étiologique et dont l'intensité est suffisante pour remplir les critères de démence (Looi & Sachdev, 2000). Le tableau clinique de cette démence est hétérogène et varie selon la localisation et le type de lésions qui y sont associées. Il est possible de distinguer au moins deux grandes catégories de démence vasculaire, soit celle associée à des accidents vasculaires cérébraux (AVC) des gros vaisseaux (corticale et/ou sous-corticale) et celle découlant d'une atteinte des petits vaisseaux associée à des localisations sous-corticales (McPherson & Cummings, 1996). Le but de ce chapitre est de répertorier les travaux portant sur les atteintes cognitives associées à la démence vasculaire en tentant de déterminer si certains sous-types de démence vasculaire se démarquent sur le plan de leurs manifestations cognitives.

1. La caractérisation cognitive de la DV

Un très grand nombre de travaux en neuropsychologie et en neurologie clinique ont porté sur la caractérisation cognitive de la DV. Ces travaux ont été revues et répertoriées dans des revues de littératures systématisées. Ains, en 1999, une revue systématique couvrant les années 1966 à 1997 a été publiée, répertoriant 45 études s'intéressant aux changements cognitifs dans la DV et dans la MA (Looi & Sachdev, 1999). Deux questions motivaient cette revue: Les tests neuropsychologiques permettent-ils de distinguer la DV de la MA? Et la présence d'un trouble de la mémoire est-il un critère de diagnostic valide de la DV? Sur le plan de la mémoire, plus de 61% des études ont trouvé des déficits de mémoire épisodique verbale plus importants chez les personnes avec MA que chez les personnes avec DV : le rappel d'histoire était inférieur chez les

MA que chez les DV; lors de la passation du CVLT (California Verbal Test), les MA avaient un rappel caractérisé par plus de faux positifs et d'intrusions que les DV; enfin, au RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test), les MA avaient un taux d'oubli supérieur à celui des DV. En revanche, 33% des études n'ont pas trouvé de différence significative entre les déficits de mémoire verbale des patients avec DV et des patients avec MA. Seules, six études se sont intéressées à la mémoire épisodique non verbale. Dans 71% des cas, aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux populations. Cette observation repose toutefois sur un petit nombre de mesures.

L'atteinte de la mémoire de travail et des fonctions exécutives variait en fonction du type de mesure. L'empan était le plus souvent équivalent entre les deux groupes. Les résultats obtenus aux mesures plus complexes de contrôle attentionnel (ex : Trail, code, CPT, Stroop) étaient contradictoires. Plusieurs études (66%) ne rapportaient pas de différence significative entre les deux groupes sur ce type de tâches mais d'autres études (33%) montraient une moindre performance chez les patients avec DV que chez les patients avec MA. Notons toutefois que très peu d'études (9) ont porté sur ces composantes de contrôle attentionnel. Enfin, les personnes avec DV ont plus de difficultés que les personnes avec MA, aux tâches d'auto-régulation et de planification (ex : labyrinthe, Tinker Toy, Wisconsin). On y note notamment un taux plus élevé de persévérations.

Trente-deux mesures portaient sur le langage. Dans 59% des cas, les patients avec DV ne se distinguaient pas des patients avec MA. 28% des mesures indiquaient une plus grande atteinte chez les patients avec DV qu'avec MA. Ces mesures comprenaient la

fluence verbale, la lecture, l'écriture, la grammaire et la compréhension, et la fluence discursive. Enfin, un petit nombre de mesures (13%) étaient moins bien réussies par les personnes avec MA que par les personnes avec DV. Ces mesures-ci comprenaient la dénomination et la répétition. Enfin, les deux groupes étaient généralement équivalents au niveau des tâches perceptives et praxiques.

En conclusion, les patients portant un diagnostic de DV et de MA se distinguent sur le plan neuropsychologique. Les difficultés en mémoire épisodique sont moins importantes chez les personnes avec DV que chez celles avec MA. À l'inverse, les difficultés de nature exécutives sont plus marquées chez les personnes avec DV que chez celles avec MA. Le profil mnésique rencontré chez les deux populations diffère sur le plan quantitatif, l'atteinte étant moins sévère dans la DV, mais aussi sur le plan qualitatif. Les personnes avec MA montrent un patron compatible avec des troubles de l'encodage et du stockage. En revanche, les personnes avec DV ont un profil de performance qui pourrait être relié à leurs atteintes exécutives c'est-à-dire, une plus grande difficulté de récupération auto-initiée. Ces résultats ne sont guère compatibles avec la présence d'une atteinte de la mémoire comme critère central et nécessaire pour le diagnostic de la DV. C'est plutôt l'atteinte exécutive qui en constitue le signe caractéristique. Par ailleurs, il faut souligner que la plupart de ces études ont porté sur des groupes de patients très hétérogènes puisqu'elles ne distinguaient généralement pas le sous-type de DV. Il est possible que la mise en commun des données provenant de différents types de DV soit responsable du type de patron observé ici. Ainsi, le patron décrit ici pourrait constituer ce qui est commun au plus grand nombre de patients mais ne pas être un reflet valide des

patients individuels ou d'un sous-type particulier. La question de l'impact potentiel des sous-types de DV sera abordée dans les deux prochaines sections.

2. L'atteinte est-elle modulée par les différents types de démence vasculaire?

La plupart des études portant sur la DV ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité importante de cette population clinique. Or il est possible que le sous-type de DV et la localisation des lésions qui y sont associées module l'atteinte cognitive en DV. On distingue au moins deux grandes catégories de DV, soit celle due à des infarctus multiples (associée à une atteinte corticale et/ou sous-corticale) et celle découlant d'une atteinte des petits vaisseaux (associée à une atteinte sous-corticale) (McPherson & Cummings, 1996). La DV post-AVC multiples, et issues d'altérations des gros vaisseaux s'accompagnerait de troubles cognitifs dont la nature dépendrait de la zone irriguée par les vaisseaux en cause. Les démences post-AVC produiraient donc un profil cognitif très hétérogène et différent en fonction des zones cérébrales atteintes. La DV à lésion unique dans un territoire stratégique occasionnerait quant à elles des atteintes spécifiques liées à la mémoire et/ou aux fonctions exécutives. La DV sous-corticale, causée par des lacunes et des lésions ischémiques de la matière blanche, perturberait certaines structures sous-corticales et les connexions entre les aires corticales donnant lieu à des troubles plus complexes et/ou plus diffus.

L'étiologie et la localisation des lésions dans les démences vasculaires sont susceptibles d'augmenter l'hétérogénéité cognitive et de produire des profils qualitativement différents. Toutefois, une telle conception est complexifiée par la difficulté à classer les patients en fonction des sous-types de démences vasculaire

énumérées plus haut. Plusieurs patients vasculaires sont en effet porteurs de lésions mixtes (corticales et sous-corticales, des petits et des gros vaisseaux) rendant difficile leur sous-classification. Cette complexité est confirmée par l'étude de (Sachdev et al., 2005) tirée du Sidney Stroke Study. Les auteurs ont recruté 170 patients post-AVC ou ICT et 96 participants sains qu'ils ont soumis à une batterie neuropsychologique. L'étude faisait la distinction entre les personnes démentes (dont les troubles cognitifs avaient des répercussions importantes sur les activités de la vie quotidienne) et celles dont les troubles cognitifs étaient plus légers. Dans cette étude, les deux populations (déments et trouble cognitifs légers) avaient sensiblement le même profil cognitif, la seule différence étant le niveau de la sévérité des atteintes. Le domaine le plus touché chez les deux populations était de nature exécutive : l'abstraction, la flexibilité mentale, la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail (Sachdev et al., 2005). La mémoire verbale était peu touchée alors que la mémoire visuelle était touchée tant chez les personnes avec un trouble plus léger de la cognition que chez les personnes démentes. Les résultats indiquent que les dysfonctions exécutives et le ralentissement forment les symptômes centraux des patients sans égard au type de démence vasculaire. De plus, les anomalies sous-corticales étaient les meilleurs prédicteurs neuroradiologiques de la sévérité des déficits cognitifs, et plus particulièrement de la sévérité des difficultés exécutives.

Comment est-il possible d'expliquer ces résultats? Une explication d'ordre méthodologique pourrait venir du fait que le groupement de patients fort hétérogènes sur le plan cognitif est susceptible de noyer les déficits spécifiques expliquant le fait que le profil des patients vasculaires au travers des études se caractérise quasi systématiquement

par le même type de difficultés exécutives. Les auteurs proposent toutefois que ce sont les anomalies sous-corticales qui expliquent le profil des atteintes exécutives chez les patients avec maladies cérébro-vasculaires. Les lésions corticales se surajouteraient à celles-ci pour colorer l'atteinte cognitive des patients. Elles pourraient aussi contribuer à un phénomène de décompensation dans un cerveau fragilisé. Selon ces auteurs, les anomalies sous-corticales expliqueraient la symptomatologie cognitive, largement caractérisée par des déficits exécutifs et de vitesse, typiquement associée à la DV.

3. L'atteinte cognitive dans la démence vasculaire de type sous-cortical

Un nombre important de travaux indique l'importance des lésions sous-corticales de la matière blanche dans l'expression des atteintes cognitives tant chez les personnes avec DV que chez les personnes âgées normales. Le diagnostic différentiel entre démence vasculaire de type sous-cortical et MA pose un défi important parce que l'évolution clinique est graduelle dans les deux cas et parce que les lésions de la matière blanche sont fréquentes tant chez les sujets âgés normaux et chez la personne avec MA. Les travaux portant sur cette population particulière sont donc particulièrement importants sur le plan clinique surtout s'ils permettent une comparaison avec le profil cognitif des patients avec MA.

Des travaux récents ont donc tenté de caractériser l'atteinte cognitive des personnes avec démence vasculaire sous-corticale (DVsc). Une étude de Tierney et collaborateurs (2001) a comparé différentes tâches cognitives chez 31 patients DV avec lésions lacunaires sous-corticales et 31 patients MA appariés selon l'âge, la scolarité et la sévérité de la démence. Le but de l'étude était d'identifier les tâches permettant de

différencier les MA probables des DVsc. Dix tests neuropsychologiques étaient utilisés ; le contrôle mental, les histoires logiques et les paires associées et non associées de l'Échelle Clinique de Mémoire de Wechsler, le rappel différé du RAVLT, la reconnaissance du RAVLT, le COWAT, la dénomination du Boston Naming Test, le Trail A et B. Seules deux tâches permettaient de différencier les DVsc des MA : les DVsc avaient des résultats inférieurs à ceux des personnes MA dans la tâche de fluence verbale du COWAT mais leurs résultats étaient supérieurs à ceux des MA dans la condition de reconnaissance du RAVLT. Comme l'étude comportait des patients avec lésions corticales accompagnantes, le modèle était testé chez les patients ne montrant que des lésions sous-corticales. Les mêmes résultats étaient obtenus.

L'étude de Cannata, Alberoni, Franceschi et Mariani (2002) s'est elle aussi intéressée à l'identification de patrons cognitifs propres à chacune des démences. Cette étude a comparé 20 DVsc dont les lésions se situaient aux niveaux des noyaux gris centraux, des régions périventriculaires et de la matière blanche sous-corticale, 20 MA et 20 contrôles âgés. Chaque groupe réalisait des épreuves de mémoire, de fonctions exécutives et d'attention. Les résultats ont montré un moins bon niveau de rétention de l'information chez les MA que chez les DVsc. En revanche, les DVsc commettaient plus d'erreurs de persévération que les MA. Les auteurs ont conclu que leurs résultats appuyaient l'hypothèse selon laquelle les troubles mnésiques rencontrés dans la DVsc sont secondaires à des atteintes du circuit frontal sous-cortical.

L'étude de Vanderploeg, Yuseph et Schinka (2000) visait à différencier les troubles de la mémoire sémantique et de la mémoire épisodique des patients avec DV

dont les lésions sont majoritairement de nature corticale, des patients avec DVsc et des les MA. En mémoire épisodique, les patients avec DV corticales avaient un profil semblable à ce qui était rencontré dans la MA, soit un rappel et une reconnaissance déficitaires. Seul le taux d'oubli à long terme était plus rapide chez les MA que chez les DV corticales. En revanche, le dysfonctionnement de la mémoire épisodique des patients avec DVsc se différençait remarquablement de celui des patients MA. Les DVsc montraient une récupération partiellement compensée par l'utilisation de tâches de reconnaissance ce qui n'était pas le cas des patients avec MA. En mémoire sémantique, tous les groupes de patients étaient touchés par rapport aux sujets sains, mais ils ne se distinguaient pas entre eux. Il est important de noter que dans cette étude plusieurs patients ayant été classés comme porteurs d'une DV corticale avaient également des anomalies sous-corticales à l'imagerie cérébrale (lacunes et atteinte de la matière blanche) ce qui rejoint la difficulté mentionnée plus haut de classer les patients de façon non équivoque en fonction du type de DV.

L'atteinte proprement exécutive dans la DVSc et son lien avec les anomalies de la matière blanche ont été testés directement par Moser et collaborateurs (2001). Ils ont évalué 24 patients avec un diagnostic de DVSc, i.e. présentant des anomalies de la matière blanche à l'imagerie par résonance magnétique. Différentes fonctions exécutives étaient évaluées : le contrôle de l'attention (empan de chiffres, sous-test Code de l'Échelle d'Intelligence de Wechsler, fluence phonémique, et Trail A) et l'abstraction/résolution de problème (sous-tests Similitude et Compréhension de l'Échelle d'Intelligence de Wechsler). Les personnes avec DVSc montraient une

performance sous la norme pour tous les tests mais seuls l'empan de chiffres, le sous-test Code et le Trail A étaient corrélés avec le volume des anomalies de la matière blanche.

Étant donné l'importance des troubles exécutifs dans la DVSc, Reed, Eberling, Mungas, Weiner et Jagust (2000) ont testé l'hypothèse selon laquelle les troubles de mémoire épisodique seraient secondaires à d'autres troubles cognitifs (attention, mémoire de travail, fonctions exécutives) possiblement sous-tendus par un dysfonctionnement du circuit frontal sous-cortical. L'étude rapporte chez les DVSc une corrélation entre le métabolisme des régions préfrontales et les scores de mémoire alors que les scores de mémoire des patients MA corrélaient plutôt avec le métabolisme des régions hippocampiques et temporales gauches. Ces résultats confirment l'hypothèse voulant que l'atteinte de mémoire dans la DVSc soit associée à des difficultés à contrôler l'encodage et/ou la récupération.

Notons toutefois que certaines études rapportent des résultats incompatibles avec cette hypothèse. Ainsi, Graham, Emery et Hodges (2004) ont évalué la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives et les habiletés visuo-spatiales chez des personnes avec DVSc, MA et chez des participants contrôles. De façon générale, les résultats de cette étude supportent l'hypothèse selon laquelle les MA sont plus touchés que les DVSc dans la majorité des tâches de mémoire épisodique. Ces auteurs n'observent cependant pas d'altérations plus importantes au rappel différé chez les MA que chez les DVSc. De plus, ils rapportent des difficultés en reconnaissance chez les DVSc notamment pour des mots, des visages et des portes. De plus, bien que l'étude montre une atteinte plus importante des fonctions exécutives

chez les DVsc que chez les MA, c'est aussi le cas de la mémoire sémantique, et des habiletés visuo-spatiales et perceptuelles. Le profil cognitif des patients avec DVSc de cette étude se démarque donc considérablement de ce qui a été rapporté dans les études antérieures chez le même type de patients, en étant notamment plus sévèrement altéré et en étant qualitativement plus proche de ce qui est observé dans la MA. Il est possible que cela soit lié à une plus grande sensibilité et à une plus grande diversité des tâches utilisées. Toutefois, il est également possible que les patients avec DVSc compris dans cette étude soient porteurs d'une démence mixte.

Les résultats de Kramer et al. (2004) sont cohérents avec cette mise en garde. L'étude comparait le taux d'oubli chez une population démente avec lacunes sous-corticales (DVsc) ou sans lacunes sous-corticales (MA). Plus de 80% des MA montraient un oubli rapide en mémoire. Les patients avec DVsc pouvaient toutefois se diviser selon qu'ils montraient un oubli rapide ou selon qu'ils montraient un taux d'oubli normal. Or, trois des participants répondant aux critères de DVsc avec oubli rapide ont subi une autopsie et montraient les signes neuropathologiques d'une maladie d'Alzheimer surajoutés aux anomalies vasculaires. Autre fait intéressant : les personnes avec DVsc qui ne présentaient pas un oubli rapide avaient néanmoins plus de problèmes exécutifs que celles avec un oubli rapide.

En résumé, l'atteinte exécutive constitue le signe caractéristique de la DVsc. L'atteinte de la mémoire se caractérise par un profil qualitativement semblable à ce qu'on observe suite à des difficultés de type exécutif c'est-à-dire par des difficultés d'auto-initiation des processus d'encodage et de récupération. Ce patron se manifesterait

par un trouble du rappel libre et par une normalisation lors de l'accès à des indices ou en condition de reconnaissance. L'atteinte cognitive des patients avec est reliée au métabolisme des régions préfrontales ou aux anomalies de la matière blanche chez les patients avec DVSc alors qu'elle serait davantage reliée au métabolisme de l'hippocampe et des régions temporales chez les patients avec MA (Reed et al., 2000). Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence, en tenant compte de la possibilité d'une co-morbidité avec la MA.

4. Limites des travaux actuels

Les travaux décrits plus haut ont apporté des informations utiles concernant le profil cognitif des patients avec DV. Ils ne sont toutefois pas exempts de limites méthodologiques et conceptuelles. D'abord, l'approche est le plus souvent largement inspirée de l'abord de la MA, tant dans la façon d'évaluer et d'appréhender les troubles cognitifs de ces patients que dans la conceptualisation d'un tableau devant nécessairement se définir par une démence. À cet égard, des auteurs ont proposé récemment de ne pas utiliser le terme démence vasculaire mais plutôt le terme *Trouble cognitif d'origine vasculaire* (ou vascular cognitive impairment), qu'ils considèrent plus adapté aux atteintes vasculaires (Erkinjuntti & Gauthier, 2002). Ce terme a plusieurs avantages dont celui d'évacuer la notion de démence. Notamment, il tient compte du fait que les atteintes cognitives d'origine vasculaire peuvent ne jamais évoluer vers un stade qui leur permettent de rencontrer les critères de démences et être même partiellement réversibles.

Un autre problème des études répertoriées tient au manque d'homogénéisation des critères de définition. L'hétérogénéité des populations étudiées représente un problème important. L'hétérogénéité opère tant sur le plan étiologique que sur le plan de la localisation des lésions. Soulignons également l'impact potentiel des facteurs de risque (par exemple: obésité) et maladies vasculaires (par exemple, le diabète ou l'hypertension) qui sont connus comme modulateurs des atteintes cognitives des personnes âgées dites normales et comme facteurs de risque pour le développement ultérieur d'un trouble cognitif léger ou d'une démence (Tervo et al., 2004; MacKnight, Rockwood, Awalt & McDowell, 2002; Meyer, Xu, Thornby, Chowdhury & Quach, 2002; Kivipelto et al., 2001). Comme ces facteurs de risque et maladies vasculaires sont fréquents chez les personnes souffrant de maladies cérébro-vasculaires, ils pourraient avoir un effet indépendant sur leur atteinte cognitive et sur l'évolution des symptômes cognitifs. Soulignons, qu'ils pourraient aussi moduler l'atteinte cognitive des personnes avec MA. Une autre difficulté tient à ce qu'une proportion des patients avec DV puisse en fait souffrir de démence mixte. Évidemment, les résultats des études pourraient être complètement différents selon que ces patients sont inclus dans les protocoles de recherche comme souffrant de DV ou de MA.

Enfin, la grande majorité des études s'intéressant aux déficits cognitifs dans la DV repose sur une approche clinique globale pour évaluer la cognition ou alors sur une approche psychométrique conventionnelle de l'évaluation neuropsychologique. Or nous croyons que l'approche de la neuropsychologie cognitive pourrait affiner la caractérisation des DV. L'approche de la neuropsychologie cognitive évalue la cognition en s'inspirant des modèles du traitement de l'information. Dans cette approche, le

système cognitif est fractionné en différentes composantes autonomes sur le plan fonctionnel et neurobiologique. Or la plupart des tâches neuropsychologiques habituellement utilisées sont multi-déterminées et font appel à plus d'une composante cognitive. À cet égard, elles ne permettent pas un découpage fin de la cognition. La neuropsychologie cognitive exige donc que le clinicien et le chercheur aient recours tant à des outils classiques ayant de bonnes qualités psychométriques qu'à des tâches expérimentales dont les qualités métrologiques sont moins documentées mais qui ont une forte validité théorique.

Conclusion

La revue des atteintes cognitives dans la DV indique des patrons distincts de ceux associés à la MA. De façon générale, les difficultés rencontrées dans la DV sont à rapprocher d'un dysfonctionnement exécutif. Les atteintes mnésiques rapportées dans la DV pourraient aussi être de nature exécutive (i.e déficit d'auto-initiation des processus d'encodage et de récupération). Les déficits cognitifs associés à la DVsc ont aussi été interprétés comme résultant d'une altération du circuit frontal sous-cortical (Cumming, 1994). À première vue, l'examen de la littérature appuie cette hypothèse malgré l'existence de certaines données contradictoires en mémoire (reconnaissance atteinte : Graham et al, 2004; taux d'oubli rapide : Kramer, 2004).

Les études récentes ont tenté d'identifier des formes d'atteintes cognitives qui puissent se révéler spécifiques aux différents types de DV notamment la DVSc. Les études portant sur des sous-groupes relativement homogènes de patients avec DV rapportent des résultats plus cohérents que les études antérieures qui regroupaient des

patients hétérogènes. Toutefois, le profil cognitif central est relativement similaire. Il faudra bien sûr s'assurer que ces résultats ne sont pas dus aux limitations méthodologiques mentionnées plus haut. Néanmoins, ils semblent indiquer qu'il est possible d'identifier un profil cognitif spécifique et cohérent dans la DV.

Enfin, soulignons que la prévention est capitale dans le domaine des troubles cognitifs d'origine vasculaire. Or le diagnostic pourrait être posé trop tardivement pour mettre sur pied des modes de prévention efficaces. Pour cette raison, il est important de tenter d'identifier précocement des patients susceptibles d'évoluer vers une DV. Certains auteurs se sont intéressés à la possibilité qu'il existe un prodrome de la DV, tout comme c'est le cas pour la MA. Dans un suivi longitudinal de 291 personnes âgées saines dont 27 ont développé ultérieurement une DV, il a été montré que 55% avaient transité par un stade de MCI. Parmi ces personnes avec MCI, la majorité développait ultérieurement une DVSc (Meyer et al, 2002). Il existerait donc un prodrome pour certaines formes de DV, notamment la forme sous-corticale.

Il existe peu d'études portant sur le MCI vasculaire sous-cortical (MCI-VSc) mais celles-ci rapportent des résultats potentiellement intéressants pour le neuropsychologue clinicien. Ainsi, Nordahl et collaborateurs (2005) ont distingué les MCI-VSc (avec anomalies de la matière blanche) des MCI (avec atrophie de l'hippocampe). Ils ont montré que les déficits en lien avec la mémoire de travail tels que mesurés par exemple par le N-back sont présents chez les MCI-VSc mais pas chez les MCI (Nordahl et al., 2005). De plus, l'attention contrôlée mesurée par le Continuous Performance Test est atteinte chez les MCI-VSc mais pas chez les MCI (Nordahl et al., 2005). Certains auteurs

ont rapporté un apprentissage verbal plus touché chez les MCI-VSc que chez les MCI (Frisoni et al., 2002). Nordahl et collaborateurs (2005) ont toutefois rapporté une perturbation de la mémoire épisodique tout aussi sévère chez les MCI-VSc que chez les MCI. Toutefois, l'examen de la mémoire épisodique ne reposait dans ce cas que sur une tâche dans laquelle le participant devait associer une couleur et objet et rappeler la couleur lors de la phase de test. Ces études illustrent l'importance et le potentiel clinique d'évaluer les difficultés cognitives des patients qui ont des anomalies vasculaires associées à des atteintes cognitives dont la sévérité ne permet pas de rencontrer les critères de la démence. Ce type d'étude doit se développer afin de parvenir à une caractérisation fine de la DV à toutes les étapes de son développement.

Remerciements

Ce chapitre a été écrit grâce à une subvention conjointe de la Fondation des Maladies du Cœur, Instituts de Recherche en Santé du Canada et Société Alzheimer du Canada, une subvention du CONCOV, Valorisation Recherche Québec et une bourse de Chercheur National du Fond de la Recherche en Santé du Québec à SB ainsi qu'à une bourse doctorale du Fond de la Recherche en Santé du Québec offerte par SB à SV.

Références

- Cannata, A.P., Alberoni, M., Franceschi, M., & Mariani, C. (2002). Frontal impairment in subcortical ischemic vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, *13*, 101-111.
- Cummings, J.L. (1994). Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia*, *5*, 177-180.
- Erkinjuntti, T., & Gauthier, S. (2002). *Vascular Cognitive Impairment*. London: Martin Dunitz Ltd.
- Frisoni, G. B., Galluzzi, S., Bresciani, L., Zanetti, O., & Geroldi, C. (2002). Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *Journal of Neurology*, *249*, 1423-1432.
- Graham, N.L., Emery, T. & Hodges, J.R., (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, *75*, 61-71.
- Kivipelto, M., Helkala, E.L., Hanninen, T., Laakso, M.P., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., & Nissinen, A. (2001). Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*, *56*, 1683-1689.
- Kramer, J.H., Mungas, D., Reed, B.R., Schuff, N., Weiner, M.W., Miller, B.L., & Chui, H.C. (2004). Forgetting in dementia with and without subcortical lacunes. *The Clinical Neuropsychologist*, *18*, 32-40.
- Looi, J.C., & Sachdev, P.S. (2000). Vascular Dementia as a frontal subcortical system dysfunction. *Psychological Medicine*, *30*, 997-1003.
- Looi, J.C., & Sachdev, P. S. (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*, *53*, 670-678.
- MacKnight, C., Rockwood, K., Awalt, E., & McDowell, I. (2002). Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, *14*, 77-83.
- McPerson, S.E., & Cummings, J.L. (1996). Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain and Cognition*, *31*, 269-282.

- Meyer, J., Xu, G., Thornby, J., Chowdhury, M., & Quach, M. (2002). Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *Journal of the Neurological Sciences*, *201*, 19-25.
- Moser, D.J., Cohen, R.A., Paul, R.H., Paulsen, J.S., Ott, B.R., Gordon, N.M., Bell, S., & Stone, W.M. (2001). Executive function and magnetic resonance imaging subcortical hyperintensities in vascular dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, *14*, 89-92.
- Nordahl, C.W., Ranganath, C., Yonelinas, A.P., DeCarli, C., Reed, B.R., & Jagust, W.J. (2005). Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*, 1688-1697.
- Tervo, S., Kivipelto, M., Hanninen, T., Vanhanen, M., Hallikainen, M., Mannermaa, A., & Soininen, H. (2004). Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, *17*, 196-203.
- Reed, B.R., Eberling, J.L., Mungas, D., Weiner, M.W., & Jagust, W.L. (2000). Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimer disease. *American Neurological Association*, *48*, 275-284.
- Sachdev, P.S., Brodaty, H., Valenzuela, M.J., Lorentz, L., Looi, J.C., Wen, W., & Zagami, A.S. (2005). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patient. *Neurology*, *62*, 912-919.
- Tierney, M.C., Black, S.E., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nadon, G., & Chui, H.C. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of neurology*, *58*, 1654-1659.
- Vanderploeg, R.D., Yuseph, R.L., & Schinka, J.A. (2000). Differential episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*, 563-573.

CHAPITRE 4

Article n° 3

Fardeau vasculaire, cognition et vieillissement

Sylvie Belleville, Sylvia Villeneuve, Frederci Peters & Stéphane Protat

Revue de neuropsychologie 2010; 2 : 106-113.

Résumé : Il existe un important recouvrement entre les différentes formes de démence et particulièrement, entre la démence de type Alzheimer et la démence vasculaire. Ainsi, il est maintenant bien établi que la présence de facteurs de risque vasculaires prédispose aux atteintes cognitives chez les personnes âgées normales et augmente leur risque de développer la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire. Toutefois, on connaît encore mal la relation entre les troubles vasculaires et la nature des atteintes cognitives chez les personnes ayant un trouble cognitif léger. Le but de cet article est de résumer les travaux portant sur les atteintes cognitives des personnes âgées répondant aux critères de trouble cognitif léger en fonction de leur fardeau vasculaire mesuré par la présence de maladies vasculaires et/ou par la sévérité des anomalies de la substance blanche à l'imagerie cérébrale. Nous présentons les effets du fardeau vasculaire sur le patron d'atteinte de ces personnes en mettant l'accent sur les fonctions exécutives, la mémoire épisodique et les signes neuropsychiatriques. De plus, nous proposons une nouvelle approche qui distingue les patients en fonction de leurs anomalies à l'imagerie cérébrale plutôt que sur la base de critères cliniques.

Mots clés: trouble cognitif léger, fardeau vasculaire, démence vasculaire, maladie d'Alzheimer.

Abstract : There is increasing evidence for an overlap between the different forms of dementia, in particular dementia of the Alzheimer type and vascular dementia. For example, it is now well established that vascular risk factors are associated with more important cognitive decline in older adults and that they increase their risk of developing not only vascular dementia but Alzheimer's disease as well. Little is known regarding the relation between vascular burden and cognition in persons meeting criteria for mild cognitive impairment. The goal of this article is to present and summarize studies that have examined those issues. Cognitive functions in persons with mild cognitive impairment will be examined as a function of their vascular burden expressed clinically by measuring the number of vascular diseases and risk factors and, expressed neuro-radiologically by measuring the presence and severity of subcortical white matter changes with structural magnetic resonance. We will overview data examining the effect of vascular burden on executive functions, episodic memory and on neuropsychiatric symptoms. This article will also propose a new approach where patients are not distinguished as a function of clinical criteria but rather, as a function of their brain anomalies measured with in-vivo brain imaging techniques. Preliminary findings in support of this approach will be presented.

Key words: mild cognitive impairment, vascular burden. Vascular dementia, Alzheimer's disease.

Introduction

Une personne âgée sur 10 est atteinte d'une maladie neurodégénérative qui restreint ses fonctions cognitives et réduit son autonomie fonctionnelle. La maladie d'Alzheimer en est l'étiologie la plus fréquente, mais une importante proportion des patients atteints souffre d'une démence d'origine vasculaire. Le tableau clinique de la démence vasculaire est hétérogène et varie en fonction de la localisation et du type de lésions qui y sont associés. Toutefois, dans près de 70% des cas ^[1], elle est associée à une atteinte des petits vaisseaux et à des changements de la substance blanche dans les régions sous-corticales ^[2]. Le diagnostic différentiel entre la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire de type sous-cortical pose un défi important puisque cette dernière n'est pas toujours associée à un événement vasculaire soudain ^[1,3]. De plus, tout comme la maladie d'Alzheimer, son évolution clinique est graduelle et les lésions de la substance blanche sont fréquentes tant chez les personnes âgées cognitivement normales que chez la personne souffrant de maladie d'Alzheimer ce qui complexifie l'interprétation de leur impact sur la cognition. Les travaux portant sur cette population sont donc particulièrement importants sur le plan clinique surtout s'ils permettent une comparaison avec le profil cognitif des patients avec maladie d'Alzheimer. Le but de cet article est de faire le point sur cette question en mettant l'accent sur les atteintes légères puisque ce sont celles qui posent un défi clinique et diagnostique particulier. D'abord, nous ferons un survol des données portant sur l'atteinte cognitive dans la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer. Puis nous présenterons les études ayant évalué l'impact des maladies vasculaires sur la symptomatologie cognitive des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et chez ceux présentant un trouble cognitif léger. Enfin, nous proposerons une nouvelle approche des démences mixtes (dont l'étiologie pourrait être à la fois

vasculaire et Alzheimer) mettant à profit la contribution des techniques d'imagerie cérébrale dans l'identification des patients avec démence vasculaire, maladie d'Alzheimer ou démence mixte.

Distinction entre démence vasculaire et maladie d'Alzheimer

Un très grand nombre de travaux en neuropsychologie et en neurologie clinique ont comparé les atteintes cognitives chez les patients souffrant de démence vasculaire à celles chez les patients porteurs d'un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Suite à une revue systématisée de la littérature sur ce sujet, Looi & Sachdev ^[4] concluaient que les patients porteurs d'un diagnostic de démence vasculaire se distinguaient sur le plan neuropsychologique de ceux souffrant de la maladie d'Alzheimer. Ils notaient en effet que les difficultés de nature exécutive étaient plus importantes chez les personnes avec démence vasculaire que chez celles avec maladie d'Alzheimer. À l'inverse, les difficultés en mémoire épisodique se révélaient plus marquées chez les personnes avec maladie d'Alzheimer que chez celles avec démence vasculaire. L'atteinte mnésique différait non seulement sur le plan quantitatif, celle-ci étant moins sévère dans la démence vasculaire que dans la maladie d'Alzheimer, mais également sur le plan qualitatif, c'est-à-dire sur le plan du type de processus atteint. En effet, les personnes avec maladie d'Alzheimer montraient un patron d'atteinte mnésique compatible avec des troubles de l'encodage et de la récupération. En revanche, les personnes avec démence vasculaire présentaient un profil de performance qui pouvait être relié à leur atteinte exécutive, c'est-à-dire une plus grande difficulté de récupération auto-initiée. Le tableau observé chez les patients avec démence vasculaire était compatible avec une atteinte des structures sous-corticales et de leurs connexions avec les aires pré-frontales. Ajoutons que dans une étude ultérieure,

Tullbert *et al.* ^[5] ont confirmé la présence d'un hypométabolisme frontal chez les patients souffrant de démence vasculaire sous-corticale.

À première vue, les résultats de la littérature sont cohérents, et par là même, utiles pour l'établissement du diagnostic différentiel entre la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire puisque les deux populations paraissent se distinguer sur le plan neuropsychologique. D'une part, la maladie d'Alzheimer occasionnerait des atteintes de mémoire au premier plan, caractérisées par un trouble de l'encodage et de la récupération compatibles avec la présence d'importantes lésions précoces dans les régions temporales médianes du cerveau. D'autre part, la démence vasculaire s'accompagnerait d'atteintes exécutives au premier plan, les atteintes de mémoire étant moins importantes et provenant essentiellement d'une altération des processus de récupération auto-initiés. Ce profil d'atteinte résulterait d'un dysfonctionnement du circuit reliant le cortex dorsolatéral préfrontal aux régions sous-corticales ^[2,6]. Or, ce tableau clinique bien qu'en apparence simple, cohérent et susceptible de supporter la distinction entre les deux types de démence voit son utilité clinique fragilisée par les interactions complexes entre cognition, vieillissement et facteurs de risque vasculaires, ainsi que par l'importance des comorbidités chez les personnes âgées. De plus, cette distinction cognitive n'est pas systématiquement confirmée par les résultats empiriques comme nous le verrons plus loin.

Interactions entre facteurs de risque vasculaires et maladie d'Alzheimer

Il est maintenant bien connu que les facteurs de risque vasculaires classiques (par exemple, l'obésité ou le tabagisme) et les maladies vasculaires (par exemple, le syndrome métabolique, le diabète ou l'hypertension) sont d'une part associés à un déclin cognitif plus rapide chez les personnes âgées et représentent d'autre part des facteurs de risque tant pour la démence vasculaire que pour la maladie d'Alzheimer ^[7-10]. De plus, la présence d'anomalies vasculaires cérébrales pourrait précipiter un diagnostic de démence chez les personnes avec une maladie d'Alzheimer avérée. Schneider et al. ^[11] ont en effet réalisé une analyse post-mortem du cerveau de personnes ayant reçu ou non un diagnostic de démence antéro-mortem. La présence d'anomalies pathologiques de type Alzheimer était bien sûr reliée au diagnostic de démence antéro-mortem. Toutefois, le diagnostic clinique de démence était beaucoup plus fréquent pour les sujets dont l'examen neuropathologique post-mortem révélait aussi la présence d'anomalies vasculaires cérébrales. Ainsi, la présence de lésion de type Alzheimer n'était pas le seul facteur contribuant à la démence clinique. Il semble que la présence d'une lésion vasculaire surajoutée augmentait le risque d'un diagnostic de démence. Ces résultats suggèrent que plusieurs patients avec un diagnostic de démence de type Alzheimer pourraient en fait souffrir d'une démence mixte, un problème auquel nous reviendrons plus loin.

De plus, plusieurs études rapportent des résultats qui n'appuient pas une distinction claire entre les atteintes cognitives propres à la maladie d'Alzheimer et celles caractérisant la démence vasculaire. Ainsi, Graham, Emery et Hodges ^[12] rapportent des résultats qui supportent l'hypothèse d'une atteinte générale plus importante de la

mémoire épisodique chez les personnes avec maladie d'Alzheimer par rapport aux personnes avec démence vasculaire (de type sous-cortical). Toutefois, les résultats ne vont pas dans le sens d'une altération qualitativement distincte. Ainsi, ces auteurs rapportent des difficultés en reconnaissance chez les personnes avec démence vasculaire, notamment pour des mots, des visages et des portes, alors que la condition de reconnaissance devrait permettre de compenser une atteinte des processus auto-initiés. De plus, ils n'observent pas un oubli plus rapide chez les personnes avec maladie d'Alzheimer que chez celles avec démence vasculaire. Enfin, bien que l'étude montre une atteinte plus importante des fonctions exécutives dans la démence vasculaire que dans la maladie d'Alzheimer, c'est aussi le cas de la mémoire sémantique, des habiletés visuo-spatiales et du traitement perceptuel. Le profil cognitif des patients avec démence vasculaire de cette étude est donc plus sévèrement altéré et qualitativement proche de ce qui est observé dans la maladie d'Alzheimer. Les résultats de l'étude de Schneider et al.^[11] rapportée plus haut pourraient laisser croire que plusieurs patients vasculaires participant à cette étude souffraient en fait d'une démence mixte. Plusieurs études neuropathologiques indiquent d'ailleurs une importante comorbidité entre la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire (pour une revue, voir^[13]).

Kramer et al.^[14] ont rapporté des données qui sont cohérentes avec cette interprétation. Ils ont montré que les patients avec démence vasculaire pouvaient se distinguer soit en démontrant un taux d'oubli rapide ou un taux d'oubli normal. Plus précisément, ils ont observé que trois de leurs participants avec oubli rapide montraient à la fois les signes neuropathologiques d'une maladie d'Alzheimer et des anomalies vasculaires lors d'un examen postmortem de leur cerveau. Bien que rapportées chez un

petit échantillon, ces données sont intéressantes dans la mesure où elles suggèrent, d'une part, qu'il existe une concordance entre le profil cognitif et la nature des processus dégénératifs sous-jacents et, d'autre part, que l'hétérogénéité de l'atteinte cognitive pourrait être sous-tendue par la présence fréquente de pathologies mixtes.

Facteurs de risque vasculaires et trouble cognitif léger

Les facteurs de risque vasculaires paraissent moduler le pronostic clinique et pourraient signer la présence d'une démence vasculaire ou d'une démence mixte. Or, on connaît mal leur effet sur le patron cognitif des personnes qui sont à risque de développer une démence. Les personnes âgées répondant aux critères du trouble cognitif léger (TCL) présentent une plainte de mémoire et des altérations cognitives objectives, mais ne rencontrent pas les critères de la démence ^[15]. Ces personnes ont un risque accru de développer une démence et plusieurs d'entre elles pourraient être dans une phase prodromale d'une maladie d'Alzheimer ^[16]. Les travaux des dernières années ont largement contribué à caractériser le fonctionnement cognitif des personnes avec un trouble cognitif léger et à en déterminer le pronostic. Ils ont aussi mis en lumière leur importante hétérogénéité et une grande partie des travaux actuels vise à déterminer quels sont les facteurs susceptibles d'expliquer cette variabilité. Plusieurs études ont montré que la présence ou non d'un fardeau vasculaire pourrait être un des facteurs déterminant l'hétérogénéité cognitive et clinique des personnes avec trouble cognitif léger.

Dans cette perspective, nous avons examiné l'influence du fardeau vasculaire sur la nature et l'ampleur des déficits cognitifs des personnes avec TCL ^[17]. Le fardeau vasculaire était déterminé à l'aide d'un index comptabilisant les maladies vasculaires les

plus fréquentes dans la population âgée (par exemple le diabète ou l'hypertension). Il était mesuré chez 68 personnes répondant aux critères du TCL amnestique ^[18] et chez 77 personnes âgées sans TCL. Les résultats de l'étude ont permis de mettre en évidence que le nombre de maladies vasculaires (ou fardeau vasculaire) était inversement corrélé au fonctionnement exécutif chez les TCL. En effet, les sujets qui avaient un fardeau vasculaire plus important montraient une atteinte plus sévère des fonctions exécutives. Le fardeau vasculaire n'était toutefois pas associé au fonctionnement mnésique, ni à la vitesse de traitement psychomotrice ni au fonctionnement cognitif global. Par ailleurs, le fardeau vasculaire n'était pas associé au fonctionnement cognitif chez les sujets âgés sains. Cette étude a également permis de montrer que la combinaison de plusieurs maladies vasculaires occasionnait un effet particulièrement délétère sur la cognition des personnes avec TCL. En effet, la présence d'une seule maladie vasculaire n'avait pas d'impact significatif sur la cognition des TCL. De plus, les personnes TCL avec plusieurs maladies vasculaires répondaient davantage aux critères de TCL domaines multiples (troubles de mémoire plus au moins un autre déficit cognitif) qu'aux critères de TCL domaine unique (troubles de mémoire isolés). Dans l'ensemble, ces résultats sont compatibles avec la notion de fragilité selon laquelle l'effet cumulatif des déficiences ou des maladies augmente la morbidité et la mortalité des personnes âgées ^[19]. Ces résultats pourraient avoir aussi d'importantes répercussions cliniques en justifiant le contrôle et le traitement des maladies vasculaires, et ce, particulièrement chez des personnes à risque de développer une démence.

En résumé, nous avons montré que la présence de facteurs de risque vasculaires chez les personnes avec TCL était associée à une atteinte exécutive plus importante et

que les personnes avec un fardeau vasculaire plus important étaient davantage susceptibles de répondre aux critères de TCL de type domaines multiples que de type domaine unique. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que la santé vasculaire pourrait agir comme facteur de réserve alors que son corollaire négatif, le fardeau vasculaire, pourrait amplifier la sévérité des atteintes exécutives chez les personnes qui sont dans une phase prodromale de la maladie d'Alzheimer.

En revanche, il est également possible que les patients TCL avec plusieurs maladies vasculaires soient susceptibles d'évoluer préférentiellement vers une démence vasculaire, plutôt que vers une maladie d'Alzheimer, expliquant ainsi la présence d'une plus grande atteinte exécutive chez ces patients. Certains auteurs se sont en effet intéressés à la possibilité qu'il existe un prodrome de la démence vasculaire, comme cela peut être le cas avec la maladie d'Alzheimer. Ainsi, Meyer et al. ^[9] ont réalisé une étude longitudinale auprès de 291 personnes âgées dont 27 ont développé une démence vasculaire au cours du suivi. Dans plus de la moitié des cas, les évaluations préalables à l'apparition de la démence avaient mis en évidence la présence d'un TCL. Parmi ces personnes, la majorité développait ultérieurement une démence vasculaire de type sous-cortical ^[9]. Selon ces données, il existerait donc un prodrome pour certaines formes de démence vasculaire, notamment pour la forme sous-corticale. Dans la prochaine section, nous présenterons quelques études qui ont tenté de caractériser une forme prodromale de la démence vasculaire ou TCL de type vasculaire.

Le TCL de type vasculaire

Frisoni, Galluzzi, Bresciani, Zanetti et Geroldi ^[20] ont proposé des critères cliniques et radiologiques permettant d'identifier et de caractériser les patients susceptibles d'évoluer vers une démence vasculaire. Ils ont ainsi comparé des personnes répondant aux critères de TCL amnestiques et à des personnes TCL montrant également à l'IRM des anomalies neuroradiologiques de la substance blanche et (identifiées comme étant des TCL de type vasculaire). Les résultats obtenus lors d'un suivi longitudinal de ces sujets ont permis de montrer que les deux sous-types se démarquaient de façon importante. Les personnes répondant aux critères de TCL vasculaires étaient globalement plus atteintes que les TCL amnestiques dans les tests exécutifs. De plus, leur pronostic clinique était nettement plus sévère et leur risque de mortalité plus élevé.

Nordahl et al. ^[21] ont adopté une stratégie similaire en identifiant deux sous-types de personnes TCL en fonction des anomalies cérébrales observées lors de l'examen en résonance magnétique structurale. Ils distinguaient ainsi les personnes TCL souffrant d'une atrophie marquée de l'hippocampe et les personnes TCL montrant des anomalies significatives de la substance blanche sous-corticale périventriculaire. Alors que les premières correspondraient à un prodrome de la maladie d'Alzheimer selon ces auteurs, les secondes pourraient correspondre à un prodrome de la démence vasculaire sous-corticale. L'atteinte exécutive, mesurée par le Continuous Performance Test, et l'atteinte en mémoire de travail, mesurée par la tâche de N-back, étaient présentes chez les TCL vasculaires mais pas chez les TCL sans anomalies vasculaires. En revanche, la mémoire épisodique était atteinte chez les deux sous-groupes de TCL et ce, de façon semblable.

Dans le cadre de nos travaux de recherche, des personnes répondant aux critères de TCL ont été subdivisées en fonction de la présence ou non d'anomalies de la substance blanche dans les régions sous-corticales du cerveau. Cette mesure permettait d'identifier des TCL avec anomalies cérébrales de type vasculaire et des TCL sans anomalies cérébrales de type vasculaire. Plusieurs mesures ont été utilisées afin d'examiner si les processus exécutifs étaient sélectivement atteints chez l'un ou l'autre des sous-groupes de TCL. Ainsi, nous avons utilisé un test d'attention divisée (une procédure adaptée de Brown-Peterson ^[22]), une tâche de mémoire de travail (la tâche d'empan alphabétique; ^[23], une tâche d'alternance (tâche de traçage Trail B), une tâche d'inhibition de schèmes automatiques (le test de Stroop) et une tâche d'inhibition motrice (le test d'arrêt sur signal). Les résultats indiquent un continuum d'atteinte sur presque toutes les tâches utilisées. Ainsi, lorsque nous avons comparé leurs performances à celles de personnes âgées saines, les personnes avec TCL sans anomalies cérébrales vasculaires présentaient une légère atteinte des fonctions exécutives. Toutefois, cette atteinte était plus sévère chez les TCL avec anomalies cérébrales vasculaires qui montrent des performances déficitaires à l'ensemble des tests utilisés.

Dans cette même étude, des mesures de mémoire épisodique ont également été utilisées afin de définir la nature et la sévérité des troubles mnésiques en fonction du profil vasculaire des personnes répondant aux critères de TCL. Comme il a été mentionné plus tôt, l'hypothèse prévalant dans la littérature est que les atteintes de mémoire dans la démence vasculaire sous-corticale sont en réalité secondaires à une perturbation du circuit frontal sous-cortical. Dès lors, les TCL avec un fardeau vasculaire élevé devraient

présenter des difficultés lorsqu'ils doivent encoder et récupérer l'information en mémoire de façon stratégique, c'est-à-dire montrer une incapacité à auto-initier une recherche en mémoire et à retrouver le contexte d'encodage d'une part, et d'autre part être particulièrement sensible à l'interférence ^[24]. Pour tester cette hypothèse, trois tâches de mémoire épisodique ont été utilisées. La première comparait une procédure de rappel libre, faisant appel à des processus de rappel auto-initiés, à une procédure de reconnaissance. La deuxième mesurait la récupération du contexte temporel d'encodage de l'information. La troisième faisait appel à la procédure AB/AC qui examine les capacités de mémoire associative, propres aux régions temporales médianes, ainsi que la résistance à l'interférence proactive, qui repose sur les régions préfrontales. Les résultats ont indiqué que les patients TCL avaient des difficultés pour l'ensemble des tâches de mémoire utilisées mais que ces difficultés ne se distinguaient pas de façon marquée selon la présence ou l'absence d'anomalies de la substance blanche dans les régions sous-corticales. Tant la sévérité que la nature des difficultés mnésiques étaient équivalentes entre des groupes de TCL qui présentaient ou non des anomalies de la substance blanche. En revanche, lorsque les TCL étaient distingués en fonction de leur fardeau vasculaire clinique, mesuré selon le nombre de maladies vasculaires dont ils sont porteurs, des différences dans l'atteinte de certains processus stratégiques de mémorisation ont été mises en évidence. En effet, les patients ayant un fardeau vasculaire plus important étaient altérés aux épreuves de rappel libre, mais présentaient des performances normales dans une condition de reconnaissance, suggérant une atteinte limitée aux processus stratégiques de mémoire. Dans l'ensemble, les résultats de notre étude indiquent que les difficultés mnésiques des personnes TCL de type vasculaire sont plus importantes

qu'escomptées et que dans certaines conditions, les conclusions dépendent de la façon dont le fardeau est déterminé.

Les symptômes neuropsychiatriques

On sait que les personnes avec TCL ne sont pas exemptes de symptômes neuropsychiatriques, et qu'elles montrent fréquemment des symptômes de dépression, d'apathie et d'irritabilité ^[25,26]. Dans une étude antérieure menée auprès de personnes TCL sans égard au fardeau vasculaire, nous avons observé que celles-ci étaient plus déprimées, plus hostiles et plus anxieuses que des personnes âgées saines, sans qu'elles ne diffèrent sur le plan de leur personnalité ^[27]. Comme les lésions cérébrales associées à la démence vasculaire occasionnent des atteintes neuropsychiatriques, en particulier, la dépression ^[28,29], il paraît particulièrement important d'examiner si le fardeau vasculaire module la présence et/ou la nature des signes psychiatriques chez les personnes avec TCL.

Une de nos études portait sur la présence et la nature des symptômes neuropsychiatriques chez les personnes TCL de type vasculaire. Encore ici, deux groupes de personnes TCL ont été constitués selon qu'elles montraient ou non des atteintes de la substance blanche lors d'un examen par résonance magnétique. Les symptômes psychiatriques ont été évalués à l'aide de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI). Il s'agit d'une entrevue semi-structurée menée auprès d'un proche du patient permettant d'identifier la présence et la sévérité des symptômes pour 12 domaines (*idées délirantes, hallucinations, agitation, dépression, anxiété, exaltation, apathie, désinhibition, irritabilité, comportement moteur aberrant, troubles du sommeil, modification du*

comportement alimentaire). La présence de symptômes était évaluée lors du diagnostic, puis 18 mois plus tard. Bien que le score global moyen obtenu au premier temps de mesure pour le groupe TCL de type vasculaire soit légèrement supérieur à celui du groupe TCL sans anomalies vasculaires, il ne différait pas significativement. Pour le groupe TCL sans anomalies vasculaires les signes portant sur *l'anxiété, l'irritabilité, la dépression et les troubles du sommeil* étaient plus souvent rapportés, alors que *l'apathie, l'agitation et l'irritabilité* étaient plus souvent rapportés chez le groupe de TCL vasculaire. Le second temps de mesure révélait une augmentation drastique du score global pour le groupe TCL de type vasculaire alors que celui du groupe TCL ne variait quasiment pas. Les TCL sans anomalies vasculaires montraient au temps 2 des atteintes dans les mêmes domaines qu'au temps 1. En revanche, en plus des domaines représentés au temps 1, les TCL vasculaires montraient une nette augmentation de *la dépression et des troubles alimentaires*. Toutefois, seule *l'agitation* présentait un score significativement plus important pour le groupe TCL de type vasculaire que celui du groupe TCL sans anomalies vasculaires. Ainsi, malgré un profil relativement semblable au temps 1, le groupe TCL de type vasculaire se différencie progressivement du groupe TCL sans anomalies vasculaires au cours du temps.

Ces résultats sont compatibles avec ceux de plusieurs études rapportant que les personnes avec TCL (quel que soit leur type) présentent une symptomatologie neuropsychiatrique relativement importante ^[25,26,30,31]. Il faut toutefois souligner que les investigations neuropsychiatriques auprès de cette population sont relativement récentes et que très peu d'études comparent les différents sous-types des TCL. En effet, les données sont principalement issues de comparaisons établies entre des TCL et des

groupes atteints de démence confirmée ^[25,26,31] ou entre des groupes atteints de différents types de démence ^[29,32,33]. Malgré tout, les résultats de notre étude sont cohérents avec ceux obtenus par Lee et al. ^[34] qui soulignent que le profil général des TCL (tous les sous-types confondus) repose sur une plus grande représentativité de *l'irritabilité*, de la *dépression* et des *troubles du sommeil*. Ces mêmes auteurs ne rapportent pas de différences significatives majeures entre les différents sous-types de TCL ^[34]. Ce type de résultats est aussi rapporté dans des études comparant les profils neuropsychiatriques entre un groupe atteint de démence vasculaire *versus* de la maladie d'Alzheimer ^[28,29]. La vision classique voulant que la démence vasculaire s'accompagne d'un profil neuropsychiatrique caractéristique pourrait donc devoir être réévaluée. Alternativement, la distinction cognitive et psychiatrique entre la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer ou entre le TLC vasculaire et non vasculaire pourrait être complexifiée par la présence d'une étiologie mixte chez un grand nombre de ces patients.

Appréhender les étiologies mixtes dans le trouble cognitif léger :

Combiner la neuroimagerie cérébrale et la neuropsychologie

Selon plusieurs auteurs, la démence mixte associant des lésions vasculaires et des lésions de type Alzheimer serait la cause la plus fréquente de démence ^[35,36] (voir aussi ^[37]). Une étude récente indique également qu'une proportion importante (38%) de patients TCL ayant progressé vers une démence montrent qu'à l'autopsie un nombre significatif d'anomalies vasculaires se surajoutent aux signes neuropathologie propres à la maladie d'Alzheimer ^[38]. Pourtant, la possibilité d'une étiologie mixte, tant dans la démence avérée que dans ses formes pré-cliniques, n'a été que peu étudiée à ce jour. Ce constat pourrait s'expliquer par la difficulté à identifier les patients avec une démence

mixte ainsi que par le caractère nécessairement circulaire des études cliniques portant sur ces patients. Comme nous allons le voir dans cette section, l'examen des modifications anatomiques du cerveau et de leur relation avec les atteintes cognitives pourrait néanmoins permettre d'appréhender de façon novatrice les manifestations cliniques et cognitives des étiologies mixtes ^[13].

Il est aujourd'hui largement admis que les atteintes cognitives observées dans le TCL et la démence sont associées à des marqueurs anatomiques et fonctionnels qui peuvent être mesurés *in vivo* par les techniques d'imagerie cérébrale. D'une part, le degré d'atrophie de certaines régions cérébrales, et plus spécifiquement celui de l'hippocampe, semble être lié à la sévérité des troubles mnésiques des personnes avec TCL ^[21]. En effet, les sujets ayant un volume hippocampique particulièrement réduit sont également ceux qui présentent les performances les plus faibles dans des tâches de mémoire épisodique. D'autre part, et comme nous le mentionnions plus haut, nos travaux indiquent que les personnes avec TCL caractérisées par un niveau élevé d'anomalies vasculaires montrent les performances les plus déficitaires à des tâches évaluant le fonctionnement exécutif. Dans l'ensemble, ces résultats sont donc compatibles avec l'hypothèse selon laquelle les déficits en mémoire épisodique et le dysfonctionnement exécutif chez les personnes avec TCL seraient sous-tendus par deux processus neurodégénératifs distincts, respectivement une perte neuronale dans le lobe médial temporal, typiquement observée dans la maladie d'Alzheimer, et des anomalies vasculaires sous-corticales, un marqueur pathologique associé à la démence vasculaire.

Bien que ces données soutiennent une distinction claire entre deux formes d'atteinte cognitive chez les personnes avec TCL, peu d'études ont à ce jour examiné la possibilité d'une forme mixte de la maladie chez ces sujets. En effet, à l'image des patients souffrant d'une démence mixte, un certain nombre de personnes avec TCL présentent un profil d'atteinte cognitive combinant un syndrome amnestique et un dysfonctionnement exécutif. Il est donc possible que les altérations neuronales typiques à la maladie d'Alzheimer et les anomalies vasculaires sous-corticales puissent co-exister chez les personnes avec TCL, et que cette forme mixte soit associée à un déclin cognitif plus sévère.

Dans une étude en cours de réalisation, nous avons examiné cette possibilité en comparant le profil cognitif de plusieurs sous-groupes de personnes avec TCL. Ces personnes étaient réparties à l'aide de mesures obtenues par IRM selon qu'ils montraient (1) un niveau élevé d'hyperintensité sous-corticale de la substance blanche, (2) une atrophie importante de l'hippocampe ou (3) des niveaux anormaux pour ces deux mesures. Une batterie d'épreuves évaluant la mémoire épisodique et différentes fonctions exécutives était ensuite administrée à tous les participants. Les résultats ont montré qu'il existait une différence significative entre le groupe de sujets de contrôle et les trois groupes de participants avec TCL en rappel libre différé, mais que seuls les deux groupes de sujets avec une atrophie importante de l'hippocampe avaient des performances déficitaires dans des tâches évaluant la mémoire associative et la reconnaissance du contexte d'apprentissage en mémoire. Concernant les fonctions exécutives, les données ont révélé que les trois groupes de personnes avec TCL ne se distinguaient pas sur une épreuve évaluant les capacités d'inhibition, mais que seuls les deux groupes de

participants ayant un haut degré d'hyperintensité de la substance blanche montraient des performances significativement plus faibles dans des tâches évaluant les capacités d'attention sélective et de planification. Dans l'ensemble, ces résultats confirment donc que lorsque les deux processus dégénératifs sont présents chez les personnes avec TCL, ces sujets se caractérisent par une forme mixte d'atteinte cognitive, combinant des troubles de la mémoire épisodique et du fonctionnement exécutif. L'étude longitudinale de ces groupes de participants nous permettra de déterminer si le déclin cognitif de ces personnes avec TCL « mixte » est plus rapide et si ceux-ci progressent plus rapidement vers un diagnostic de démence. Néanmoins, nos données indiquent d'ores et déjà que l'apparition conjointe d'une atrophie de l'hippocampe et d'anomalies vasculaires sous-corticales est un facteur aggravant le profil d'atteinte cognitive chez les personnes avec TCL. Elles permettent également de soutenir la validité et l'intérêt potentiel d'une évolution paradigmatique visant à privilégier une approche basée sur la mise en relation des atteintes cognitives et neurobiologiques dans les démences et le TCL, plutôt qu'une approche plus traditionnelle fondée sur leur diagnostic clinique.

Conclusion

Au cours des trente dernières années, la recherche sur la démence a été largement guidée par la quête de la « pureté » clinique. Ainsi, les critères d'exclusion étaient, et sont encore, fortement limitatifs. Le recours à de nombreux critères d'exclusion vise à pouvoir assurer, autant que possible, un échantillon de patients souffrant de maladie d'Alzheimer « pure » ou de démence vasculaire « pure ». En optant pour ces critères, les chercheurs jugent qu'ils sont plus à même de contribuer à l'avancement des connaissances sur cette maladie et qu'ils éliminent les facteurs non pertinents qui sont

susceptibles de nuire à cette compréhension. Néanmoins, nous proposons que leur utilisation pourrait fortement limiter la compréhension de certaines formes de maladies neurodégénératives, comme les atteintes mixtes, qui selon plusieurs études récentes, pourraient être les plus fréquentes dans le vieillissement. De plus, en optant pour l'étude des formes « pures » des démences, il est sous-entendu que les comorbidités, qui sont pourtant fréquemment observées dans ces maladies, sont le fruit d'un mauvais hasard et n'ont pas d'ancrage dans les mécanismes de la maladie. Les travaux menés dans le cadre de la démence vasculaire et de la maladie d'Alzheimer nous indiquent que cette vision réductrice des démences pourrait s'avérer fautive. Si tel était le cas, il nous paraît être illusoire, voire préjudiciable pour l'avancement des connaissances dans ce domaine, de poursuivre dans une voie cherchant à dichotomiser les différents types de démences ou de TCL.

L'évaluation neuropsychologique joue un rôle primordial dans le diagnostic des démences. Cette contribution s'appuie en grande partie sur le principe selon lequel il existe une relation forte entre les atteintes cérébrales des patients et le type de désordres cognitifs dont ils souffrent. Elle s'explique aussi par le fait que qu'il existe une certaine cohérence entre la localisation spatiale des atteintes cérébrales constatées dans les différentes entités cliniques et le patron d'atteinte cognitive qu'elles occasionnent. Il est toutefois nécessaire de réajuster cette approche en y intégrant la notion de complexité et de comorbidité. Bien qu'elle n'ait pas été abordée dans cet article, la notion de réserve pourrait également mettre en cause l'existence d'une relation univoque entre lésion et/ou maladie et manifestation clinique.

Par ailleurs, l'apport de la neuro-imagerie au diagnostic pourrait être déterminant et pourrait faciliter le regroupement des patients. Il est probable que l'importance de la neuro-imagerie dans la pratique s'accroisse au fur et à mesure de la généralisation de ces techniques dans les milieux cliniques. Dans ce contexte, il nous apparaît essentiel de poursuivre l'évaluation des relations complexes entre les modifications cérébrales et cognitives des patients atteints de démence. En effet, même si plusieurs marqueurs neuro-anatomiques paraissent prometteurs, peu d'entre eux ont été évalués quant à leur validité et leur fiabilité clinique, que ce soit aux stades les plus précoces ou aux stades les plus avancés des maladies neurodégénératives. De plus, les études dans ce domaine devront prendre en compte l'impact des différences interindividuelles (scolarité, QI, fardeau vasculaire) sur la relation entre les modifications cérébrales et cognitives.

Remerciements

Cet article a été écrit grâce à une subvention de l'Institut du Vieillissement des Instituts de Recherche en Santé du Canada octroyée à SB, une bourse doctorale de l'Institut du Vieillissement des Instituts de Recherche en Santé du Canada à SV, une bourse post-doctorale des Instituts de Recherche en Santé du Canada à FP et une bourse post-doctorale des AL. à SP. Merci à Émilie Lepage pour son soutien éditorial.

Références

1. Rockwood K, Howard K, MacKnight C, Darvesh S. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology* 1999;18(5):248-54.
2. McPherson SE, Cummings JL. Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain Cogn* 1996;31:269-82.
3. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L *et al.* Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:262-72.
4. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999;53(4):670-8.
5. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C *et al.* White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology* 2004;63(2):246-53.
6. Cummings JL. Frontal subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;5:873-80.
7. Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T *et al.* Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:196-203.
8. MacKnight C, Rockwood K, Awalt E, McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:77-83.
9. Meyer J, Xu G, Thornby J, Chowdhury M, Quach M. Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *J Neurol Sci* 2002;201:19-25.
10. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T *et al.* Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001;56(12):1683-9.
11. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2004;62(7):1148-55.
12. Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(1):61-71.

13. van der Flier WM, Barkhof F, Scheltens P. Shifting paradigms in dementia: toward stratification of diagnosis and treatment using MRI. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1097:215-24.
14. Kramer JH, Mungas D, Reed BR *et al.* Forgetting in dementia with and without subcortical lacunes. *Clin Neuropsychol* 2004;18(1):32-40.
15. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256(3):183-94.
16. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M *et al.* Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367(9518):1262-70.
17. Villeneuve S, Belleville S, Massoud F, Bocti C, Gauthier S. Impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;27(4):375-81.
18. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005;62(7):1160-3; discussion 7.
19. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(7):722-7.
20. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, Zanetti O, Geroldi C. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002;249(10):1423-32.
21. Nordahl CW, Ranganath C, Yonelinas AP, DeCarli C, Reed BR, Jagust WJ. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005;43(11):1688-97.
22. Chatelois J, Pineau H, Belleville S *et al.* Batterie informatisée d'évaluation de la mémoire inspirée de l'approche cognitive. *Can Psychol* 1993;34:45-63.
23. Belleville S, Rouleau N, Caza N. Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Mem Cognit* 1998;26(3):572-83.
24. Moscovitch M. Confabulation and the frontal system: Strategic vs, associative retrieval in neuropsychological theories of memory. In: Roediger HL, Craik FIM, eds. *Varieties of memory and consciousness: Essays in honour of Endel Tulving*. New-York: Erlbaum: Hillsdale; 1989: 133-60.
25. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, Fairbanks LA, Cummings JL. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18(1):17-21.
26. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive

- impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288(12):1475-83.
27. Clément F, Belleville S, Bélanger S, Chassé V. Personality and psychological health in persons with mild cognitive impairment. *Canadian Journal on Aging* 2009;28:147-56.
 28. Hsieh CJ, Chang CC, Lin CC. Neuropsychiatric profiles of patients with Alzheimer's disease and vascular dementia in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24(6):570-7.
 29. Srikanth S, Nagaraja AV, Ratnavalli E. Neuropsychiatric symptoms in dementia-frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and frontotemporal dementia. *J Neurol Sci* 2005;236(1-2):43-8.
 30. Rozzini L, Vicini Chilovi B, Conti M *et al.* Neuropsychiatric symptoms in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(1):32-6.
 31. Zanetti M, Ballabio C, Abbate C, Cutaia C, Vergani C, Bergamaschini L. Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: a 3-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(4):580-6.
 32. Chiu MJ, Chen TF, Yip PK, Hua MS, Tang LY. Behavioral and psychologic symptoms in different types of dementia. *J Formos Med Assoc* 2006;105(7):556-62.
 33. Caputo M, Monastero R, Mariani E *et al.* Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117(6):455-64.
 34. Lee KS, Cho HS, Hong CH, Kim DG, Oh BH. Differences in neuropsychiatric symptoms according to mild cognitive impairment subtypes in the community. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26(3):212-7.
 35. Kalaria RN, Skoog I. Overlap with Alzheimer's disease. In: Erkinjuntti T, Gauthier S, eds. *Vascular cognitive impairment*. Philadelphia: Dunitz; 2002: 145-66.
 36. Rockwood K. Mixed dementia: Alzheimer's and cerebrovascular disease. *Int Psychogeriatr* 2003;15 Suppl 1:39-46.
 37. NGMRC_CFAS. 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* 2001;357(9251):169-75.

Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW *et al.* Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol* 2006;63(5):674-81.

CHAPITRE 5

Article n° 4

The impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment

Sylvia Villeneuve, Sylvie Belleville, Fadi Massoud, Christian Bocti
& Serge Gauthier

Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2009; 27: 375-381.

Abstract

Background/Aim: To investigate the impact of vascular burden (assessed by the number of vascular risk factors and diseases) on the cognition of persons with amnesic mild cognitive impairment (aMCI). *Methods:* This study included 145 participants; 68 meeting criteria for amnesic single-domain or multiple-domain MCI and 77 matched controls. Four cognitive domains were assessed: executive functions, processing speed, episodic memory and general cognitive functioning. *Results:* A larger vascular burden among aMCI is correlated with lower performance in the executive domain. In addition, persons with aMCI with high vascular burden were more frequently of the multiple domain subtype whereas persons with no vascular burden were more frequently of the single domain subtype. *Conclusion:* Our findings suggest that the combined effect of multiple vascular risk factors and diseases increases the amount of executive impairment in persons with aMCI. Vascular burden may play an important role in the heterogeneity of aMCI by impairing cognitive functions other than memory.

Introduction

Previous studies have shown that vascular risk factors and diseases unmask^[1] and accelerate cognitive decline in older persons^[2,3,4]; moreover, they are also associated with future development of Alzheimer's disease (AD)^[4] and vascular dementia (VD)^[6,7,8]. There is evidence that among the different cognitive domains, executive functions^[9,10,11,12] and cognitive speed^[2,9,13,14] are most likely to be altered by the presence of vascular risk factors and diseases in healthy older adults. Conversely, vascular burden has milder impact on episodic memory^[8,13,14], language^[8] or verbal intelligence^[13]. Thus, vascular risk factors and diseases are hypothesized to disturb cognitive functions that rely on the frontal networks. One important question to address is whether vascular risk factors and diseases contribute to the cognitive profile of older persons with mild cognitive impairment (MCI). Individuals with MCI have mild cognitive deficits and are at high risk of developing dementia^[15]. Persons with MCI are characterized by marked memory deficits and show brain atrophy in the medio-temporal areas of the brain^[16]. Whether vascular risk factors and diseases influence memory deficits in MCI is unclear. In turn, it is recognized that MCI is a heterogeneous entity at the cognitive level and increasing evidence points to early executive impairment in this population^[16]. It is, however, unclear whether part of this heterogeneity is related to the presence of vascular risk factors and diseases in a subset of the persons with MCI that show executive as well as memory impairment.

The present study has three goals. First, to examine whether vascular burden (assessed by the presence and number of vascular risk factors and diseases) in persons with MCI is associated with lower performance in executive functions and cognitive

speed as is the case in healthy older adults or whether their memory is also sensitive to the presence of a vascular burden. Second, since the presence of multiple vascular risk factors and diseases has been suggested to have a cumulative effect on cognitive deficits^[8,18,19,20], the effect of having a single vascular risk factor or a single vascular disease in contrast to multiple vascular risk factors and diseases was also assessed. Finally, this study aimed to assess if vascular burden could account for the cognitive heterogeneity of MCI. Indeed, recent classifications^[21] have been proposed that distinguish MCI individuals with isolated memory deficit (single-domain amnesic MCI), from MCI persons with memory deficits plus deficits in other cognitive domains, most often executive (multiple-domain amnesic MCI). Therefore, given that vascular burden is associated with executive and speed deficits in healthy older adults, we assessed whether MCI persons with a higher vascular burden were encountered more frequently in the category of multiple domain amnesic MCI (memory plus executive and/or speed deficits) rather than in the category of single domain amnesic MCI.

Methods

Participants

This study included a total of 145 participants, including 68 persons with amnesic MCI (aMCI) and 77 healthy elderly controls. The demographic, clinical and neuropsychological characteristics of all participants are presented in Table 1. Amnesic MCI participants were recruited from memory disorders clinics belonging to tertiary referral centers in Montreal. Clinical criteria for the diagnosis of aMCI included (a) memory complaint, preferably corroborated by an informant (b) performance at least 1.5 standard deviations below age and education normative values on memory tests (c)

possible impairment in other cognitive domains (d) essentially preserved activities of daily living and (e) no dementia^[21]. Their cognitive impairment had no significant repercussions on functional independence. This was assessed for each individual patient by completing the SMAF scale (le Système de Mesure de l'Autonomie Fonctionnelle) ^[22]. Individuals with aMCI had a medical, neurological, neuropsychological and clinical assessment to support diagnosis and exclude other causes for the cognitive deficits. In addition, the majority of aMCI individuals had a brain scan, which is more readily available than a brain MRI in our community, as part of their clinical evaluation. This was used to exclude severe brain damages (ex: stroke or brain tumour) as a cause for their mild cognitive impairment. All the scans were interpreted clinically and deemed to be within normal limits including those showing the presence of age-consistent atrophy or age-consistent white matter changes. Controls were recruited from a pool of volunteers living in the community in Montreal. They underwent the same clinical and neuropsychological evaluation and were only included in the study if they performed within norms on cognitive tests (scores that did not reach the cutoff of 1.5 SD below normative values). In both groups, persons having had a general anaesthesia in the last 6 months, history of neurological diseases or events (ex: stroke, Parkinson's disease, epilepsy, brain anoxia), psychiatric disorder (schizophrenia, major depression, alcoholism) or traumatic brain injury were excluded from this study. Presence of other chronic diseases was not a reason for exclusion. All participants were francophone persons living in the Montreal area and most of them were of Western European descent, primarily French. The group was thus ethnically homogeneous.

When subsequently following our patients, we found that 57.1% of those with more than one vascular risk factor showed a significant cognitive decline or converted to

dementia whereas 37.0% MCI with zero or one risk factor or disease showed a significant cognitive decline or converted to dementia. This difference did not reach significance ($\chi^2 = 0,17$).

Cognitive assessment

All participants were tested on a range of cognitive tests. Performances on these tests were used to derive four cognitive composite scores: (1) executive functions, (2) processing speed, (3) episodic memory and (4) general cognitive functioning. Composite scores were used to minimize the likelihood of Type 1 error arising from multiple comparisons and to reduce inter-test noise. First, the control group was separated by median split to obtain a group of younger-age controls (age ≤ 70) and older-age controls (age > 70). This ensured that composite scores of MCI participants were derived relative to a group of age-appropriate controls. For each participant a composite score was then determined by averaging his/her Z-score measures that targeted each cognitive domain (see below). Z-scores were calculated individually by subtracting the mean of the age-matched reference group from the raw score obtained by the participant, and by dividing this difference by the standard deviation of the age-matched reference group.

The composite score for executive functions was obtained by averaging Z-scores on the time taken in the interference condition of the Victoria Stroop paradigm^[23] and the Z-scores on the interference condition of an adapted version of the Brown-Peterson Procedure task^[24]. In the Stroop task, color names are printed in an incongruent ink color (ex: the word “green” is printed in yellow ink) and participants have to report the color of the ink as fast as possible. The Brown-Peterson procedure requires participants to

maintain short series of letters over varied delays (0, 10, 20 or 30 seconds) while completing an interfering counting task. In the present analysis, the Stroop task's score was reversed because higher scores represent poorer performance which is not the case in the Brown-Peterson Procedure task.

The composite score for processing speed was obtained by averaging Z-scores on the time taken in the reading and in the naming condition of the Stroop task. These conditions were selected to reflect processing speed because they are simple speed tasks and as such are likely to be independent of executive functions, contrary to the more complex speed tasks (ex: Digit Symbol) that were used in other reports.

The composite score for episodic memory was obtained by averaging trace decay score from the RL/RI word recall task^[25] and trace decay score from the BEM story recall task^[26]. Because some types of memory processes are caused by executive impairments, we selected memory scores that reflected consolidation, a process less dependent on executive functions, and strongly impaired in Alzheimer's disease^[27]. The RL/RI word recall task is an episodic memory task that measures free and cued recall while controlling for the encoding of information. In the BEM story recall task participants are asked to recall a short story. Trace decay scores were obtained by subtracting delayed free recall from immediate free recall and then dividing the difference by immediate free recall in both tasks ($[\text{Immediate-Delay}] / \text{Immediate}$).

The general cognitive functioning composite score was obtained by averaging Z-scores on the Mini Mental Status Examination (MMSE)^[28] and Z-scores on the Mattis

Dementia Rating Scale (MDRS)^[29], two measures of cognitive status widely used to screen for dementia.

Participants with MCI were classified as multiple domain MCI (n=17) if they had an executive and/or a processing speed composite score that was less than -1.5 (that is they performed at least 1.5 standard deviations below the reference control group) in addition to their clinical memory deficit. They were classified as single domain MCI (n=51) if they performed within normal limit (above the -1.5 cutoff) on both of these composite scores and thus only showed clinical memory deficit.

Index of vascular burden

Vascular burden was measured by recording risk factors (hypertension, hypotension, dyslipidemia and diabetes mellitus) and diseases (carotid stenosis, history of coronary artery disease, transient cerebral ischemia and cardiac arrhythmia) clinically reported or recorded in the individual charts of patients by their treating physician. Those vascular risk factors and diseases were selected from the vascular risk factor index^[30] as a function of their high prevalence in healthy older adults, and ease for reporting and analysis. This resulted in some of the lifestyle risk factors to be excluded. For example, smoking which is a well recognised vascular risk factor was not considered because quantity and duration are often not mentioned in the patients' charts. Selected factors were then added up in each patient to obtain a vascular burden index. This strategy was taken based on Song and collaborators^[30] that posits that the number of vascular risk factors determines the rate of vascular cognitive impairment and death irrespective of their nature. The presence of vascular risk factors and diseases was assessed as patients

were enrolled in the study by relying on information in clinical records, information provided by participants during the medical interview and information provided by proxies. This information was available for all participants included in the study.

Statistical Analysis

T-tests were used to determine if aMCI and controls differed on sociodemographic characteristics and on the index of vascular burden. Kendall's correlations computed between the index of vascular burden and the four cognitive composite scores were used to assess if vascular burden was associated with cognitive performances. Nonparametric correlations were performed because the distribution of the vascular burden was not normal and because the distributions of the cognitive composite scores were characterized by a large number of tied ranks^[31]. Moreover, a one-way ANOVA was conducted that included the between-subjects factor vascular burden [three levels: zero vascular risk factor or disease (n=34), one vascular risk factor or one disease (n=20) and more than one vascular risk factor or disease (n=14)] to assess if the combined effect of several vascular risk factors and diseases amplified the cognitive deficit associated to vascular burden in aMCI. To avoid multiple comparisons, this analysis was done only on the variables that were significantly correlated with vascular burden. Mean comparisons were then performed with Bonferroni Post-hoc tests with a 95% confident level. Finally, a chi square analysis was used to determine if aMCI persons with a high vascular burden were more frequent in the category of multiple-domain amnesic MCI than in the category of single-domain amnesic MCI.

Results

Sociodemographic data

The control group was comparable to the aMCI group for age, $t(147) = -0.16$, $p = .87$, two-tailed, and education $t(143) = -0.77$, $p = .44$, two-tailed. The control group had a mean age of 70.40 years ($SD = 9.55$) and a mean number of years of education of 14.01 ($SD = 3.41$). The aMCI group had a mean age of 70.65 years ($SD = 8.66$) and a mean number of years of education of 14.51 years ($SD = 4.44$). We also assess if groups differed on sex using a chi square test. The control group had significantly more women (58 women, 19 male) than the aMCI group (39 women, 29 male), $\chi^2(2) = 5.27$, $p < .05$.

Index of vascular burden

There was no Group difference on the vascular burden score, ($t(147) = -0.30$, $p = .77$, two-tailed) the aMCI group had a mean score of 0.85 ($SD = 1.02$) and the control group had a mean score of 0.90 ($SD = 1.01$).

Correlation analysis between cognitive composite scores and vascular burden

Table 2 shows the results of the correlational analyses between the index of vascular burden and the four cognitive domains. There was a significant negative correlation in aMCI between the vascular burden and the executive composite score, $\tau = -0.23$, $p < .05$, two-tailed. The correlation indicates that larger burden indices were associated with lower scores on executive function in aMCI. There was no other significant correlation in aMCI. There was no significant correlation in the control group. These results were not changed when separating groups as a function of age or education. Data is thus presented here for the entire group.

Additive effect of multiple vascular risk factors and diseases on executive function in aMCI

Table 3 shows the performance of executive score of aMCI as a function of vascular burden considered as a categorical variable (aMCI with zero vascular risk factor or disease, aMCI with one vascular risk factor or disease and aMCI with more than one vascular risk factor or disease). The ANOVA indicated a main vascular burden effect, $F(2,68) = 5,89$, $p < .01$. Post-hoc analyses indicated that there was no significant difference on executive composite scores among aMCI with zero vascular risk factor or disease and those with one vascular risk factor or disease, $p = 1$. However, aMCI with more than one vascular risk factor or disease demonstrated poorer executive composite score than those with either zero, $p < .01$ or one vascular risk factor or disease, $p < .05$. These results were not changed when separating groups as a function of age or education. Data is thus presented here for the entire group.

MCI subtype as a function of vascular burden

Table 4 shows a difference in the distribution of the classification of aMCI as a function of the load of their vascular burden, $\chi^2(2) = 10.89$, $p < .01$. aMCI with a high vascular burden were more frequently classified as multiple-domain aMCI whereas those with no vascular burden were more frequently classified as single-domain aMCI.

Discussion

The aim of this study was to investigate the impact of vascular burden on cognitive heterogeneity in aMCI. We first sought to determine whether vascular burden impairs the same cognitive domains in aMCI as in healthy older adults or whether it amplifies the memory deficits that are characteristic of aMCI. Our results indicate that vascular burden is related to executive dysfunctions in aMCI similar to what has been repeatedly reported in healthy older adults^[9,10,11,12]. In this study, vascular burden was not associated with processing speed, episodic memory or overall cognitive functioning. The lack of relationship between processing speed and vascular burden is different from what has been reported by some studies in healthy older adults^[2,13,14]. Inconsistencies between studies finding a relation and those failing to find one might arise from the nature of the tasks used to measure processing speed. Indeed, results similar to ours were observed when using simple psychomotor speed tasks^[14]. In contrast, studies reporting a relation between speed and vascular burden have typically used complex cognitive speed tasks (ex: Digit Symbol). Thus, vascular burden may be associated with impairment in complex speed tasks that are highly demanding for the frontal lobe (ex: the Digit Symbol test), but not with simpler speed tasks^[32].

We also sought to determine the relationship between the number of vascular risk factors and diseases and cognitive deficits. The results of this study suggest that multiple vascular risk factors and diseases increase the amount of executive impairment in a nonlinear fashion. This is consistent with a threshold effect that has been postulated for cognitive impairment arising from vascular injury to the brain^[33]. This is also consistent with recent data linking hypertension and executive deficits in MCI^[34]. Moreover, this is

in line with the notion of frailty whereby it is the cumulative effect of deficits (ex: vascular diseases) that has a more profound effect on the vulnerability of a person to morbidity and mortality^[35,36]. These findings underscore the importance of optimally managing multiple vascular risk factors and diseases.

The last goal of this study was to assess whether vascular burden plays a significant role in the clinical classification of aMCI. In the present study, persons with aMCI with a high vascular burden were more frequently of the multiple-domain subtype whereas persons with no vascular burden were more frequently of the single-domain subtype. This important finding supports a role for the vascular burden on the cognitive heterogeneity of aMCI. Subjects with aMCI and a heavy vascular burden tend to have more extensive cognitive deficits. Individuals with more extensive cognitive deficits might be at higher risk for functional impairment or conversion to overt dementia on follow-up^[37], and this needs to be taken into consideration in their management.

The presence of an association between vascular burden in aMCI and their pattern of cognitive deficits has a number of implications. First, aMCI is a heterogeneous entity at the cognitive level. Indeed, whereas a significant proportion of persons with aMCI have isolated memory deficit (or single-domain amnesic MCI), a large portion have deficits in other cognitive domains, mostly executive, in addition to memory deficits (or multiple-domain amnesic MCI). In a recent review that focuses on the relationship between vascular risk factors and MCI, Panza and collaborators^[38] proposed that vascular risk factors may play an important role in the cognitive heterogeneity of MCI. Our findings indicate that vascular risk factors and diseases contribute to amnesic multiple-

domain MCI by impairing executive function in those with memory deficits. In addition, findings from this study suggest that vascular burden affects cognition in a pattern that is slightly different from what is expected in Alzheimer's disease. Instead of increasing memory deficits that are characteristic of early Alzheimer's disease, vascular burden impairs executive functions which are more typically associated with subcortical vascular dementia^[39-40]. Thus, rather than impairing the medio-temporal brain network, involved in episodic memory and associated with early brain changes in Alzheimer's disease, vascular burden seems to impair the frontal-subcortical network, which is thought to underlie the cognitive deficits in subcortical vascular dementia^[41]. This may underscore the fact that aMCI may be a precursor to a number of different disorders including Alzheimer's disease and vascular dementia. However, executive deficits have been reported in early Alzheimer's disease^[42,43] and it is also possible that vascular burden precipitates the expression of those deficits that would otherwise occur later in the evolution of the disease. Hence by increasing the level of pathological brain damage, vascular burden may reduce the brain reserve and thus increase and/or accelerate the expression of executive impairment in early Alzheimer's disease. Further research will be needed to assess the prognosis and progression of aMCI with a heavy vascular burden.

Finally, those results further emphasize the importance of treating vascular risk factors and diseases in MCI and AD when possible^[44,45,46]. They suggest that by controlling for vascular risk factors and diseases, it might be possible to prevent or attenuate the executive deficit among aMCI.

Limitations

There were fewer participants that had multiple vascular risk factors and diseases than participants that had zero or one vascular risk factor or disease. This is probably due to a recruitment bias as most of our patients were recruited from memory clinics. Of note is the fact that there were no clear outliers in this group. Nevertheless, this study needs to be replicated by using recruitment strategies that promote the inclusion of a larger number of participants that have multiple vascular risk factors and diseases. The absence of systematic brain imaging and reliance on non-optimal brain imaging assessment (ex: CT Scan rather than MRI) is another limitation, but the goal of this study was to focus on vascular risk factors and diseases as clinically measured and not on brain imaging. Furthermore, clinical brain imaging was available in most participants to exclude those with major brain diseases including stroke. It is believed that simple clinical assessment used in this study has a better potential of widespread use than sophisticated imaging techniques. Another potential limitation is our use of a binary assessment of the vascular risk factors and diseases (i.e. presence/absence) rather than using a continuous scale (e.g. blood pressure, blood glucose level). Of note however, the use of a continuous scale is not necessarily amenable to all of the factors assessed here and it is unclear whether a one unit change is equivalent across those measures. Our study doesn't allow assessing the relative contribution of different risk factors because most of them were insufficiently represented to allow such a fine grain analysis though it might be interesting for future studies to assess whether different factors have different impact on cognition. Finally, this study needs to be replicated with larger sample size and when possible, in a community based sample in order to generalise our findings to the overall population. Note however that the advantage of our design is that the population is representative of

the clinical population consulting physicians for memory complaints. In addition, relying on a relatively smaller sample size facilitated the use of a fairly extensive neuropsychological battery.

Table 1: *Clinical and neuropsychological scores in controls and MCI participants (S.D. in parentheses)*

Measures	Controls (n=77)	MCI (n=68)
Age	70.40 (9.55)	70.65 (8.66)
Sex	58 female, 19 male	39 female, 29 male
Education	14.01 (3.41)	14.51 (4.44)
MMSE (/30)	28.99 (0.95)	27.53 (2.20)**
MDRS (/144)	140.56 (3.05)	135.62 (6.57)**
Rey Figure copy (score)	32.72 (3.39)	30.28 (3.78)**
BEM immediate recall (/12)	9.03(1.81)	6.63 (2.28)**
BEM delayed recall (/12)	8.68 (1.78)	5.9 (2.67)**
RL/RI-16 free recall trial (/16)	11.90 (2.07)	9.19 (3.52)**
RL/RI-16 delayed free recall (/16)	12.40 (2.18)	9.81(3.66)**
Stroop color reading (time)	18.18 (5.49)	20.24 (6.27)*
Stroop color naming (time)	13.54 (3.75)	14.97 (3.76)*
Stroop color interference(time)	29.84 (9.63)	34.63 (13.55)*
Brown-Petereson interference	31.06 (4.55)	25.47 (6.96)**

Note. T-tests significant at * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Table 2: *Non parametric correlations between the index of vascular burden and the four cognitive composite scores in aMCI and controls.*

	Executive functions	Processing speed	Episodic memory	General cognitive functioning
aMCI	-0.24*	0.15	0.11	-0.12
Controls	-0.05	-0.03	-0.02	-0.08

Note. * $p < 0.05$

Table 3: Mean executive composite score in aMCI with no vascular factor, aMCI with one vascular factor and aMCI with more than one vascular factor.

	Number of vascular factors		
	0	1	>1
Executive function	-0.51	-0.86	-1.72** ¹ * ²
Composite score			

Note. ** different from the group with no vascular factor at $p < 0.01$

* different from the group with one vascular factor at $p < 0.05$

Table 4: *Classification of aMCI as a function of their vascular burden.*

	Number of vascular factors		
	0	1	>1
Single domain	30 (58.8%)	15 (29.4%)	6 (11.8%)
Multiple domain	4 (23.5%)	5 (29.4%)	8 (47.1%)

Note. Pearson χ^2 is significant at $p < 0.01$

Acknowledgements

Conflict of Interest: The authors have no financial or any other kind of personal conflict with this manuscript.

Author Contributions: SB and SG developed and designed the project and obtained funding. All authors took part in preparation of the manuscript and provided critical intellectual interpretation and manuscript revision. All authors read and approved the final manuscript. We also would like to thank Émilie Lepage for testing the participants and Francine Giroux for statistical assistance.

Sponsor's Role: This study was supported by VRQ-CONVOV and CIHR grants to Sylvie Belleville and Serge Gauthier, a FRSQ “chercheur national” to Sylvie Belleville, a REPAR-FRSQ and a CIHR doctoral scholarship to Sylvia Villeneuve.

References

1. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA*. 1997;277:813-817.
2. Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al; Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56:42-48.
3. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al; Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004;63:1882-1891.
4. Meyer JS, Rauch G, Rauch R A, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*. 2000;21:161-169.
6. Klages JD, Fisk JD, Rockwood K. APOE genotype, vascular risk factors, memory test performance and the five-year risk of vascular cognitive impairment or Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20:292-297.
7. Lindsay J, Hébert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke*. 1997;28:526-530.
8. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*. 2002;58:1175-1181.
9. Kuo HK, Jones RN, Milberg WP, et al; Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physical functions in older adults: a longitudinal analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1154-1161.
10. Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gagnon M, Milberg W, Lipsitz LA. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:1191-1194.
11. Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58:1308-1315.
12. Vicario A, Martinez CD, Baretto D, Diaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *J Clin Hypertens*. 2005;7:598-604.
13. Aleman A, Muller M, Haan HHF, Van der Schouw YT. Vascular risk factors and cognitive function in a sample of independently living men. *Neurobiol Aging*. 2005;26:485-490.

14. Van Boxtel MPJ, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx FPW, Jolles J. Can the blood pressure predict cognitive task performance in a healthy population sample? *J Hypertens*. 1997;15:1069-1076.
15. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia*. 2000;15:93-101.
16. Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer, CC. et al.; Differential Cortical Atrophy in Subgroups of Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol*. 2005;62:1393-1397.
17. Belleville S, Chertkow H, Gauthier S. Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2007;21:458-469.
18. Carmelli D, Swan GE, Reed T, et al; Midlife cardiovascular risk factors, ApoE, and cognitive decline in elderly male twins. *Neurology*.1998;50:1580-1585.
19. Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, et al; Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing*. 2004;33:355-61.
20. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke*. 1996;27:2230-2235.
21. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*. 2005;62:1160-1163.
22. Desrosiers J, Bravo G, Hebert R, Dubuc N. Reliability of the revised functional autonomy measurement system (SMAF) for epidemiological research. *Age Ageing*. 1995; 24, 402-406.
23. Regard M. *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study*: University of Victoria, Canada; 1981.
24. Belleville S, Peretz I, Malenfant D. Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*. 1996;34:195-207.
25. Van der Linden M, Adam S, Agniel, et al; *L'évaluation de troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec étalonnage)*. Marseille: Solal; 2004.
26. Signoret JL. *Batterie d'efficience mnésique BEM 144*. Paris: Elsevier. 1991.
27. Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, et al. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999;13:38-46.

28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12:189-198.
29. Mattis S. *Mental Status Examination for Organic Mental Syndrome in the Elderly Patient.* New York, NY: Grune & Stratton; 1976.
30. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Index variables for studying outcomes in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology.* 2005;25:196-204.
31. Field A P. *Discovering statistics using SPSS.* London ; Thousand Oaks, SAGE. 2005.
32. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment.* 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
33. Boone KB, Miller BL, Lesser IM, et al; Neuropsychological correlates of white-matter lesions in healthy elderly subjects. A threshold effect. *Arch Neurol.* 1992;49:549-554.
34. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2007;64:1734-1740.
35. Rockwood K, Abeysundera MJ, Mitnitski A. How should we grade frailty in nursing home patients? *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8:595-603.
36. Rockwood K, Mitnitski AB. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:722-727.
37. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol.* 2001;58:411-416.
38. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al; Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging.* 2006;27:933-940.
39. Cannata AP, Alberoni M, Franceschi M, Mariani C. Frontal impairment in subcortical ischemic vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;13:101-111.
40. Traykov L, Baudic S, Thibaudet MC, Rigaud AS, Smagghe A, Boller F. Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14:26-32.
41. Tullberg M., Fleycher, E., DeCarli, C. et al; White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology.* 2004;63: 246-253.

42. Belleville S, Rouleau N, Van der Linden M & Collette F. Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*. 2003;17:69-81.
 43. Perry RJ & Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*. 1999;122:383-404.
 44. Bock B, Black S, Frank C. Management of dementia with a cerebrovascular component. *Alzheimer's & Dementia*. 2007;3:398-403.
 45. Massoud F. Alzheimer Disease. *Can Fam Physician*. 2007;53(1):50-54.
- Johnson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008;178:548-556.

CHAPITRE 6

Article n° 5

The nature of episodic memory deficits in MCI with and without vascular burden

Sylvia Villeneuve, Fadi Massoud, Christian Bocti, Serge Gauthier
& Sylvie Belleville

Neuropsychologia, 2011; 49: 3027-3035.

Abstract

This study measured episodic memory deficits in individuals with mild cognitive impairment (MCI) as a function of their vascular burden. Vascular burden was determined clinically by computing the number of vascular risk factors and diseases and neuroradiologically by assessing the presence and severity of white matter lesions (WML). Strategic memory processes were measured with free recall and temporal context memory tasks requiring self-initiated retrieval. Non strategic memory retrieval processes were appraised with a five-choice recognition procedure. Results showed that MCI participants with high vascular burden, displayed impairment of strategic memory processes, whereas MCI participants with no vascular burden showed impairment of both strategic and nonstrategic memory processes. A similar pattern was found whether vascular burden was measured using a clinical index of vascular risk profile or whether it was measured neuroradiologically by assessing the extent and severity of subcortical white matter lesions (WML). However, the effect of WML on memory differed as function of level education, used here as a proxy for cognitive reserve. Among MCI, those combining higher education and no WML were the least memory-impaired. The study also examined memory as a function of whether patients later progress or not to dementia after a three-year follow-up. When examining progressors performances, strategic and non strategic processes were both impaired in progressors with no concomitant vascular conditions whereas progressors with a high vascular burden showed less impaired nonstrategic than strategic processes. Overall, results indicate that the presence of vascular burden in MCI is associated with selective impairment of strategic memory processes. **Keywords:** Mild cognitive impairment; episodic memory; vascular burden; vascular risk factors; white matter lesions, cognitive reserve, cognition.

1. Introduction

The concept of mild cognitive impairment in older adults has been proposed as promising for identifying persons in an early phase of Alzheimer's disease (AD). However, it is increasingly recognized that mild cognitive impairment (MCI) is a clinically heterogeneous syndrome that may include a range of slowly evolving age-related diseases (Gauthier et al., 2006; Petersen & Morris, 2005). Notably, recent evidence suggests that 60% of persons with MCI (herein referred to as MCIs) eventually progress to Alzheimer's disease (AD), whereas more than 30% of MCIs progress to vascular dementia, especially subcortical vascular dementia (SVD) (Solfrizzi et al., 2004). Furthermore, the presence of vascular burden is a predictor for progression to subcortical vascular dementia (Bombois et al., 2008; Nordlund et al., 2010). Those finding may account for some of the cognitive heterogeneity frequently reported in MCI (He et al., 2009). It is of importance to better understand the nature and source of this heterogeneity as it will help identify valid and reliable diagnosis criteria for diseases that lead to dementia before the threshold for dementia is crossed. Vascular health is an important potential source to account for heterogeneity, and memory is one component on which this heterogeneity is likely to have a substantial effect, as different types of dementia are characterized by different forms of memory deficits. Hence, the goal of this study was to assess whether the pattern of memory impairment in MCI with vascular burden can be differentiated from that found in MCI without vascular burden, and whether this pattern is coherent with what has been reported in SVD.

There is evidence that the pathology associated with SVD impairs the dorsolateral prefrontal-subcortical network (Cummings, 1994; McPherson & Cummings, 1996; Tullberg et al., 2004). As a result, SVD is characterized in the memory domain by difficulties in strategic learning and the retrieval of information (Cummings, 1994). Thus, patients with SVD typically show difficulties in free recall tasks—a condition that necessitates self-guided strategic retrieval—but have relatively preserved recognition; these findings are convergent whether defining SVD with clinical-radiological (Tierney et al., 2001) or neuropathological analyses (Reed et al., 2007). By contrast, the medial temporal lesions that characterize AD cause a more pervasive amnesic syndrome in which both strategic and nonstrategic memory processes are impaired. This condition results in reduced recall and recognition (Deweer et al., 1995) and impaired contextual memory (Multhaup & Balota, 1997). Thus, comparing free recall with recognition has been suggested as a means of distinguishing AD from SVD (Lafosse, Reed, Mungas, Sterling, & Wahbeh, 1997; Tierney et al., 2001). As free recall requires strategic retrieval, patients with SVD show deficits on this task comparable to what is found in AD. However, because recognition does not require strategic retrieval, it is impaired only in AD.

A similar contrastive pattern is expected in individuals in a prodromal form of SVD (or vascular MCI). These persons should experience impairment of strategic memory processes, measured here with free recall and contextual memory, but not of nonstrategic memory processes, measured here with recognition. Few studies have investigated the memory functions in vascular MCI and an even smaller number have contrasted strategic and nonstrategic tasks. As expected, studies that assessed strategic processes using free recall of word lists (Nordlund et al., 2007) or stories (Galluzzi,

Sheu, Zanetti, & Frisoni, 2005), tasks of associative memory (Nordahl et al., 2005), or composite measures of trace decay (Villeneuve et al., 2009) reported impairment in vascular MCIs, and the impairment was of a similar magnitude as that found in nonvascular MCIs. One study that compared strategic and nonstrategic tasks (Nordlund and collaborators, 2007) observed a slower learning rate in vascular MCIs than in those without vascular burden; but the authors also report the unexpected finding that MCIs with vascular burden actually showed impaired nonstrategic retrieval in a recognition task.

Among those studies, there was no consistency in the manner to define vascular MCI. Whereas some studies relied on a definition of MCI based on the vascular risk profile in which vascular load is estimated by computing the number of vascular risk factors and diseases, other studies used neuroradiological criteria to distinguish vascular from non vascular MCI. Differences in ways to define vascular burden may explain part of the inconsistencies in the cognitive result reported by those studies. While it is generally accepted that the vascular risk profile is associated with the burden of WML (Jeerakathil et al. 2004), some studies have shown that this is not the case for all types of WML (Fazekas, Schmidt & Scheltens, 1998), and it is unknown if vascular risk factors and WML impair memory processes in the same manner. In turn, some authors proposed that WML affect brain function through impairment of brain plasticity, which results in a diminution of compensatory mechanisms while performing a cognitive task (Galluzzi, Lanni, Pantoni, Filippi & Frisoni, 2008). Within a somewhat related perspective, Dufouil, Alperovich and Tzouri (2003) reported that education, a typical proxy for brain reserve, modulated the impact of WML on cognition (Dufouil, Alperovich & Tzouri, 2003). Severe WMLs were associated with

lower cognition in low educated persons, but there was no association in persons with high education. Those results stress the importance of assessing if vascular risk factor and WML impair memory performance in a similar manner and whether the impact of vascular burden on memory depends on reserve factors such as education.

In sum, there are good reasons to expect vascular burden to have an impact on memory impairment. There is also some indication that cognitive reserve may modulate the relation between vascular burden and memory deficit in MCI. Thus, the main goal of this study was to assess if MCIs with vascular burden have a more severe episodic memory impairment than those without vascular burden, or if they suffer from a qualitatively different pattern of deficit that would impair only or mostly strategic memory processes, leaving nonstrategic processes relatively intact. We measured vascular risk profile as well as the WML load using a magnetic resonance imaging (MRI) scan to assess whether they provided a similar outcome as suggested by Appelman, van der Graaf, Vincken, Mali & Geerlings, 2010. Because cognitive reserve may modulate the relationship between vascular burden and cognition in MCI, we also assessed the impact of education on this relationship. Finally, all MCIs were followed longitudinally to assess whether the effect of vascular burden on memory characterized in the same manner those progressing to dementia and those remaining stable. Through this comparison, the effect of vascular burden should distinguish whether affected individuals are engaged or not in a dementing process.

2. Method

2.1. Participants

This study included a total of 72 participants: 44 who met criteria for MCI and 28 healthy older adults. All participants underwent an extensive clinical, neuropsychological, and neurological evaluation. The clinical assessment included the Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) and the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS, Mattis, 1976). We also used the nonvascular items of a modified version of the Charlson scale as a measure of health independent of vascular burden (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987) and the Functional Autonomy Measurement System (SMAF, Desrosiers, Bravo, Hebert, & Dubuc, 1995) to measure functional autonomy. The neuropsychological evaluation included measures of memory (Text Memory of the BEM-144, Signoret, 1991; RL/RI word recall task, Van der Linden et al., 2004; Immediate and delayed recall of the Rey Figure, Rey, 1959), executive functions (Stroop-Victoria Modification, Regard, 1981; Code subtest of the WAIS-III, Wechsler, 1997), praxia (Rey Figure copy, Rey, 1959), language (Boston Naming Test, Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983), and visual perception (Benton judgment of line orientation test, Benton, Hamsher, Varney, & Spreen, 1983).

Participants with MCI met the following criteria: (a) subjective complaint, preferably corroborated by an informant; (b) performance 1.5 standard deviations (SD) below the mean adjusted for age and education on at least one cognitive domain based on the neuropsychological assessment described above; (c) essentially preserved activities of daily living as measured with the SMAF and by means of a clinical interview with patients and proxies; and (d) no dementia (Petersen & Morris, 2005). The study included amnesic and nonamnesic single and multiple domain MCIs. Both

amnesic and nonamnesic MCIs were included because we were interested in the prodrome of vascular dementia and did not want to exclude those whose memory deficit would be less severe on classical neuropsychological tests of memory. Exclusion criteria for all participants included dementia, history of temporal lobe epilepsy or other neurological disorders such as Parkinson's disease, alcoholism, major psychiatric disease, presence of a stroke or large vessel disease on the MRI images or CT- scan, history of stroke, traumatic brain injury, and general anesthesia in the past six months. All participants were francophone and had normal or corrected hearing and vision. All participants gave written informed consent and the Institutional Research Ethics Committee approved the project.

2.2. Vascular burden

2.2.1. Computation of the vascular risk profile

The vascular risk profile was assessed using an index that computed the number of vascular risk factors on a seven-point scale (hypertension, hypotension, dyslipidemia and diabetes mellitus, carotid stenosis, history of coronary artery disease, transient cerebral ischemia, and cardiac arrhythmia) (Villeneuve et al., 2009). This information was available for all participants included in the study and was assessed by relying on information in clinical records and on the medical interview with participants and proxies.

2.2.2. Computation and localization of white matter changes

A subgroup of participants (MCI, $n = 43$; CA, $n = 19$) underwent a structural T2-weighted MRI examination with fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) to assess the presence of white matter lesions (WML). The structural MRI examination was performed at the *Unité de neuroimagerie fonctionnelle* of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal* on a 3.0T Siemens TRIO. White matter lesions were assessed by an independent experienced neuroradiologist and were quantified using the rating scale for age-related white matter changes (ARWMC) criteria proposed by Wahlund et al. (2001), a four-point scale (0: no lesion, 1: focal lesions, 2: beginning confluence of lesions, 4: diffuse involvement of entire region) rated on four brain areas (frontal, parieto-occipital, temporal, infratentorial/cerebellum and basal ganglia).

WML were predominant in the frontal (37% of MCIs) and the parieto-occipital (49% of MCIs) lobes. WML in the temporal, the infratentorial/cerebellum and the basal ganglia regions were infrequent and were generally not confluent. Correlations between WMLs in frontal and parieto-occipital regions were all significant (all at $p < .001$) and both correlated with total WMLs (both at $p < .001$). Because of these high correlations and because localization did not impact our cognitive results, total WML scores were used in the analyses.

2.2.3. Subclassification of MCI as a function of vascular burden

The MCI group was first divided as a function of their vascular risk profile. Participants with MCI were considered to have a high vascular risk profile (MCI-Vas) if they had two or more vascular risk factors ($n = 23$) and were considered to have a low vascular risk profile (MCI-NoVas) if they had less than 2 vascular risk factors

($n = 21$). This particular threshold was selected because it is the combined effect of risk factors that have been shown to impair cognition (Posner et al., 2002) and because our previous work with a larger cohort indicated that this threshold best distinguished those with and without executive deficits (Villeneuve et al., 2009). In addition, using categorical grouping allows the comparison of memory conditions using analyses of variance (ANOVAs), which is the method of choice in a design that manipulates testing conditions, as is the case here.

Of the MCI-Vas, 22 participants showed either isolated memory impairment (5 single domain amnesic MCI) or memory impairment plus impairment in another cognitive domain (17 multiple domain amnesic MCI) and 1 participant had no memory impairment (1 single domain non-amnesic MCI). Of the MCI-NoVas, 20 participants had memory impairment (5 single domain amnesic MCI, 15 multiple domain amnesic MCI) and 1 participant had no memory impairment (1 single domain non-amnesic MCI). None of our results were modified when the two participants with non-amnesic MCI were excluded from analyses.

As a second step, the MCI group was divided as a function of the presence (MCI-WML; $n = 21$) or absence (MCI-NoWML; $n = 22$) of significant WML, independently of the previous vascular risk profile score. Significant WML was defined as the presence of confluence on the MRI. This criterion was based on data suggesting that the presence of confluence is associated with cognitive deficits and progressive vascular neuropathology (Schmidt, Petrovic, Ropele, Enzinger, & Fazekas, 2007).

Among the 21 MCI-WML participants, 19 displayed memory impairment (2 single domain amnesic; 17 multiple domain amnesic) and 2 had impairment in a single nonmemory domain (single domain nonamnesic MCI). Among the 22 MCI-

NoWML, 8 were single domain amnesic MCIs and 14 were multiple domain amnesic MCIs.

The two vascular indicators were consistent in 26 MCIs (60.5%; 13 positive and 13 negative). Nine MCIs had a vascular risk profile clinically significant without significant WML and eight had significant WML without a significant vascular risk profile.

2.3. Cognitive reserve

Years of education were used as a proxy for cognitive reserve. In this study, participants below the median (median=13 years of education) were considered to have a low cognitive reserve and participants above the median were considered to have a high cognitive reserve.

2.4. Examination of progressors

Following the present experiment, participants with MCI underwent yearly clinical assessments over a three-year period. Therefore, for 41 MCIs, it was possible to determine whether they later progressed to dementia (progressor) or remained stable (stable). Progression to dementia was determined on the basis of patients meeting DSM-IV criteria for dementia (American Psychiatric Association, 1994) following a clinical assessment by an experienced neurologist or geriatrician blind to the experimental memory measures used in this experiment. We did not analyze progression as a function of type of dementia because it was not available in all patients and because, where it was available, its etiology was not entirely independent of the vascular burden measures used to classify participants in this paper.

2.4. Memory tasks

2.4.1. Free recall and recognition task

The free recall/recognition task was taken from the Mémoria computerized battery (Belleville, Chatelois, Fontaine, & Peretz, 2002; Chatelois et al., 1986). It can be used to compare strategic retrieval, reflected by free recall, with nonstrategic retrieval, measured by recognition. The task includes two 16-word study lists. The words included in each list are frequent and imageable substantives. Each list comprises two words taken from eight different natural (animals, fruits, insects, and vegetables) or artificial categories (furniture, tools, vehicles, and garments). Words in the two lists are matched in terms of category membership, typicality, and frequency of occurrence (Baudot, 1992) as well as in terms of number of letters and syllables. Half of the participants were tested with one list and the other half were tested with the other list. In the recognition phase, each target is presented with four foils. The four foils include a phonological distractor (e.g., *lobe*, “lobe” in French, for the target word *robe*, “dress” in French), a semantic distractor (e.g., *chemise*, “shirt” in French), a semantic associate of the phonological distractor (e.g., *oreille*, “ear” in French, for the distractor *lobe*), and a phonological associate of the semantic distractor (e.g., *remise*, “storage room” in French, for the distractor *chemise*). Associated distractors are used to prevent participants from deducing the target by identifying the item similar to the two other items.

During the learning phase, each study word was presented visually on a computer screen at a rate of one item every three seconds. Participants were asked to read the words silently and to memorize them. They were then asked to recall as many

words as possible in the order in which they came to mind. Following free recall, forced-choice recognition was tested. The target word and its four distractors were visually presented on the computer screen. Participants were asked to indicate which of the five words was part of the study list. Administering the test took approximately 15 min.

2.4.2. Temporal contextual memory task

The temporal contextual memory task assessed strategic retrieval. It included two study lists, and each comprised 12 words. The words included in the list were frequent substantives and members of 12 different semantic categories. Words in the lists were matched in terms of category membership (e.g., each list contained the name of a fruit), frequency of occurrence (New, Pallier, Brysbaert, & Ferrand, 2004) and number of letters and syllables.

During the learning phase, each study word from the first list was presented visually on a computer screen at a rate of one item every three seconds. Participants were asked to read the words silently and to memorize them. They were also asked to remember each word as belonging to list A. After the presentation of the first study list, participants were asked to count backwards for 45 s. Then the second study list was presented in exactly the same manner except that participants were asked to remember the words as belonging to list B. After counting backwards for 45 s, recognition of the words from the two study lists was tested with a two-forced-choice procedure. Each target word was presented along with a distractor word. Distractors were matched to targets for frequency and semantic category. For each pair, participants were asked to indicate which of the two words had been studied in the learning phase and in which of

the two lists (List A or List B) they had seen the target word. Study lists and distractor lists were counterbalanced across participants. Memory for temporal context was measured by dividing the number of correct answers for the temporal context by the number of words recognized correctly. Administering the test took approximately 20 min.

2.5. Statistical Analysis

A chi-square test was used to assess gender distribution among groups. Analyses of variance (ANOVAs) were used to assess Group differences on sociodemographic characteristics, clinical measures, index of vascular risk factors, and the ARWMC score.

Mixed ANOVAs were used to assess Group differences on the experimental memory measures. As a first step, we included Cognitive reserve (high; low) in the ANOVA as a between-subject factor to determine if it interacted with vascular burden. When a critical interaction was found, Cognitive reserve was included in the model. If the Cognitive reserve factor had no effect, the data was pooled across reserve levels and the ANOVA was presented without this additional factor. This was done to optimize power and simplify data presentation. In all cases, post hoc comparisons using Bonferroni tests were used to assess the source of significant main effects or interactions in all ANOVAs.

These sets of analyses were first computed with the entire group of participants defining vascular MCI as a function of vascular diseases and risk factors (MCI-Vas) and as a function of the volume of WML (MCI-WML). Since the results were essentially unchanged when restricting the analysis to regional WML (data not shown), we decided to use the total WML volume instead of regional WML volume. This choice was supported by the high correlations between the total WML and the regional WML. Then the

ANOVAs were repeated by taking into account whether MCIs were stable or progressors. Because MCI defined as a function of vascular risk profile showed a clearer memory pattern than when defined as a function of WML in this study, only the former was used to assess the effect of progression.

3. Results

3.1. Memory impairment in MCI as a function of number of vascular diseases and risk factors

3.1.1. Sociodemographic and clinical data

Table 1 presents demographic information and scores on the vascular risk factor index, nonvascular risk factor index, and ARWMC scale in healthy older adults, MCI-Vas and MCI-NoVas. All groups were comparable on demographic characteristics. As expected, MCI-Vas suffered from more vascular diseases than both controls and MCI-NoVas. MCI-Vas also showed more WML than controls, but not more than MCI-NoVas. MCI-Vas also had more nonvascular diseases than MCI-NoVas. Table 2 presents scores on clinical measures. As expected, when compared with healthy older adults, MCI-Vas and MCI-NoVas had impaired general cognitive functioning, episodic memory, and executive functions. Only MCI-Vas showed impaired language. MCI-Vas and MCI-NoVas did not differ on language measures.

3.1.2. Free recall and recognition task

The preliminary analysis indicated no interaction implicating Cognitive reserve and therefore the following is presented without this factor. A mixed ANOVA with Recall mode (two levels: Free-recall; Recognition) as a within-subject factor and Group

(three levels: MCI-Vas, MCI-NoVas and controls) as between-subject factor was used to analyze performances (number of correct responses) on the memory task. The ANOVA indicated a Recall mode X Group interaction, $F(2,68) = 4.54$, $p < .05$, $\eta^2 = 0.12$ (Figure 1). In the *free recall condition*, MCI-Vas and MCI-NoVas participants did not differ from one another, but both groups showed lower scores than healthy older adults ($p < .001$ for both groups). In the *recognition condition*, participants with MCI-NoVas showed lower scores than both MCI-Vas ($p < .05$) and healthy older adults ($p < .001$). Participants with MCI-Vas did not differ from healthy older adults.

3.1.3. Temporal contextual memory task

The preliminary analysis indicated no interaction implicating the Cognitive reserve factor and therefore the following is presented by pooling data across education level. A one-way ANOVA with Group (MCI-Vas, MCI-NoVas, controls) as a between-subject factor was used to compare group performance (number of correct answers divided by the number of words recognized correctly) on the temporal contextual memory task. The ANOVA indicated a main Group effect, $F(2,68) = 8.46$, $p = .01$, $\eta^2 = 0.20$ (Table 5). MCI-Vas and MCI-NoVas participants showed lower temporal context recall than healthy older adults ($p < .01$). Performances of MCI-Vas and MCI-NoVas participants did not differ significantly.

3.2. Memory impairment in MCI as a function of number of WML

3.2.1. Sociodemographic and clinical data

Persons with MCI-WML, MCI-NoWML and healthy older adults were comparable on demographic information, as shown in Table 1. As expected, MCI-WML had more WML than both controls and MCI-NoWML. MCI-WML also had more vascular diseases than controls, but not more than MCI-NoWML. On clinical measures, both MCI-WML and MCI-NoWML had impaired general cognitive functioning, verbal episodic memory and executive functions when compared with healthy older adults. Only MCI-WML showed impaired visual episodic memory, language and praxia. MCI-WML and MCI-NoWML were comparable on all clinical neuropsychological tasks.

3.2.2. Free recall and recognition task

The preliminary analysis indicated an effect of Cognitive reserve and therefore the following includes this factor. The ANOVA included Recall mode (Free recall, Recognition) as a within-subject factor, as well as Group (MCI-WML, MCI-NoWML, controls) and Cognitive Reserve (low, high) as between-subject factors. The ANOVA indicated a Recall mode X Group X Cognitive Reserve interaction, $F(2,64) = 16.23$, $p = .05$, $\eta^2 = 0.09$ (Figure 2). When compared to controls, persons with MCI-WML were impaired in free recall ($p < .01$) and normal in recognition whether low or high in cognitive reserve. In contrast, persons with MCI-NoWML performed worse than controls in all conditions (free recall, $p < .01$; recognition, $p < .05$) when characterized by a low cognitive reserve, but were normal when characterized by a high cognitive reserve.

3.2.3. Temporal contextual memory task

The preliminary analysis indicated no interaction implicating Cognitive reserve and therefore the ANOVA is presented without this factor. A one-way ANOVA with Group (MCI-WML, MCI-NoWML, controls) as a between-subject factor was used to compare group performance on the temporal contextual memory task. The ANOVA indicated a main Group effect, $F(2,67) = 8.11, p = .01, \eta^2 = 0.20$. Both participants with MCI-WML and those with MCI-NoWML showed lower temporal context recall than healthy older adults ($p < .01$). Performances of MCI-WML (55.50 ± 15.35) and MCI-NoWML participants (55.64 ± 9.91) did not differ significantly.

3.3. Follow-up examination of progressors

3.3.1. Sociodemographic and clinical data

Twenty patients (49.0%) with MCI showed progression to dementia after a 3-year follow-up. Of the progressors, 10 were initially in the MCI-Vas group (55.6%), and 10 were initially in the MCI-NoVas group (47.6%). Table 3 and 4 presents demographic and clinical information for the two subgroups of progressors and for the two subgroups of stable MCI. Overall, progressor MCI-Vas showed worse performance than stable MCI-Vas on most measures of cognition, including general cognitive functioning, memory, and language. By contrast, no difference was found between progressor MCI-NoVas and stable MCI-NoVas on clinical tasks. When compared with healthy controls, stable MCI-Vas showed impaired executive functioning, whereas stable MCI-NoVas showed impaired memory.

3.3.2. Free recall and recognition task

On the free recall/recognition task, the ANOVA indicated a Recall mode X Group interaction, $F(4,63) = 4.79$, $p < .01$, $\eta^2 = 0.23$ (Figure 3). In the *free recall condition*, both groups of progressor MCIs had lower scores than healthy older adults ($p < .001$ for both groups) and did not differ from one another. In addition, the two groups of progressor MCIs had lower recall than their corresponding groups of stable MCIs ($p < .001$ and $p < .05$ for MCI-Vas and MCI-NoVas, respectively). By contrast, the two groups of stable MCIs were comparable to controls on free recall. The pattern of results was slightly different in the *recognition condition*. As for free recall, the two groups of stable MCIs were comparable to controls, and the two groups of progressors showed a lower recognition level than healthy older adults ($p < .001$ for both groups) and a lower recognition level than their corresponding groups of stable MCIs ($p < .01$ and $p < .001$ for MCI-Vas and MCI-NoVas, respectively). However, progressor MCI-Vas showed better recognition than progressor MCI-NoVas ($p < .01$).

3.3.3. Temporal contextual memory task

The ANOVA computed on the temporal contextual memory task indicated a main Group effect, $F(4,63) = 5.26$, $p = .001$, $\eta^2 = 0.25$ (Table 5). In this task, all groups of MCI showed impaired performance relative to controls ($p < .05$ for progressor and stable MCI-Vas, $p < .001$ for progressor MCI-NoVas) except for stable MCI-NoVas in which no difference was found from controls.

4. Discussion

The goal of this study was to assess memory processes in persons with MCI and to examine the effect of concomitant vascular burden and cognitive reserve as a source of cognitive heterogeneity. More precisely, our goal was to investigate whether the concomitant vascular burden in MCI is characterized by impaired strategic and preserved nonstrategic memory processes. Therefore, we relied on tasks that reflect either strategic (free recall and temporal contextual memory) or nonstrategic (recognition) memory processes. Results were consistent with our hypothesis. Persons with “pure” MCI, that is, those who do not exhibit concomitant vascular burden, showed impairment of both strategic and nonstrategic memory processes, a memory profile coherent with hippocampal and perirhinal/entorhinal dysfunctions (Wolk et al., 2010) and characteristic of early Alzheimer disease (Apostolova et al., 2006; Jack, et al., 1999). By contrast, when MCI had a vascular component, it was characterized by impairment of strategic memory processes, with nonstrategic memory processes remaining relatively intact. These results suggest that the presence of vascular conditions in persons with MCI is associated with a characteristic pattern of memory deficit akin to that typically observed in SVD (Tierney et al., 2001; Reed et al., 2007) and in frontal lobe dysfunction (Buckner, 2004; Fuster, 2001; Kramer, Rosen, Du, Schuff, & Hollnagel, 2005; Moscovitch, 1989).

One may argue that the selective difficulty of MCI patients with vascular burden indicates a less severe memory deficit which affects only the most difficult tasks. Since both groups of MCI were equivalent in the classical memory tasks, we believe this is not the case and suggest that the nature of memory impairment in MCIs with vascular burden is qualitatively different from the one characteristic of MCIs

without vascular burden. This is in line with the theoretical model of Moskovich (1989) proposing that memory impairments caused by frontal dysfunctions are qualitatively different from memory impairments caused by temporal lesions.

Impaired strategic with normal non-strategic memory processes were found in vascular MCI whether vascular burden was measured clinically by assessing the vascular risk profile or neuroradiologically on the basis of WML. Nonvascular MCI showed both impaired strategic and nonstrategic memory processes when vascular burden was measured clinically. When vascular burden was measured neuroradiologically, the pattern was modulated by education used here as a proxy of cognitive reserve (see Dufouil, Alperovich & Tzouri, 2003 for similar results). In this case, nonvascular MCIs with low cognitive reserve were impaired in both strategic and nonstrategic memory processes, but they were normal when characterized by a high cognitive reserve. This suggests that older individuals exhibiting a high cognitive reserve and no significant amount of WML are the ones best maintaining their memory performances.

The localisation of WML in this particular group of MCIs were predominant in the frontal and the parieto-occipital lobes. Regional WMLs were highly correlated and correlated with total WMLs. This might explain why WML localization did not influence the pattern of MCI memory deficits (data not shown). Some have suggested that the effect of WMLs on cognition does not come as a result of localized lesions but results from a more widespread disconnection effect, which would be particularly detrimental to frontal lobe metabolism. Supporting this idea, Tulberg and collaborators (2004) found that WMLs were associated to frontal hypometabolism regardless of their localization. Furthermore, Bombois and collaborators (2007) found

that both periventricular and lobar WML were associated with executive dysfunctions. However, because all those studies used large region of interest, we can not exclude the possibility that looking at specific white matter track would have change those results. Furthermore, we can not exclude the possibility that WML in regions that were not prevalent in MCI (i.e. temporal lobe) could affect memory differently. In a recent study targeting specific brain area and including a large range of subjects with and without cognitive deficits, Smith and collaborators (2011) found that episodic memory was associated with bilateral temporal-occipital WML, right parietal periventricular WML and the left anterior limb of the internal capsule whereas executives function were associated with bilateral inferior frontal WML, bilateral temporal-occipital WML, right parietal periventricular WML and the anterior limb of the internal capsule bilaterally. Further work is needed to clarify the role of WML on cognition and to elucidate how WML localization contributes to those effects.

One critical aspect of this study was our following the MCIs longitudinally and assessing their progression to dementia. Our results show that, at a three-year follow-up, 49.0% of MCIs progressed to dementia and that this progression was quite similar across both subgroups of MCI. This progression rate corresponds to what is generally reported in longitudinal studies that look at the rate of progression of amnesic MCI in clinic-based settings (Kluger, Ferris, Golomb, Mittelman, & Reisberg, 1999; Petersen et al., 1999) and indicates that our sample was quite comparable to other cohorts recruited from similar sources. Note that, in our relatively small sample, vascular burden, however measured, was not associated with a superior rate of progression to

dementia, in contrast to what has been reported in other studies (Nordlund et al., 2010; Solfrizzi et al., 2009).

The memory profile of those MCIs who later progressed to dementia was qualitatively similar to that found in the entire group. That is, a more important vascular risk profile was associated in progressors with a more severe impairment of strategic than of nonstrategic processes, whereas a less important vascular risk profile was associated with both strategic and nonstrategic memory impairment. In contrast, stable vascular and nonvascular MCIs showed normal performance in the free recall/recognition memory task. Thus, the contrasted effect of vascular burden on the pattern of memory impairment was driven by those persons who later developed dementia. Therefore, the memory profile of progressor MCIs with high vascular burden is qualitatively similar to what is usually reported in SVD, whereas the memory profile of progressor MCIs without vascular burden is qualitatively similar to that typically reported in AD. This suggests that assessing the nature of memory impairment in MCI might help in understanding the etiology of the disease.

Interesting information was also gained when comparing the two memory tasks. Both groups of stable MCIs differed from their respective group of progressor MCIs on the free recall/recognition procedure. In turn, the contextual memory task was only useful for distinguishing stable from progressor nonvascular MCIs, since stable and progressor vascular MCIs were equally impaired in this task. This indicates that the free recall/recognition task might be more useful than the temporal contextual memory task for predicting progression from MCI to dementia, irrespective of vascular burden.

Close to half of our sample did not progress, and one issue that needs further exploration is the source and nature of memory deficits in nonprogressors. When looking at their performance on clinical tests, these participants showed less severe cognitive deficits overall than MCIs who later progressed to dementia. Stable nonvascular MCIs only showed deficits on the story recall task, whereas stable vascular MCIs only showed reduced performance on the coding task. Thus performance on clinical tests indicates that progressors tended to be more of the multiple-domain subtype, and stable MCIs tend to be more of the single-domain subtype (similar results have been reported by Nordlund et al., 2010). Stable MCIs also performed close to the normal range on the experimental memory tests with the exception of those with vascular burden who showed poor performance on the contextual memory task.

Our study has some limitations. First, the lack of neuropathological confirmation makes it difficult to ascertain the etiology of dementia in progressors (Bombois et al., 2008). Note that our study was not designed to address this question because our goal was to examine if vascular burden assessed with currently available measures contributed to the memory symptomatology of MCI. Furthermore, we did not include an extensive evaluation of cognitive reserve but used education as a proxy for reserve. Previous studies showing that education is a valid proxy of cognitive reserve (Whalley, Deary, Appleton & Starr, 2004) and that education contribute to the variance found in older adults verbal memory performances (Staff, Murray, Deary & Whalley, 2004). This suggest that this variable –though certainly not comprehensive– is a potentially interesting measure of cognitive reserve particularly given that it is objective and easy to evaluate. Some may also argue that using a semiquantitative

rating scale to assess WML is less sensitive than relying on a quantitative measure of WML volume. Note however that we only retained patients with marked confluent WML which is justified on the grounds that mild levels of WML are common in normal aging and not systematically associated with cognitive deficits (Gunning-Dixon, Brickman, Cheng, & Alexopoulos, 2008). Furthermore, and although there is a documented lower sensitivity when using visual rating scales, the correlation with volumetric measures of WML is usually good and allows for clinically meaningful analysis (Gouw et al . 2006). This emphasizes the need for data to validate and ascertain measurement of vascular burden.

In summary, our results indicate that vascular burden modulates the pattern of memory deficit in MCI. Two subgroups defined as a function of their vascular load are characterized by different memory deficits: MCI persons with no concomitant vascular burden show impairment of both strategic and nonstrategic processes. However, in the presence of vascular burden, MCI is characterized by a more selective memory deficit that impairs mostly strategic memory processes. This pattern of memory deficit is akin to that typically reported in Alzheimer's disease and SVD respectively and it is therefore likely that they represent prodromal symptoms corresponding to those dementia types. Half of our sample later developed dementia and it was found that their particular memory profiles were largely driven by those who later developed dementia. Consequently, in clinical practice, the pattern of memory deficit in older adults with MCI is expected to differ as a function of the presence or lack of vascular comorbidity and might predict further decline. Conceptually, our study indicates that the presence of vascular comorbidity in patients

contributes to the cognitive heterogeneity of MCI and should be taken into account in studies that seek to identify the cognitive profile of persons with MCI.

Table 1: *Demographics, clinical characteristics, and MRI scores for MCIs and controls (SD in parentheses).*

	Controls	MCI-Vas	MCI-NoVas	MCI-WML	MCI-NoWML
Age	71.0 (6.2)	73.1 (6.4)	70.1 (7.8)	73.4 (5.1)	69.7 (8.5)
Sex	M7, F20	M13, F10	M8, F13	M11, F10	M9, F13
Education	12.7 (3.7)	13.6 (5.4)	13.6 (4.7)	12.4 (5.2)	14.7 (4.8)
Vascular burden	1.0 (1.0)	3.1 (1.1)^a	0.5 (0.5)	2.2 (1.5)	1.4 (1.4)
Nonvascular diseases	0.6 (0.9)	1.1 (1.5) ^a	0.1 (0.4)	0.7 (1.0)	0.3 (0.8)
Wahlund scale	4.4 (3.3)	7.6 (4.2)	6.1 (4.1)	10.0 (3.1)^b	3.5 (1.8)

Note: Bold indicates that the score is different from controls; ^a indicates that the score is different from MCI-NoVas; ^b indicates that the score is different from MCI-NoWML; there was no significant difference between MCI-Vas and MCI-NoVas.

Table 2: Mean and significance level on clinical cognitive tests for MCIs and controls (SD in parentheses).

	Controls	MCI-Vas	MCI-NoVas	MCI-WML	MCI-NoWML
General functioning					
MMSE	29.6 (0.6)	27.9 (1.6)	27.4 (1.8)	27.5 (1.5)	27.7 (1.8)
MDRS	140.6 (3.1)	133.1 (7.9)	134.0 (6.8)	132.6 (7.3)	134.5 (7.5)
Memory					
RL/RI-16 imm	11.8 (2.1)	8.7 (3.7)	7.1 (3.4)	8.0 (3.9)	7.7 (3.5)
RL/RI-16 delay	12.2 (2.2)	8.9 (3.4)	8.2 (3.9)	8.2 (3.9)	8.9 (3.4)
BEM imm	9.8 (1.2)	7.5 (2.7)	6.3 (2.5)	6.9 (2.7)	6.8 (2.6)
BEM delay	9.3 (1.5)	6.8 (2.9)	5.2 (2.9)	5.8 (3.0)	6.1 (2.9)
Rey imm	15.85 (5.9)	11.7 (6.4)	11.7 (7.2)	10.2 (5.7)	13.3 (7.6)
Rey delayed	15.7 (5.5)	12.0 (6.2)	11.9 (6.5)	10.7 (5.8)	13.1 (6.7)
Executive functions					
Coding	61.2 (14.9)	42.9 (12.8)	48.1 (13.3)	41.1 (11.4)	50.0 (13.4)
Stroop	27.5 (7.9)	39.9 (11.7)	36.0 (11.5)	38.3 (11.4)	37.6 (12.8)
Apraxia					
Rey copy	32.8 (2.6)	29.9 (5.1)	29.2 (4.4)	29.2 (5.9)	30.0 (3.5)
Language					
Boston	13.7 (1.4)	12.6 (2.1)	12.8 (1.2)	12.4 (1.5)	12.8 (1.9)
Visual perception					
Benton	24.3 (3.8)	23.1 (3.8)	23.8 (3.7)	22.9 (3.8)	24.2 (3.5)

Note: Bold indicates that the score is different from controls; there was no significant difference between MCI-Vas and MCI-NoVas or between MCI-WML and MCI-NoWML.

Table 3: *Demographics, clinical characteristics, and MRI scores for progressor and stable MCIs (SD in parentheses).*

	Progressor		Stable	
	MCI-Vas	MCI-NoVas	MCI-Vas	MCI-NoVas
Age	76.9 (2.3)	68.5 (7.8)	70.2 (7.1)	69.6 (8.4)
Sex	M6, F4	M4, F6	M7, F6	M4, F4
Education	13.2 (4.8)	13.2 (4.9)	13.8 (6.0)	13.8 (4.1)
Vascular burden	3.3 (1.3)	0.2 (0.4)	3.0 (1.0)	0.2 (0.4)
Nonvascular diseases	1.3 (1.9)	0.0 (0.0)	0.9 (1.1)	0.3 (0.5)
Wahlund scale	8.1 (4.9)	4.6 (2.8)	7.3 (3.7)	6.7 (5.5)

Note: Performance of controls are in Table 1; bold indicates that the score is different from controls; there was no significant difference between progressor and stable MCI-Vas or between progressor and stable MCI-NoVas.

Table 4: Mean and significance level on clinical cognitive tests for progressor and stable MCIs (SD in parentheses).

	Progressor		Stable	
	MCI-Vas	MCI-NoVas	MCI-Vas	MCI-NoVas
General functioning				
MMSE	27.2 (1.7)	26.9 (2.0)	28.5 (1.3)	28.0 (1.3)
MDRS	127.2 (7.7)^a	131.3 (6.4)	137.6 (4.2)	135.9 (7.1)
Memory				
RL/RI-16 imm	6.3 (3.2)^a	5.1 (3.6)	10.5 (2.9)	8.8 (2.3)
RL/RI-16 delay	6.8 (3.4)^a	6.2 (4.1)	10.5 (2.4)	9.6 (3.1)
BEM imm	6.1 (3.0)	5.8 (2.1)	8.8 (1.8)	6.2 (3.2)
BEM delay	5.2 (3.0)	3.8 (2.8)	8.2 (1.9)	5.5 (3.0)
Rey imm	8.3 (5.3)	8.6 (6.1)	14.5 (6.0)	14.9 (8.5)
Rey delayed	8.5 (4.9)	8.7 (5.3)	15.0 (5.9)	15.4 (7.1)
Executive functions				
Coding	39.9 (12.8)	49.2 (14.2)	45.2 (12.7)	50.4 (13.8)
Stroop	43.8 (16.7)	37.6 (13.5)	37.5 (9.1)	34.0 (11.6)
Apraxia				
Rey copy	28.9 (6.1)	28.9 (1.3)	28.4 (1.5)	28.4 (1.5)
Language				
Boston	11.3 (2.5)^a	12.3 (1.1)	13.5 (1.1)	13.0 (1.4)
Visual perception				
Benton	24.0 (3.2)	22.4 (4.1)	23.8 (3.6)	23.8 (4.2)

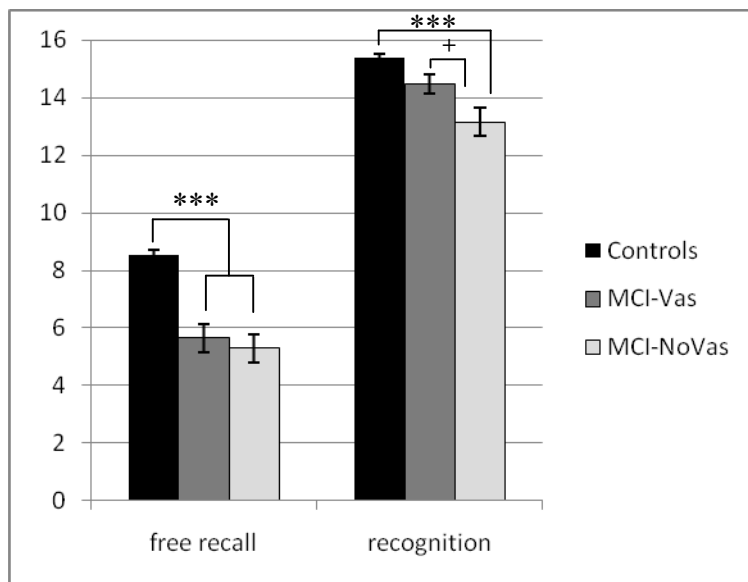
Note: Performance of controls are in Table 1; bold indicates that the score is different from controls; ^a indicates that the score is different from stable MCIs.

Table 5: *Performance (number of correct answers divided by the number of words recognized correctly) on the temporal contextual memory task for MCIs and their controls when vascular burden is measured by assessing the vascular risk profile.*

Temporal contextual memory task	Controls	MCI-Vas	MCI-NoVas
Initial group of MCIs (n = 44)	68.2 (12.6)	56.1 (13.8)**	54.9 (11.6)**
Progressor MCIs (n = 20)		53.7 (12.3)*	52.5 (7.1)**
Stable MCIs (n = 21)		55.9 (11.5)*	61.2 (14.3)

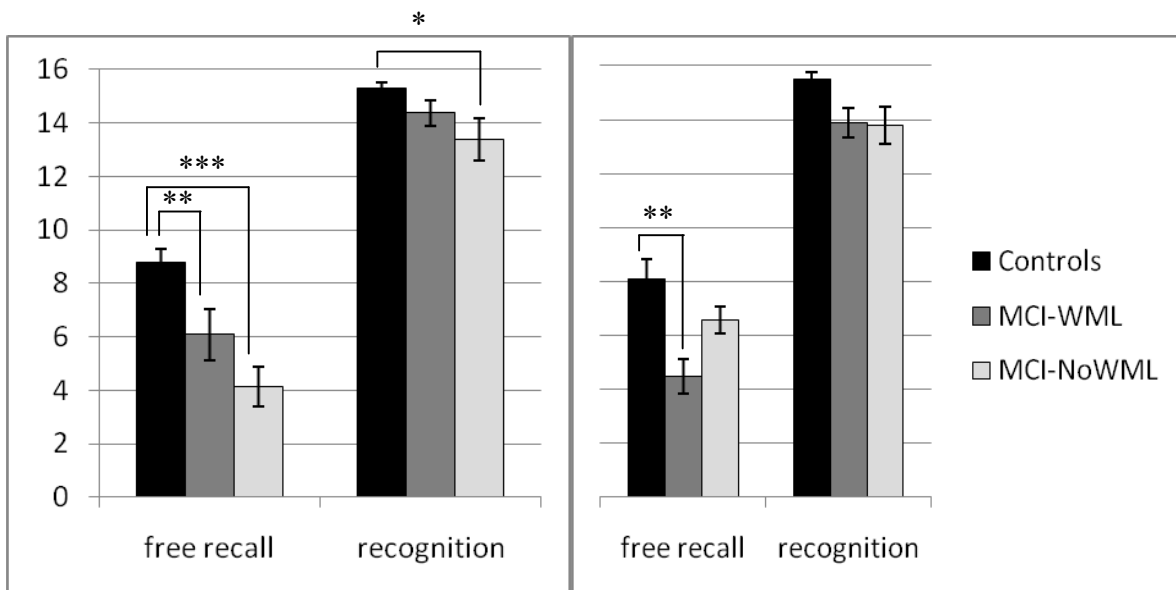
Note: Different from controls at ** $p < .01$, * $p < .05$

Figure 1: Mean correct performance in the free recall and recognition conditions for MCIs and their controls when vascular burden is measured by assessing the vascular risk profile.



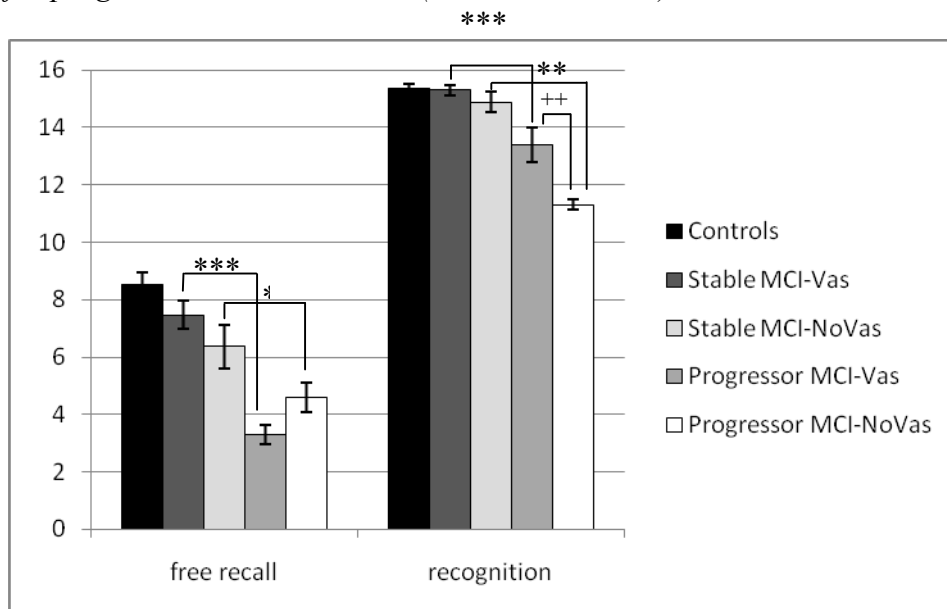
Note: Different from controls at *** $p < .001$, * $p < .05$
Different from MCI-NoVas at ⁺ $p < .05$

Figure 2: Mean correct performance in the free recall and recognition conditions for MCIs and their controls when vascular burden is assessed neuroradiologically. Left panel presents data for those with a low cognitive reserve, right panel presents data for those with a high cognitive reserve.



Note: Different from controls at *** $p < .001$, ** $p < .01$ * $p < .05$

Figure 3: Mean correct performance on the free recall and recognition conditions for progressor and stable MCIs (and their controls).



Note: Different from controls or stable MCI at *** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

Different from progressor MCI-NoVas at ++ $p < .05$

In the free recall and recognition procedures, both groups of progressor MCIs differed from controls at *** $p < .001$.

Acknowledgments

Author Contributions: SV collected and analyzed the data under the supervision of SB. SV and SB wrote the manuscript. SG, CB and FM were involved in the patient characterization and recruitment, and they reviewed the manuscript. All authors read the final version of the article.

Acknowledgments: This study was supported by a **Heart and Stroke Foundation, Canadian Institutes of Health Research and Alzheimer Society of Canada** joined support (Cognitive Impairment in Aging) to SB, an FRSQ “chercheur national” to SB, and a CIHR doctoral scholarship to SV. We thank Marc-Antoine Labelle, Émilie Lepage, Silvana Marti and Jacinthe Lacombe for assistance in data collection; Samira Mellah for collecting and analyzing the MRI data; Pierre Bourgoin for WML quantification; and Francine Giroux for statistical assistance.

Conflict of Interest: The authors report no conflict of interest.

References

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Apostolova, L.G., Dinov, I.D., Dutton, R.A., Hayashi, K.M., Toga, A.W., Cummings, J.L., Thompson, P.M., 2006. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 129(Pt 11), 2867-2873.
- Appelman, A. P., van der Graaf, Y., Vincken, K. L., Mali W. P. & Geerlings, M. (2010) Combined effect of cerebral hypoperfusion and white matter lesions on executive functioning - The SMART-MR study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 29, 240-247.
- Baudot, J. (1992). *Fréquence d'utilisation des mots en français écrit contemporain* (Word frequency in contemporary written French). Montréal: Presses de l'Université de Montréal.
- Belleville, S., Chatelais, J., Fontaine, F., Peretz, I., Renaseau-Leclerc, C., & Van der Linden, M. (2002). Mémoire: Batterie informatisée d'évaluation de la mémoire pour Mac et PC. Montréal: Institut universitaire de gériatrie de Montréal.
- Belleville, S., Villeneuve, S., Peters, F., Protat, S. (2010) Vascular burden, cognition and aging. *Rev Neuropsychol*. 2, 1-8.
- Benton, A. L., Hamsher, K., Varney, N. R., & Spreen, O. (Eds.). (1983). *Contributions to neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Bombois, S., Debette, S., Delbeuck, X., Bruandet, A., Lepoittevin, S., et al. (2007) Prevalence of Subcortical Vascular Lesions and Association With Executive Function in Mild Cognitive Impairment Subtypes. *Stroke*, 38, 2595-2597.
- Bombois, S., Debette, S., Bruandet, A., Delbeuck, X., Delmaire, C., et al. (2008) Vascular Subcortical Hyperintensities Predict Conversion to Vascular and Mixed Dementia in MCI Patients. *Stroke*, 39, 2046-2051.
- Buckner, R. (2004). Memory and executive function in aging and AD: Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, 44, 195-208.
- Charlson, M., Pompei, P., Ales, M. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Disease*, 40, 373-393.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 5, 873-880.

- Cummings, J. L. (1994). Vascular subcortical dementias: Clinical aspects. *Dementia*, 5, 177-180.
- Desrosiers, J., Bravo, G., Hebert, R., & Dubuc, N. (1995). Reliability of the revised functional autonomy measurement system (SMAF) for epidemiological research. *Age and Aging*, 24, 402-406.
- Deweert, B., Lehericy, S., Pillon, B., Baulac, M., Chiras, J., et al. (1995). Memory disorders in probable Alzheimer's disease: The role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 58, 590-597.
- Dufouil, C., Alpérovitch, A. & Tzourio, C. (2003) Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology*, 60, 831-836.
- Fazekas, F., Schmidt, R., & Scheltens, P. (1998). Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 9, 2-5.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Frisoni, G. B., Galluzzi, S., Pantoni, L., & Filippi, M. (2007). The effect of white matter lesions on cognition in the elderly—small but detectable. *Nature Clinical Practice Neurology*, 3, 620-627.
- Fuster, J. (2001). The prefrontal cortex—An update: Time is of the essence. *Neuron*, 30, 319-333.
- Galluzzi, S., Sheu, C. F., Zanetti, O., & Frisoni, B. B. (2005). Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19, 196-203.
- Galluzzi, S., Lanni, C., Pantoni, L., Filippi, M. & Frisoni, GB. (2008) White matter lesions in the elderly : pathophysiological hypothesis on the effect on brain plasticity and reserve. *J Neurol Sci*, 273, 3-9.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., et al. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet*, 367, 1262-1270.
- Gouw, A. A., Van der Flier, W. M. et al . (2006) Simple versus complex assessment of white matter hyperintensities in relation to physical performance and cognition: the LADIS study. *J Neurol.*, 253, 1189–1196.

- Gunning-Dixon, F., Brickman, A., Cheng, J., & Alexopoulos, G. (2008). Aging of cerebral white matter: A review of MCI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 24*, 109-117.
- Hassing, L. B., Hofer, S. M., Nilsson, S. E., Berg, S., Pedersen, N. L., et al. (2004). Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: Evidence from a longitudinal study. *Age and Aging, 33*, 355-361.
- He, J., Farias, S., Martinez, O., Reed, B., Mungas, D., et al. (2009). Differences in brain volumes, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors, and apolipoprotein E4 among mild cognitive impairment subtypes. *Archives of Neurology, 66*, 1393-1399.
- Henson, R. N. A., Shallice, T., & Dolan, R. J. (1999). Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: A functional MRI test of monitoring hypothesis. *Brain, 122*, 1367-1381.
- Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B. F., Waring, S.C., Tangalos, E.G., Kokmen, E., 1999. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology, 52*(7), 1397-1403.
- Jeerakathil, T. Wolf, P. A., Beiser, A., Massaro, J. Seshadri, S., D'Agostino, R. B. & DeCarli, C. (2004) Stroke Risk Profile Predicts White Matter Hyperintensity Volume: The Framingham Study. *Stroke, 35*, 1857-1861.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). The Boston Naming Test (2nd ed.). Philadelphia, PA: Lea & Febiger.
- Klages, J. D., Fisk, J. D., & Rockwood, K. (2005). APOE genotype, vascular risk factors, memory test performance and the five-year risk of vascular cognitive impairment or Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 20*, 292-297.
- Kluger, A., Ferris, S. H., Golomb, J., Mittelman, M. S., & Reisberg, B. (1999). Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 12*, 168-179.
- Knopman, D. S., & Roberts, R. (2010). Vascular risk factors: Imaging and neuropathologic correlates. *Journal of Alzheimer's Disease, 20*, 699-709.
- Kramer, J. H., Rosen, H. J., Du, A. T., Schuff, N., & Hollnagel, C. (2005). Dissociations in hippocampal and frontal contributions to episodic memory performance. *Neuropsychology, 19*, 779-805.
- Lafosse, J. M., Reed, B. R., Mungas, D., Sterling, S. B., & Wahbeh, H. (1997). Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 11*, 514-522.

- Lunette, K. L., Erlich, P. M., Cuenco, K. T., Cupples, L. A., Green, R. C., Farrer, L. A., Decarli, C; for the MIRAGE Study Group. (2007) Heritability of magnetic resonance imaging (MRI) traits in Alzheimer disease cases and their siblings in the MIRAGE study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 21, 85-91.
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellak & T. B. Karasu (Eds.), *Geriatric Psychiatry*. New York: Grune & Stratton.
- McNay, E. C., Ong, C. T. O., McCrimmon, R. J., Cresswell, J., Bogan, J. S., & Sherwin, R. S. (2010). Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93, 546-553.
- McPherson, S. E., & Cummings, J. L. (1996). Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain and Cognition*, 31, 269-282.
- Moscovitch, M. (1989). Confabulation and the frontal system: Strategic vs. associative retrieval in neuropsychological theories of memory. In H. L. Roediger & F. I. M. Craik (Eds.), *Varieties of memory and consciousness: Essays in honour of Endel Tulving* (pp. 133-160). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Multhaup, K. S., & Balota, D. A. (1997). Generation effects and source memory in healthy older adults and in adults with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, 11, 382-391.
- New, B., Pallier, C., Brysbaert, M., & Ferrand, L. (2004). Lexique 2: A new French lexical database. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers*, 36, 516-524.
- Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., DeCarli, C., Reed, B. R., et al. (2005). Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43, 1688-1697.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, A., Hansen, S., et al. (2010). Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Göteborg MCI study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81, 541-546.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Lind, K., Hansen, S., et al. (2007). Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology*, 21, 706-712.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., et al. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*, 62, 1160-1163.

- Posner, H. B., Tang, M. X., Luchsinger, J., Lantigua, R., Stern, Y., et al. (2002). The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*, *58*, 1175-1181.
- Reed, B. R., Mungas, D. M., Kramer, J. H., Ellis, W., Vinters, H. V., et al. (2007). Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*, *130*, 731-739.
- Regard, M. (1981). *Cognitive rigidity and flexibility: A neuropsychological study*. Unpublished Ph.D. dissertation, University of Victoria, Canada.
- Rey, A. (1959). *Test de copie d'une figure complexe: Manuel*. Paris: Les Éditions du Centre de psychologie appliquée.
- Schmidt, R., Petrovic, K., Ropele, S., Enzinger, C., Fazekas, F. (2007) Progression of Leukoaraiosis and Cognition. *Stroke*, *38*, 2619-2625.
- Signoret, J. L. (1991). *Batterie d'efficience mnésique BEM 144*. Paris: Elsevier.
- Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A. M., D'Introno, A., Capurso, C., et al. (2004). Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, *63*, 1882-1891.
- Solfrizzi, V., Scafato, E., Capurso, C., D'Introno, A., Colaccicco, A. M., et al. (2009). Metabolic syndrome, mild cognitive impairment, and progression to dementia: The Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiology of Aging*, Epub ahead of print.
- Staff, R., Murray, A. D., Deary, I. J., Whalley, L. J. (2004). What provides cerebral reserve? *Brain*, *127*, 1191-1199.
- Targosz-Gajniak, M. Siuda, J. Ochudlo, S. & Opala, G. (2009). Cerebral white matter lesions in patients with dementia – from MCI to severe Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *283*, 79-82.
- Tierney, M. C., Black, S. E., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., et al. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of Neurology*, *58*, 1654-1659.
- Tullberg, M., Fletcher, E., DeCarli, C., Mungas, D., Reed, R. B., et al. (2004). White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*, *63*, 246-253.
- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., Coyette, F., et al. (2004). *L'Évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Marseille. Solal Editeurs.

- van Harten, B., de Leeuw, F. E., Weinstein, H. C., Scheltens, P., & Biessels, G. J. (2006). Brain imaging in patients with diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*, *29*, 2539-2548.
- Villeneuve, S., & Belleville, S. (2010). Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement*, *8*, 1-8.
- Villeneuve, S., Belleville, S., Massoud, F., Bocti, C., & Gauthier, S. (2009). The impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *27*, 375-381.
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., et al. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, *32*, 1318-1322.
- Whalley, L. J., Starr, J. M., Appleton, C., Deary, I. J. (2004) Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*, *3*, 369-382.
- Wechsler, D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale. 3rd ed. San Antonio: Harcourt Brace & Company.
- Zhou, H., Lu, W., Shi, Y., Bai, F., Chang, J., et al. (2010). Impairments in cognition and resting-state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes. *Neuroscience Letters*, *473*, 5-10.

CHAPITRE 7

Article n° 6

The nature of memory failure in mild cognitive impairment: examining association with neurobiological markers and effect of progression.

Sylvia Villeneuve & Sylvie Belleville

Neurobiology of Aging, October 2011, Epub ahead of print.

ABSTRACT

The main goal of this study was to assess vulnerability to proactive interference and memory binding capacity, the ability to combine different information into a single coherent memory event, in persons with mild cognitive impairment (MCI). We also examined whether hippocampal atrophy and vascular burden were differentially related to these memory capacities in MCI. We further assessed whether memory performance and brain changes differ as a function of later development (or not) of dementia and whether they can predict progression to dementia. The study included 77 participants, 49 meeting the criteria for MCI and 28 healthy older adults. Results showed binding deficits and greater vulnerability to proactive interference in persons with MCI compared to healthy older adults. Hippocampal volume was associated with binding capacity, whereas vascular burden was associated with resistance to interference in persons with MCI. Follow-up analyses indicated that binding deficits predict progression from MCI to dementia. In conclusion, binding deficits and vulnerability to proactive interference are present in persons with MCI and are associated with different brain markers. However, only binding deficits predict progression to dementia.

Keywords: mild cognitive impairment, episodic memory, binding, proactive interference, hippocampal volume, vascular burden

1. Introduction

A major research goal is the identification of specific and sensitive markers for the early diagnosis of neurodegenerative diseases. The presence of episodic memory deficits is one of the defining symptoms of dementia, and has been shown to characterize persons with MCI who are at risk of developing AD (Petersen, 1999; Gauthier et al., 2006). Binding capacity and sensitivity to proactive interference play a prominent role in episodic memory and are impaired in individuals with AD and MCI (Hanseeuw, Seron, & Ivanoiu, 2010; Loewenstein, Acevedo, Agron, & Duara, 2007; Ebert & Anderson, 2009; Collie, Myers, Schnirman, Wood, & Maruff, 2002; De Jager, et al., 2005). In this study we assessed these features in individuals with MCI (MCIs). We also examined whether binding and interference deficits in MCI are related to hippocampal volume and white matter lesions (WML). Those brain changes are prevalent in MCI (Apostolova et al., 2006; Calvini et al., 2009; Jack, et al., 1999; Bombois et al., 2008) and have been associated with different memory deficit patterns (Nordahl et al., 2005; Nordlund et al., 2007; Villeneuve et al., 2011). Therefore, they may cause unlike memory changes in MCI and contribute to cognitive heterogeneity. As not all MCIs progress to dementia, we investigated whether binding and interference—as well as their hypothesized brain correlates—vary as a function of future progression to dementia, and whether they can predict future decline.

We used the AB/AC paired-associate paradigm, a classical paradigm for evaluating proactive interference that can also be used to measure binding difficulty. In the AB/AC paired-associate paradigm, the person first studies a list of paired lexical items (AB portion; e.g., *bottle-rock*), which are then retrieved by using the first word of the pair as a retrieval cue (for the above example: *bottle-?*). Memorizing the word pairs

requires binding capacity, that is, the ability to form integrated memory traces, particularly when the word pairs are unrelated items. When the same procedure is repeated with a new list constructed by associating the first words from the preceding list with new words (AC portion; for the above example: *bottle–sky*), performance declines due to proactive interference.¹ Increasing the semantic relationship between the paired words in the AB portion (e.g., *bottle–glass*) results in more interference than when unrelated words are used (Anderson & Neely, 1996; see also Winocur & Moscovitch, 1983). These results are informative because they show that the semantic relationships between word pairs can be manipulated in order to assess binding capacity and vulnerability to proactive interference. A condition using semantically related word pairs should be more sensitive to interference than binding problems. In contrast, the use of pairs of semantically unrelated words should reveal binding deficits and be less sensitive to interference problems.

Binding capacity and resistance to proactive interference appear to depend on hippocampal and prefrontal regions, which are critical neurobiological markers in aging, and have been associated with different memory impairment patterns in MCI (Nordahl et al., 2005). Henson, Shallice, Josephs and Dolan (2002) associated the prefrontal lobe regions to proactive interference in a neuroimaging study based on the AB/AC paradigm using semantically related words. Many studies have shown that WML result in decreased functioning of the prefrontal regions (Cummings, 1994; McPherson & Cummings, 1996; Román, Erkinjuntti, Wallin, Pantoni, & Chui, 2002; Tullberg et al., 2004). WML are frequent in MCI, and have been related to executive deficits (Nordahl et al., 2005; Nordlund et al., 2007). Through their effect on the

¹ Also known as negative transfer.

prefrontal lobe, WML might therefore account for the interference deficit previously reported in MCIs (Meyer, Rauch, Rauch, & Haque, 2000; Posner et al., 2002). It has been suggested in turn that binding deficits in MCI are caused by hippocampal dysfunction (Collie et al., 2002). This hypothesis is based on the fact that the hippocampus is essential for binding new information in memory (Dolan & Fletcher, 1997; Moscovitch, 1989; Nadel & Moscovitch, 1997) and that hippocampal atrophy is frequent in MCI (Jack et al., 1999; Striepens et al., 2010). Because cognition is known to be heterogeneous in MCI, we examined whether binding and interference deficits in MCI are related to vascular burden and hippocampal volume.

Another goal of this study was to assess these features as a function of future progression to dementia. It is generally agreed that MCI is a risk state for dementia, but that not all persons meeting the current criteria will actually progress to dementia. Indeed, a proportion of these persons remain stable, and some revert to normal (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009; Ritchie, 2004). There are many reasons for this, including the presence of depression or adverse life events associated with transient cognitive deficits, non-evolutive underlying causes (e.g., diabetes), fluctuation around the psychometric cutoff, measurement unreliability, or regression to the mean. Thus, although finding that a marker is sensitive to MCI status is significant and informative, it does not mean that the marker is sensitive to the prodromal phase of dementia. This can be determined only by following patients over time and isolating performance in those who later progress to dementia. Many studies have reported that MCIs who later progressed to dementia had higher forgetting and lower learning and recognition abilities than those who did not progress to dementia (Landau et al., 2010; Luis et al., 2004; Perri, Serra, Carlesimo and Caltagirone, 2007). Some studies have reported that

hippocampal volume is smaller in MCIs who later progressed to dementia than in MCIs who remained stable (Apostolova et al., 2006; Jack, et al., 1999). Others have reported that memory was a better predictor of future decline than hippocampal volume (Landau et al., 2010). It remains unclear whether the presence of WML increases the risk of progression to dementia. The process appears to depend on the severity of the lesions (Frisoni, Galluzzi, Pantoni & Filippi, 2007). Thus, a few studies have found that neuropsychological and brain measures vary as a function of whether or not MCIs progress to dementia. However, very few studies have examined both neurobiological and memory markers, and none have used specific measures of binding and interference. Combining those different measures in a single study could contribute to identifying the optimal marker or combination of markers that predict progression to dementia (Landau et al., 2010).

The present study had three goals: (1) to assess binding capacity and sensitivity to proactive interference in individuals with MCI; (2) to assess whether binding and interference deficits in MCI are related to vascular burden and hippocampal volume, respectively; and (3) to investigate whether binding and interference vary as a function of future progression to dementia, and to identify which memory deficits predict future progression to dementia independently or in combination with brain markers. To address these goals, episodic memory was assessed using two versions of the paired-associate paradigm: one that increased binding requirements and minimized interference effects by using pairs of semantically unrelated words, and one that increased the likelihood of proactive interference and reduced binding requirements by using pairs of semantically related words. A binding deficit would be reflected in a slower learning rate across trials in the AB/AC paired-associate task with semantically

unrelated words. Interference would manifest as worse performance in the first trial of the AC portion than in the first trial of the AB portion. Hence, interference would be particularly significant in the AB/AC paired-associate task with semantically related words. This impairment should be coherently related to brain anomalies. More precisely, hippocampal volume was expected to be associated with binding deficits, whereas vascular burden was expected to be associated with higher interference. To serve as an appropriate marker of future progression, performance on memory tasks should differ when directly comparing MCIs who progressed to dementia to those who remained stable. This would indicate that memory measures are valid predictors of future decline. However, given that the brain markers used here have been identified as predictors of dementia in at least some of the reviewed studies, it was expected that combined memory and brain markers would be the best set of predictors for future progression to dementia. Furthermore, because the literature on progression rarely distinguishes between different memory processes, it was unclear whether interference and binding or binding impairment alone would be related to progression to dementia.

2. Method

2.1. Participants

The study included 77 participants, 49 meeting criteria for MCI and 28 older adults with no cognitive deficit or complaint. All participants gave their written informed consent and the Institutional Research Ethics Committee approved the project. Participants with MCI were recruited from memory clinics in Montreal and referred by neurologists or geriatricians. Healthy controls were recruited from a pool of volunteers living in the same community as the MCIs. MCIs met the following clinical criteria: (a) subjective complaint, preferably corroborated by an informant; (b) performance below 1.5 standard

deviations (SD) for age and education on at least one cognitive domain based on a neuropsychological assessment; (c) essentially preserved activities of daily living; and (d) no dementia (Petersen & Morris, 2005). MCIs were not excluded based on type of cognitive deficit because we wanted to account for some of the heterogeneity of the syndrome. Thus, 11 individuals with MCI showed memory deficits only, meeting the criteria for single domain amnesic MCI. Thirty-five MCIs showed memory deficits plus impairment in at least one other cognitive domain, meeting the criteria for multiple domain amnesic MCI. Three MCIs showed deficits in one domain other than memory (single domain nonamnesic MCI). Note that none of our results changed when the three nonamnesic MCIs were removed from our sample.

All participants, including healthy controls, underwent a clinical, neuropsychological, and neuroradiological examination. The *Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire* (Van der Linden, Wijns, Von Frenkell, Coyette, & Seron, 1989), the Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), and the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS, Mattis, 1976) were used to assess cognitive compliance and global cognitive functioning. We also computed a nonvascular disease burden using a modified version of the Charlson scale (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987) and measured functional autonomy using the Functional Autonomy Measurement System (SMAF, Desrosiers, Bravo, Hebert, & Dubuc, 1995). The neuropsychological assessment included measures of memory (Text Memory of the BEM-144, Signoret, 1991; RL/RI word recall task, Van der Linden et al., 2004; Immediate and delayed recall of the Rey Figure, Rey, 1959), executive functions (Stroop-Victoria Modification, Regard, 1981; Code subtest of the WAIS-III, Wechsler, 1997), apraxia (Rey Figure Copy, Rey, 1959), language (Boston Naming

Test, Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983), and perception (Benton judgment of line orientation test, Benton, Hamsher, Varney, & Spreen, 1983).

Exclusion criteria for all participants included dementia, alcoholism, presence of a stroke or large vessel disease on the MR image, history of stroke, traumatic brain injury, and general anesthesia in the past six months. All participants spoke French and had normal or corrected hearing and vision.

2.2. Measures of vascular burden and hippocampal volume

2.2.1. MRI acquisition

Participants compatible with MRI (MCI, $n = 46$; CA, $n = 19$) underwent a structural MRI scan to assess the presence of WML and measure hippocampal volume.² Three sequences were obtained: (1) three-dimensional MPRage (TR = 3000 ms, TE = 2.98 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9° , field of view = 256 mm, 240×256 matrix, 160 contiguous slices, slice thickness = 1.2 mm), with images acquired from right to left, parallel to the mid-sagittal plane (interhemispheric fissure); (2) axial proton density (PD)/T2-weighted (TR = 3000 ms, TE = 11 ms, 101 ms, field of view = 240 mm, 228×256 matrix, 48 slices, slice thickness = 3 mm, interslice gap = 0 mm); and (3) fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (TR = 9000 ms, TE = 107 ms, TI = 2500 ms, field of view = 220 mm, 256×256 matrix, slice thickness = 4 mm, interslice gap = 0.8). The structural MRI was performed at the *Unité de neuroimagerie fonctionnelle* of the *Institut universitaire de gériatrie de Montréal* on a Siemens 3T Magnetom TRIO magnetic resonance imaging system.

² Note that the subgroup of MRI-compatible participants did not differ from the larger group of participants on demographic or clinical variables.

2.2.2. Hippocampal volume

We used Anatomist/BrainVISA to analyze hippocampal volume. Four reference points were first positioned (CA, PC, interhemispheric plan, and left hemisphere) to allow volume reorientation and to generate a transformation referenced to the Talairach atlas. This transformation was used to reduce the volumes of different subjects to the same reference volume without altering the data. Included in our hippocampus measurements were the cornu ammonis (CA1-CA4), the dentate gyrus, the subiculum, and the alveus, based on the protocol described in Wu et al., (2002). Rostrally, the portion of the uncus connecting to the amygdala was included. Caudally, the fimbria (white matter fibers connecting the hippocampus to the fornix) was excluded from the measurements. The sagittal orientation was initially used, and subsequent corrections were made to the coronal orientation as necessary. Left and right volumes were calculated separately. Intracranial volume (ICV) was measured following Eritaia et al.'s (2000) procedure. Hippocampal volumes were normalized to head size using the formula: [HC volume/ICV]. All volumes were measured by a single experienced rater, blind to participant diagnosis, whose reliability had been previously determined in a related study in older adults (intraclass correlation coefficient on random measurements of 28 hippocampi separated by 4 months = .90) and for whom we obtained very good inter-rater reliability (.91 for 20 hippocampi) (Belleville, Mellah and Tisserand, unpublished data). See Fig. 1 for an example of hippocampal measurement.

2.2.3. Vascular burden

White matter lesion (WML) volumes were measured using a FLAIR sequence. The FLAIR parameters were adjusted for the 3T scanner according to Lu et al., 2005, and we

ensured that WML ratings were comparable to those obtained from 1.5T images (Bocti et al., 2005). WML were assessed by an experienced radiologist, blind to participant diagnosis, and quantified using the age-related white matter changes (ARWMC) Wahlund scale (Wahlund et al., 2001) rated on a four-point scale (0: no lesion, 1: focal lesions, 2: beginning confluence of lesions, 3: diffuse involvement of entire region) for four brain areas (frontal, parieto-occipital, temporal, infratentorial/cerebellum, and basal ganglia). See Fig. 2 for an example of WML quantification.

In addition, clinical vascular burden was assessed using an index that computes the number of vascular risk factors rated on an eight-point scale (hypertension, hypotension, dyslipidemia, diabetes mellitus, carotid stenosis, history of coronary artery disease, transient cerebral ischemia, and cardiac arrhythmia) (Villeneuve, Belleville, Massoud, Bocti, & Gauthier, 2009). Vascular risk factors were assessed as patients were enrolled in the study based on information in clinical records and provided by participants or proxies during the medical interview.

2.3. Identification of progressors

Participants with MCI were monitored yearly for progression to dementia over a three-year follow-up period. Three patients were lost to follow-up. In the remaining 46 patients, we determined whether they later progressed to dementia (progressor MCIs) or remained stable (stable MCIs). Progression to dementia was determined by meeting the DSM-IV criteria for dementia (American Psychiatric Association, 1994) following a clinical assessment by an experienced neurologist or geriatrician blind to the experimental memory measures used in this study. We did not analyze progression as a function of type

of dementia, because this information was not available for all patients, and when it was available, we had no autopsy reports to confirm the diagnosis.

2.4. *AB/AC procedure*

2.4.1. *AB/AC paired-associate task with semantically unrelated words*

Four lists of 12 pairs of semantically unrelated words were used to construct two versions with semantically unrelated words. The words were mono- or bisyllabic and were of frequent occurrence (New, Pallier, Brysbaert, & Ferrand, 2004). Words were matched across lists in terms of frequency of occurrence. Word frequency was also matched to the semantically related task described below. The two task versions were counterbalanced between participants. In both the AB and AC portions, the first word of the pairs was the same, whereas the second word was different (e.g., if the pair *nez-trésor* was used in the AB portion, the pair *nez-boîte* was used in the AC portion). For each version, the lists in the AB and AC portions were also counterbalanced between participants to control for a potential list effect.

During the learning phase of the AB portion of the task, 12 word pairs were presented visually on a computer screen at a rate of one pair every five seconds. Participants were asked to read the two words and memorize them as a pair. They were informed that in the test phase, the first word would be shown and they would be asked to recall the associated word (the second word). In the test phase, the first word of each pair was presented visually at the center of the screen for a maximum of 10 s, and the participant was asked to recall the word with which it had been paired. After the participant responded, the complete pair was presented visually and read aloud by the examiner. Pairs were presented in random order, with order differing between the learning and test phases. Immediately after completion of the first learning trial, two further

learning and test trials were administered using the same procedure, but in a different presentation order. At least four pairs were presented between pair learning and retrieval in order to reduce the contribution of short-term memory to retrieval. Immediately after the end of the three learning and test trials of the AB portion of the task, a second list (AC portion) composed of 12 new pairs of words was presented using the same procedure. As described above, the first word of the pair was the same as in the first learning list, but the associated word was different (e.g., *nez-trésor* vs. *nez-boîte*).

2.4.2. AB/AC paired-associate task with semantically related words

The materials and procedure used in this task were similar to those described above for the semantically unrelated words, except that the word pairs were semantically related words (Freibergs, 1968).

Two test sessions were run, separated by a one-week interval. The unrelated words task was always presented in the first session, with the related words task presented in the second session. A fixed order was used to prevent participants from making associations between word pairs in the unrelated task.

2.5. Statistical analyses

We used T-tests and analyses of variance (ANOVAs) to assess group differences on the variables of interest. We first analyzed data on the entire group of MCIs and then separated progressor MCIs from stable MCIs. Correlations between memory scores and brain markers were then computed separately for progressor MCIs and stable MCIs. Next, a logistic regression was used to weight and quantify memory and brain markers as predictors of dementia. Analytical procedures are described below.

Group comparisons: MCIs vs. healthy older adults

Independent sample T-tests were conducted to assess group differences on demographic variables, clinical characteristics, index of vascular burden, index of ARWMC, and right and left hippocampal volumes obtained on the entire group of MCIs and healthy older adults. A chi-square test was used to assess gender differences. Separate ANOVAs were used to assess group differences on the two memory tasks (AB/AC with related words; AB/AC with unrelated words). For the AB/AC task with semantically unrelated words, a 2 (Group: MCIs, controls) \times 2 (Portion: AB, AC) \times 3 (Trial: trial 1, trial 2, trial 3) mixed-design ANOVA was conducted. A 2 (Group: MCIs, controls) \times 2 (Portion: AB, AC) mixed-design ANOVA was used to analyze data on the AB/AC task with semantically related words. In this case, we analyzed performance on Trial 1 only, due to a ceiling effect on the other trials. Post hoc comparisons using Bonferroni tests were used to assess significant main effects and interactions.

Group comparisons: progressor MCIs vs. stable MCIs

As a second step, ANOVAs were used to compare progressor MCIs with stable MCIs and healthy older adults. Separate ANOVAs were conducted to determine whether groups differed on demographic variables, clinical characteristics, index of vascular burden, index of ARWMC, and right and left hippocampal volumes. A chi-square test was used to assess gender differences. A 3 (Group: progressor MCIs, stable MCIs, controls) \times 2 (Portion: AB, AC) \times 3 (Trial: trial 1, trial 2, trial 3) mixed-design ANOVA was conducted to analyze performance on the semantically unrelated word task and a 3 (Group: progressor MCIs, stable MCIs, controls) \times 2 (Portion: AB, AC) mixed-design ANOVA was conducted on the semantically related word task. Again, in the semantically related word task, only the first trials of the AB and AC portions were included in the analysis due to a ceiling effect on other trials.

Correlational analyses

To assess the relationship between memory processes, vascular burden, and hippocampal volumes, we created a memory score to reflect binding capacity ($[\text{trial 3 AB} + \text{trial 3 AC}] - [\text{trial 1 AB} + \text{trial 1 AC}]$) and another memory score to reflect vulnerability to interference $[(\text{trial 1 AB} - \text{trial 1 AC}) / \text{trial 1 AB}]$. Pearson's correlations were computed between memory scores and right and left hippocampal volumes. Kendall rank correlations were computed between memory scores and the vascular burden and ARWMC indices. Nonparametric correlations were performed on the vascular measures because their distributions were abnormal (Field, 2005).

Logistic regression analysis

The ANOVA comparing performance in progressor and stable MCIs provides valuable information on group differences and allows examining interaction terms. However, it does not determine the relative strength of these predictors, nor can it be used to quantify their ability to predict progression to dementia. Logistic regression can be used to determine the effect of memory decrement on the percent risk of dementia. To assess the power of these markers to predicatively discriminate progressor MCIs from stable MCIs, a multivariate logistic regression with forced entry selection was performed on the MCI data. Clinical status after the three-year follow-up (dementia vs. stable) was used as a binary outcome. Five predictors were included in the analysis: binding memory score, proactive interference memory score, number of vascular risk factors, WML severity (ARWMC score) and left hippocampal volume. We used left hippocampal volume only due to the strong correlation between left and right hippocampal volumes.

3. Results

3.1. Group comparisons: MCIs vs. healthy older adults

3.1.1. *Sociodemographic data:* Demographic and clinical information for the entire group of MCIs and healthy controls are presented in Table 1. Results indicated that MCIs and controls were comparable for age ($t(75) = 0.62, p = .54$) and education ($t(75) = 0.45, p = .65$). The chi-square test assessing group differences in gender distribution revealed more men in the MCI than control group: $\chi^2(1) = 3.1, p = .08$. Healthy controls had fewer vascular risk factors ($t(75) = -2.46, p < .05$) and less WML than MCIs ($t(61) = -2.48, p < .05$). MCIs had smaller left hippocampal volume than healthy controls ($t(61) = -0.04, p < .05$), but no group difference was found for right hippocampal volume ($t(61) = 0.64, p = .52$). As expected, MCIs performed worse than healthy controls on all neuropsychological tests except for the Benton judgment of line orientation test.

3.1.2. *Semantically unrelated words:* The ANOVA indicated a main Group effect, $F(1,67) = 26.67, \eta^2 = 995.72, p < .0001$, a main Trial effect, $F(2,67) = 276.88, \eta^2 = 1679.184, p < .0001$, and a Group-by-Trial interaction, $F(2,67) = 12.60, p < .0001, \eta^2 = 76.43$. No other significant interactions were found ($p < .05$). Decomposition of the Group-by-Trial interaction indicated that MCIs were impaired relative to controls on all trials ($p < .0001$ for all trials). In addition, MCIs had a slower learning rate than healthy controls (mean difference between trial 1 and trial 3 = 4.77 for MCIs group 6.91 for Controls), which supports lower binding capacity in MCIs.

3.1.3. *Semantically related words:* The ANOVA indicated a main Group effect, $F(1,75) = 31.91, p < .0001, \eta^2 = 427.05$, a main Portion effect, $F(1,75) = 4.51, \eta^2 = 14.61$,

$p < .05$, and a Group-by-Portion interaction, $F(1,75) = 6.14$, $p < .05$, $\eta^2 = 19.91$. Decomposition of the Group-by-Portion interaction indicated that MCIs performed worse than healthy controls on both portions of the task ($p < .0001$ for both lists), but only MCIs performed worse on the AC portion than on the AB portion ($p < .0001$), suggesting that only MCIs are vulnerable to proactive interference.

3.2. Group comparisons: progressor MCIs vs. stable MCIs

3.2.1. Sociodemographic data: Twenty-two patients (48.0%) with MCI showed progression to dementia over the three-year follow-up. Four of these (18%) initially met the criteria for single domain amnesic MCI, 17 (77%) initially met the criteria for multiple domain amnesic MCI, and one (5%) initially met the criteria for single domain nonamnesic MCI. Demographic and clinical information for progressor MCIs, stable MCIs, and healthy controls are presented in Tables 1. The ANOVAs indicated that progressor MCIs, stable MCIs, and controls were comparable in terms of age, education, gender distribution, amount of WML, vascular diseases, and hippocampal volume. Progressor MCIs were impaired when compared with healthy controls on all neuropsychological tasks except for the Benton judgment of line orientation test. Stable MCIs were impaired relative to controls on general cognitive functioning (MDRS), memory (delayed recall of the Rey complex figure, immediate and delayed recall of the BEM, and immediate and delayed recall of the RL/RI), and executive functions (Coding and Stroop). Progressor MCIs scored lower than stable MCIs on measures of general cognitive functioning (MMSE and MDRS), memory (immediate and delayed recall of the Rey complex figure, delayed recall of the BEM, immediate and delayed recall of the RL/RI), and language (Boston Naming Test).

3.2.2. *Semantically unrelated words*: The ANOVA indicated a main Group effect, $F(2,63) = 20.63$, $p < .0001$, $\eta^2 = .682$, a main Trial effect, $F(2,63) = 216.23$, $p < .0001$, $\eta^2 = .1301$, and a Group-by-Trial interaction, $F(2,63) = 8.28$, $\eta^2 = .49$, $p < .0001$. Decomposition of the Group-by-Trial interaction indicated that, on trial 1, progressor MCIs were impaired relative to stable MCIs ($p = .05$) and controls ($p < .0001$), but no difference was found between stable MCIs and controls on trial 1 ($p = .27$). On trials 2 and 3, progressor MCIs were impaired relative to stable MCIs ($p < .01$ for both trials) and controls ($p < .01$ on trial 1, $p < .0001$ on trial 2) and stable MCIs were impaired relative to controls ($p < .01$ on both trials). Furthermore, as can be seen in Fig. 3a, the Trial effect was larger in controls than in both MCI groups, and was larger in stable than in progressor MCIs (mean difference between trial 1 and trial 3 was 3.53 for progressor MCIs, 5.04 for stable MCIs, and 6.91 for controls), suggesting that progressor MCIs had less binding capacity than both stable MCIs and controls, and that stable MCIs had less binding capacity than controls. No other significant interactions were found ($p < .05$).

3.2.3. *Semantically related words*: The ANOVA indicated a main Group effect, $F(2,71) = 29.19$, $p < .0001$, $\eta^2 = .315$, a main Portion effect, $F(2,71) = 9.02$, $p < .001$, $\eta^2 = .30$, and a Group-by-Portion interaction, $F(2,71) = 3.08$, $p = .05$, $\eta^2 = .10$. Decomposition of the Group-by-Portion interaction indicated that progressor MCIs performed worse than both healthy controls and stable MCIs on the first trial of both portions of the task ($p < .001$ for both portions for both groups). When stable MCIs were compared with healthy controls, no difference was found on the first trial of the AB portion ($p = .34$), but stable MCIs performed worse than controls on the first trial of the AC portion ($p = .001$). Furthermore, both progressor and stable MCIs performed worse on

the first trial of the AC portion than on the first trial of the AB portion ($p < .01$ for progressor MCIs and $p < .05$ for stable MCIs), in contrast to controls, who performed equally well on the first trial of both portions of the task ($p = .83$) (Fig. 3b).

3.2.4. Correlations between memory scores, hippocampal volume, and vascular burden: A positive correlation was found between binding memory score and right hippocampal volume in progressor MCIs ($r = 0.38, p < .05$, one-tailed) (Table 2, see Fig. 4 for scatterplots), indicating that smaller right hippocampal volume is associated with worse binding capacity in progressor MCIs. In stable MCIs, binding memory score correlated with both right ($r = 0.51, p < .01$, one-tailed) and left ($r = 0.62, p = .001$, one-tailed) hippocampal volume, indicating that smaller right and left hippocampal volume is associated with worse binding capacity in stable MCIs. The interference score correlated positively with the number of WML in progressor MCIs ($\tau = 0.34, p < .05$, one-tailed) and with the number of vascular diseases in stable MCIs ($\tau = 0.32, p < .05$, one-tailed). The positive correlation in progressor MCIs indicates that a larger WML burden is associated with increased vulnerability to proactive interference in progressor MCIs, whereas the positive correlation in stable MCIs indicates that a larger clinical vascular burden is associated with increased vulnerability to proactive interference in stable MCIs.

3.2.5. Predictors of progression to dementia

Multivariate logistic regression results indicated that testing the full model against a constant-only model provided statically reliable results, $\chi^2 = 17.67, p < .01$, and allowed correct classification of 71% of patients (70% of progressors and 71% of stable MCIs). Only binding capacity showed a significant effect on predicting progression to

dementia [$\text{Exp}(B) = 1.35$, I.C.: (1.12-1.64), $p < .01$]. The odds ratio indicated that each point lost on the binding memory score increased by 35% the likelihood of developing dementia. No other variable significantly predicted progression to dementia. Note that the results remained unchanged when the predictors were entered individually.

4. Discussion

This study indicates that MCIs have binding and interference difficulties, and that the AB/AC paired-associate paradigm is a valid task to assess these difficulties. Difficulty in binding unrelated information is revealed by the slower learning rate in MCIs on semantically unrelated words relative to healthy controls. This result is in line with those of previous studies indicating that MCIs show impairment when asked to associate unrelated items or to associate items with a context (Collie, et al., 2002; Dudas, Clague, Thompson, Graham, & Hodges, 2005; Nordahl, et al., 2005). Importantly, the deficit was associated with a coherent brain marker: persons with MCI who had smaller hippocampal volume showed less binding capacity than MCIs with larger hippocampal volume. In theoretical terms, this finding supports memory models that propose that the hippocampal formation is essential for binding new information (Moscovitch, 1989). It is also coherent with the data reported by Winocur, Moscovitch, and Bruni (1996) showing that persons with left temporal lobectomy have difficulty learning new word pairs in the AB/AC task.

Our study also revealed that the AB/AC task with semantically related word pairs is appropriate for measuring sensitivity to proactive interference in MCIs (see Winocur and Moscovitch, 1983 for similar results in institutionalized older adults). In this condition, persons with MCI had difficulty learning new associations following a previous learning phase, indicating heightened vulnerability to proactive interference. Similar

results were found using different paradigms (Ebert & Anderson, 2009; Loewenstein, et al., 2007; Bélanger, Belleville, & Gauthier, 2010), which suggests that susceptibility to interference could be ubiquitous in MCIs. A novel finding in this study is the relationship between vulnerability to proactive interference and the severity of vascular burden. Many studies have found that vascular burden impairs frontal lobe functions (eg., Tullberg, et al., 2004). Hence, our data suggest that by impairing functioning of the frontal lobe, vascular burden diminish resistance to proactive interference (Dolan & Fletcher, 1997; Henson, et al., 2002; Shimamura, et al., 1995).

Binding capacity and resistance to interference were associated with different brain markers: hippocampal volume and vascular burden, respectively. This relationship between binding and vulnerability to proactive interference in MCIs and distinct brain indicators shows that resistances to interference and binding capacity are independent, which constitutes a novel finding of this study. It also indicates that memory deficits in MCI are probably related to a constellation of brain changes. These would include damage to the medio-temporal areas as well as disruption of the frontal lobe functions. Because they reflect independent processes, these changes might not be equally valid predictors of progression to dementia, as revealed by our follow-up findings.

Over the three-year follow-up, 48% of MCIs had progressed to dementia, which is consistent with other studies that also included a longitudinal component (Landau, et al., 2010; Loewenstein, et al., 2007; Petersen, 1999). Identifying markers that can discriminate progressor MCIs from stable MCIs would be useful in clinical decision making as it may help selecting candidates for clinical trials and eventual therapeutic interventions. The comparison of memory impairment patterns in MCIs who progressed to dementia with those in stable MCIs showed that both groups had binding deficits and were vulnerable to

interference. However, MCIs who progressed to dementia showed greater binding difficulty than those who remained stable. The two groups did not differ on any other target variables. In line with these results, binding deficit was a strong predictor for progression to dementia, and the addition of other variables to the model did not increase prediction accuracy. It was found that each point drop in the binding score resulted in a 35% increase in the risk of progression to dementia over the next three years.

The fact that interference was not a significant predictor of future decline provides relevant information for clinicians. First, it underscores the fact that not all memory tasks have the same power to predict progression, and that care should be taken to select appropriate testing conditions. A related point was put forward by Balota et al., 2010. Using a variety of standard clinical tests, they also found that not all tasks were equivalent in predicting further progression.

In this study, hippocampal volume was not a marker of neurodegenerative disease in MCI. This was determined by comparing progressor and stable MCIs and by regression analysis. In support of our results, Landau and collaborators (2010) found that episodic memory deficit was superior to hippocampal volume in predicting progression to dementia. However, this result is at odds with studies indicating that hippocampal atrophy predicts progression from MCI to Alzheimer's disease (Apostolova et al., 2006; Jack, et al., 1999). Variations in sample size and characteristics as well as data acquisition methods (e.g., manual versus automatic) may explain these conflicting results (Jak et al., 2009; Landau, et al., 2010; Pruessner et al., 2010). This finding on hippocampal volume is also surprising because there was a strong relationship between binding deficits (which predicted dementia) and hippocampal volume. Because the measures were correlated, both would be expected to predict dementia. There are many reasons for this finding. One lies

in the fact that hippocampal volume was equally correlated with binding in stable and progressor MCIs. This result is consistent with the fact that binding is governed by the hippocampus in normal individuals. Our data therefore indicate that older adults with smaller hippocampus, whether caused or not by a neurodegenerative disease, have lower binding capacity. Therefore, whereas hippocampal volume measured at entry is sensitive to dementia, it may not have been specific enough to predict dementia in this small sample size. The large variability in volume size in MCIs may also explain why hippocampal volume was not a strong predictor of progression. One way to circumvent this problem might be to use hippocampal volume change as a predictor rather than volume size at entry. In a recent study using different MRI techniques, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative suggested using annual changes in medial temporal lobe volumes rather than baseline hippocampal volumes to discriminate progressor from stable MCIs (Risacher et al., 2010). More research is needed to clarify the role of brain markers in predicting MCI progression.

Some limitations of this study should be mentioned. First, the number of participants was small, particularly in the control group. Nevertheless, our results were highly significant and the surprising results were consistently corroborated by other studies, providing external validity for our findings. Another limitation was the ceiling effect in healthy controls on the AB/AC task with semantically related words. Note, however, that this task was designed to assess interference capacity, which was not affected by the ceiling effect when only the first trial of each task portion was considered. Furthermore, we did not assess the predictive value of non-memory cognitive functions, which could be considered a limitation. Note that our goal was to compare the contribution of memory processes typically associated with hippocampal vs. frontal lobe

regions, although recent work suggests that tasks assessing attentional control could be particularly useful for predicting subsequent decline (Belleville et al, 2007; Bélanger & Belleville, 2009; Balota et al., 2010).

In summary, we used two versions of the AB/AC paired-associate paradigm to assess binding and interference deficits in MCI, which led to some novel findings. First, we found impaired binding capacity and greater vulnerability to interference in MCI. These impairments were related to different neurobiological markers: binding capacity was related to hippocampal volume, and resistance to interference was related to vascular burden. In addition, we found that binding deficits predicted progression to dementia. In sum, our data shed light on impaired memory processes in MCIs and factors that could be useful for identifying progressive disease in MCIs.

Table 1. *Demographic and clinical cognitive tests of MCIs and controls (SD in parentheses).*

	Controls (n = 28)	MCI (n = 49)	Stable MCIs (n = 24)	Progressor MCIs (n = 22)
Age	70.6 (6.1)	71.6 (7.1)	69.8 (7.3)	72.9 (6.8)
Sex	M8, F20	M24, F25	M11, F11	M13, F11
Education	12.9 (3.7)	13.3 (4.9)	13.7 (5.1)	12.9 (4.6)
Vascular burden				
Vascular diseases	1.04(1.00)	1.71(1.54) ^a	1.88(1.48)	1.64(1.71)
WML	4.21(3.34)	6.66(4.11) ^a	6.81(4.20)	6.10(4.18)
Hippocampal vol.				
Left (vol/ICV)	1.63(0.21) ^{E-03}	1.50(0.29) ^{E-03 a}	1.48(0.17) ^{E-03}	1.52(0.24) ^{E-03}
Right (vol/ICV)	1.65(0.26) ^{E-03}	1.57(0.21) ^{E-03}	1.58(0.21) ^{E-03}	1.54(0.22) ^{E-03}
Memory scores				
Binding	13.43(4.37)	7.98(6.18) ^a	10.08(6.07)	5.05(5.35) ^{a,b}
Interference	-0.11(1.99)	1.39(2.81) ^a	1.25(3.18)	1.59(2.57)
General functioning				
MMSE	29.6 (0.6)	27.8 (1.6) ^a	28.3 (1.2) ^a	27.2 (1.8) ^{a,b}
MDRS	140.5 (3.0)	133.9 (7.3) ^a	137.2 (5.2)	129.6 (7.1) ^{a,b}
Memory				
RL/RI-16 immediate	11.9 (2.1)	8.0 (3.5) ^a	9.7 (2.8) ^a	5.9 (3.4) ^{a,b}
RL/RI-16 delay	12.1 (2.2)	8.6 (3.7) ^a	10.1 (2.9) ^a	6.6 (3.7) ^{a,b}
BEM immediate	9.8 (1.2)	7.0 (2.5) ^a	7.6 (2.5) ^a	6.3 (2.5) ^a
BEM delay	9.3 (1.5)	6.1 (2.7) ^a	7.1 (2.4) ^a	4.8 (2.8) ^{a,b}
Rey immediate	15.9 (5.8)	11.4 (6.5) ^a	13.9 (6.8)	8.4 (5.4) ^{a,b}
Rey delayed	15.7 (5.5)	11.6 (6.2) ^a	14.2 (6.3)	8.6 (5.0) ^{a,b}
Executive functions				
Coding	62.0 (15.1)	45.6 (12.7) ^a	46.7 (12.5) ^a	45.4 (13.7) ^a
Stroop	28.1 (8.4)	39.3 (14.4) ^a	37.8 (12.7) ^a	41.7 (17.2) ^a
Apraxia				
Rey copy	32.8 (2.6)	29.3 (4.7) ^a	29.7 (4.7) ^a	28.5 (4.9) ^a
Language				
Boston	13.6 (1.4)	12.8 (1.7) ^a	13.4 (1.2)	11.9 (1.9) ^{a,b}
Visual perception				
Benton	24.2 (3.8)	23.4 (3.7)	23.6 (4.0)	23.0 (3.5)

Note: Abbreviation: BEM = *Batterie d'efficience mnésique*; MCI = Mild cognitive impairment; MDRS = Mattis Dementia Rating Scale; MMSE = Mini Mental State Examination; RL/RI= Immediate and delayed recall of the Rey Figure; vol/ICV = hippocampal volume/intracranial volume; WML = white matter lesions. The number of subjects for neuroimaging data are n=19 for controls, n=44 for MCIs, n=21 for Stable MCIs and n=20 for Progressor MCIs. Significant p values ($p \leq .05$) ^adifference from controls and ^bdifference from stable MCIs are shown.

Table 2. Correlations between memory and MRI scores for MCIs and controls.

	Vascular burden		Hippocampal volume	
	Vascular diseases	WML	Left	Right
Binding				
Controls	-0.08	0.09	-0.14	0.04
Stable MCIs	0.07	0.06	0.62**	0.51**
Progressor MCIs	-0.03	-0.10	0.26	0.38*
Interference				
Controls	-0.05	-0.19	0.12	0.04
Stable MCIs	0.32*	-0.20	0.03	0.12
Progressor MCIs	0.05	0.34*	-0.07	-0.06

Note: Abbreviation: WML = white matter lesions.

Significant p values ($*p \leq .05$ and $**p \leq .01$). See Methods for details. See Fig. 4 for scatterplots of progressors.

Figure legends

Fig. 1. Example of hippocampal delimitation. **(A)** shows the caudal limitation; **(B)** shows how fimbria is excluded from measurement; **(C)** shows that hippocampus is distinguished from the overlying amygdala by the alveus.

Fig. 2. MRI images of an MCI patient with white matter lesions. White arrow indicates a confluence of white matter lesions.

Fig. 3. Performance by progressor MCIs, stable MCIs, and healthy older adults on the AB/AC paired-associate tasks. **(A)** shows that both groups of MCIs have a slower learning rate than controls and that progressor MCIs have a slower learning rate than stable MCIs, suggesting that both MCI groups have binding impairment and that this impairment is greater in progressor MCIs than in stable MCIs; **(B)** shows that both MCI groups performed worse on the first trial of the AC portion than on the first trial of the AB portion, in contrast to controls, who performed equally well on the first trial of both portions of the task, suggesting that both MCI groups are vulnerable to proactive interference.

Fig. 4. Scatterplots between memory, MRI scores, and vascular diseases for MCIs. **(A)** shows the correlation between binding memory score and right hippocampal volume in progressor MCIs (filled dots) and stable MCIs (empty dots); **(B)** shows the correlation between proactive interference and the severity of white matter lesions in progressor MCIs; **(C)** shows the correlation between binding memory score and left hippocampal volume in stable MCIs; **(D)** shows the correlation between proactive interference and the number of vascular diseases in stable MCIs.

Fig. 1

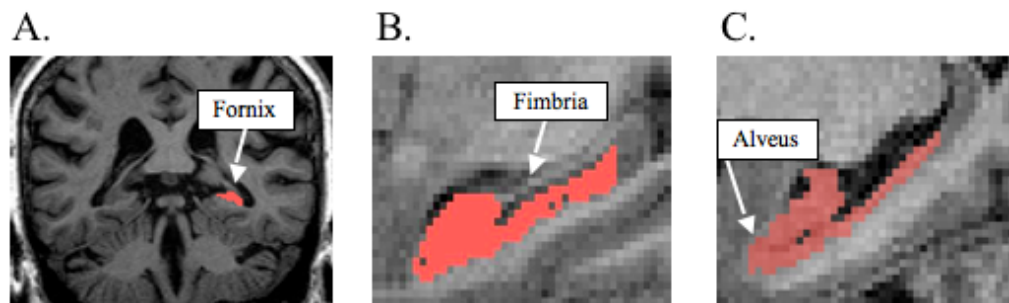


Fig. 2

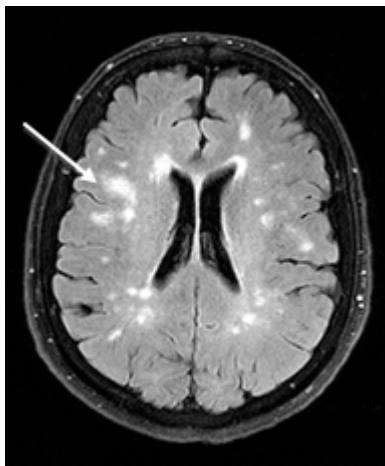


Fig. 3

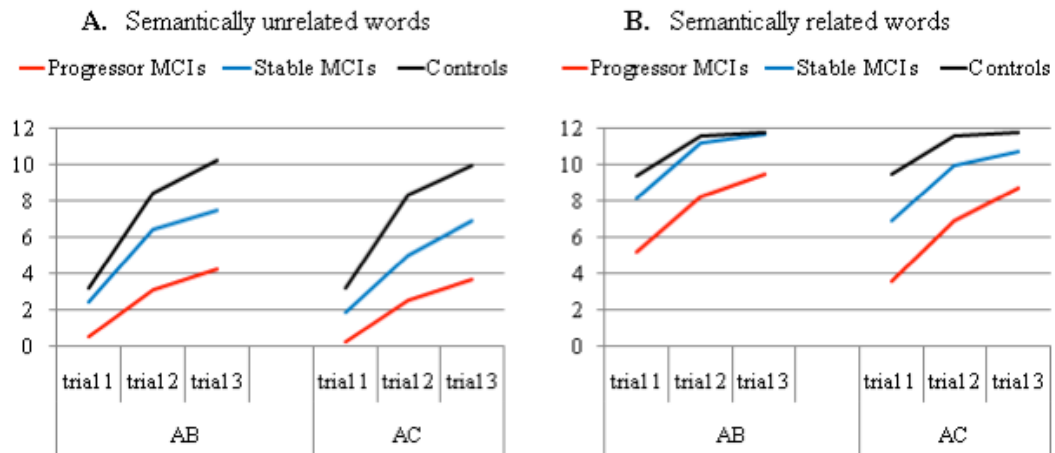
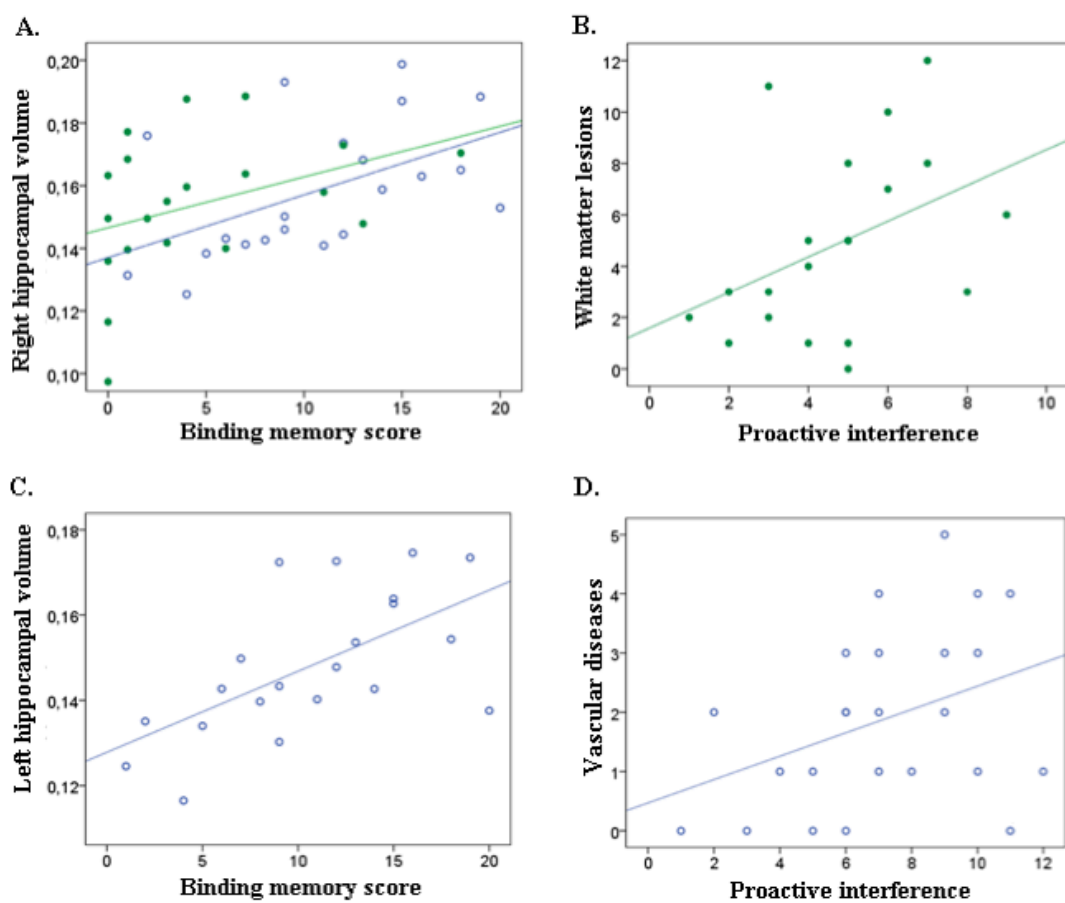


Fig. 4



Acknowledgments

Author Contributions: SV collected and analyzed the data under the supervision of SB.

SV and SB wrote the manuscript. All authors read the final version of the article.

Acknowledgments: This study was supported by a joint grant from the **Heart and Stroke Foundation**, the **Canadian Institutes of Health Research** and the **Alzheimer Society of Canada** to SB, an FRSQ *chercheur national* grant to SB, and a CIHR doctoral scholarship to SV. We thank Silvana Marti, Marc-Antoine Labelle, Émilie Lepage, and Jacinthe Lacombe for assistance in data collection; the clinical neuropsychology service of the *Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* (Chief, Francine Fontaine, Ph.D.) for their contribution to the interpretation of test results; Dr. Serge Gauthier, Dr. Christian Bocti, and the cognition clinic of the *Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal* (Director: Dr. Marie-Jeanne Kergoat) for mild cognitive impairment referral; Samira Mellah for supervising and collecting the MRI data; Danielle Tisserand for hippocampal volume quantification; Pierre Bourgoin for WML quantification; Francine Giroux for statistical assistance; and Amanda Leonard and Margaret McKyes for editing the article.

Disclosure Statement: Data contained in this submitted manuscript have not been previously published or submitted elsewhere, and will not be submitted elsewhere while under consideration at *Neurobiology of Aging*. The authors report no conflict of interest.

References

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anderson, M.C., Neely, J.H., 1996. Interference and inhibition in memory retrieval. In E.L. Bjork & R.A. Bjork (Eds.), *Handbook of Perception and Memory* (Vol. 10, pp. 237-313). San Diego: Academic Press.
- Apostolova, L.G., Dinov, I.D., Dutton, R.A., Hayashi, K.M., Toga, A.W., Cummings, J.L., Thompson, P.M., 2006. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 129(Pt 11), 2867-2873.
- Balota, D.A., Tse, C.S., Hutchison, K.A., Spieler, D.H., Duchek, J.M., Morris, J.C., 2010. Predicting conversion to dementia of the Alzheimer's type in a healthy control sample: the power of errors in Stroop color naming. *Psychol Aging*, 25(1), 208-218.
- Belleville, S., Chertkow, H., Gauthier, S., 2007. Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(4), 458-469.
- Bélanger, S., Belleville, S., 2009. Semantic inhibition impairment in mild cognitive impairment : a distinctive feature of upcoming cognitive decline? *Neurology*, 23(5), 592-606.
- Bélanger, S., Belleville, S., Gauthier, S., 2010. Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: Effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia*, 48(2), 581-590.
- Benton, A.L., Hamsher, K., Varney, N.R., Spreen, O., 1983. *Contributions to neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.

- Bocti, C., Swartz, R.H., Gao, F.Q., Sahlas, D.J., Behl, P., Black, S.E., 2005. A New Visual Rating Scale to Assess Strategic White Matter Hyperintensities Within Cholinergic Pathways in Dementia. *Stroke*, 36(10), 2126-2131.
- Calvini, P., Chincarini, A., Gemme, G., Penco, M.A., Squarcia, S., Nobili, F., Rodriguez, G., Bellotti, R., Catanzariti, E., Cerello, P., De Mitri, I., Fantacci, M.E., MAGIC-5 Collaboration; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2009. Automatic analysis of medial temporal lobe atrophy from structural MRIs for the early assessment of Alzheimer disease. *Medical Physics*, 36(8), 3737-3747.
- Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., MacKenzie, C.R., 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40(5), 373-383.
- Collie, A., Myers, C., Schnirman, G., Wood, S., Maruff, P., 2002. Selectively impaired associative learning in older people with cognitive decline. *J Cogn Neurosci*, 14(3), 484-492.
- Cummings, J.L., 1994. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia*, 5(3-4), 177-180.
- De Jager, C., Blackwell, A.D., Budge, M.M., Sahakian, B.J., 2005. Predicting cognitive decline in healthy older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13(8), 735-740.
- Desrosiers, J., Bravo, G., Hebert, R., Dubuc, N., 1995. Reliability of the revised functional autonomy measurement system (SMAF) for epidemiological research. *Age Ageing*, 24(5), 402-406.
- Dolan, R.J., Fletcher, P.C., 1997. Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature*, 388(6642), 582-585.

- Dudas, R., Clague, F., Thompson, S., Graham, K., Hodges, J., 2005. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43(9), 1266-1276.
- Ebert, P.L., Anderson, N.D., 2009. Proactive and retroactive interference in young adults, healthy older adults, and older adults with amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 15(01), 83.
- Eritaia, J., Wood, S.J., Stuart, G.W., Bridle, N., Dudgeon, P., Maruff, P., Velakoulis, D., Pantelis, C., 2000. An optimized method for estimating intracranial volume from magnetic resonance images. *Magn Reson Med*, 44(6), 973-977.
- Field A P. Discovering statistics using SPSS. London ; Thousand Oaks, SAGE. 2005.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P.R., 1975. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Freibergs, V., 1968. *Normes d'association libre aux 100 mots Kent-Rosanoff* , Université de Montréal. Institut de psychologie. ed.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R.C., Ritchie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J.L., de Leon, M., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M.C., Whitehouse, P., Winblad, B., International Psychogeriatric Association Expert Conferene on mild cognitive impairment., 2006. Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262-1270.
- Hanseeuw, B.J., Seron, X., Ivanoiu, A., 2010. Increased sensitivity to proactive interference in amnesic mild cognitive impairment is independent of associative and semantic impairment. *Brain Cogn*, 72(2), 325-331.

- Henson, R.N., Shallice, T., Josephs, O., Dolan, R.J., 2002. Functional magnetic resonance imaging of proactive interference during spoken cued recall. *Neuroimage*, 17(2), 543-558.
- Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., O'Brien, P.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Boeve, B. F., Waring, S.C., Tangalos, E.G., Kokmen, E., 1999. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7), 1397-1403.
- Jak, A.J., Bangen, K.J., Wierenga, C.E., Delano-Wood, L., Corey-Bloom, J., Bondi, M.W., 2009. Contributions of neuropsychology and neuroimaging to understanding clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Int Rev Neurobiol*, 84, 81-103.
- Kaplan, E.F., Goodglass, H., Weintraub, S., 1983. *The Boston Naming Test (2nd edition)*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger.
- Landau, S.M., Harvey, D., Madison, C.M., Reiman, E.M., Foster, N.L., Aisen, P.S., Petersen, R.C., Shaw, L.M., Trojanowski, J.Q., Jack, J.R., Weiner, M.W., Jagust, W.J., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative., 2010. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(3), 230-238.
- Loewenstein, D.A., Acevedo, A., Agron, J., Duara, R., 2007. Vulnerability to Proactive Semantic Interference and Progression to Dementia among Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 24(5), 363-368.
- Lu, H., Nagele-Poetscher, L.M., Golay, X., Lin, D., Pomper, M., van Zijl, P.C., 2005. Routine clinical brain MRI sequences for use at 3.0 Tesla. *J Magn Reson Imaging* 22(1), 13-22.
- Mattis, S., 1976. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. In L. Bellak & T. B. Karasu (Eds.), *Geriatric Psychiatry* (pp. 77–121). New York: Grune & Stratton.

- McPherson, S.E., Cummings, J.L., 1996. Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain Cogn*, 31(2), 269-282.
- Meyer, J.S., Rauch, G., Rauch, R.A., Haque, A., 2000. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*, 21(2), 161-169.
- Mitchell, A.J., Shiri-Feshki, M., 2009. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 119(4), 252-265.
- Moscovitch, M., 1989. Confabulation and the frontal system: Strategic vs, associative retrieval in neuropsychological theories of memory. In H. L. Roediger & F. I. M. Craik (Eds.), *Varieties of memory and consciousness: Essays in honour of Endel Tulving* (pp. 133-160). New-York: Erlbaum: Hillsdale.
- Nadel, L., Moscovitch, M., 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, 7(2), 217-227.
- New, B., Pallier, C., Brysbaert, M., Ferrand, L., 2004. A new French lexical database. *Behav Res Methods*, 36, 516-524.
- Nordahl, C., Ranganath, C., Yonelinas, A., Decarli, C., Reed, B., Jagust, W., 2005. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43(11), 1688-1697.
- Perri, R., Serra, L., Carlesimo G. A. & Caltagirone, C., 2007. Amnestic Mild Cognitive Impairment: Difference of Memory Profile in Subjects Who Converted or Did Not Convert to Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, 21 (5), 549-558.
- Petersen., R.C., 1999. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch neurol*, 56(3), 303-308.

- Petersen, R.C., & Morris, J.C., 2005. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch neurol*, 62(7), 1160-1167.
- Posner, H.B., Tang, M.X., Luchsinger, J., Lantigua, R., Stern, Y., & Mayeux, R., 2002. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*, 58(8), 1175-1181.
- Pruessner, J.C., Dedovic, K., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L., Dagher, A., Lupien, S.J., 2010. Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 179-191.
- Regard, M., 1981. Cognitive rigidity and flexibility: a neuropsychological study. Unpublished Ph.D. dissertation. University of Victoria, Canada.
- Rey, A., 1959. *Test de copie d'une figure complexe: manuel*. Paris: Les éditions du centre de psychologie appliquée.
- Risacher, S.L., Shen, L., West, J.D., Kim, S., McDonald, B.C., Beckett, L.A., Harvey, D.J., Jack, C.R., Weiner, M.W., Saykin, A.J., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative., 2010. Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging*, 31(8), 1401-1418.
- Román, G.C., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L., Chui, H.C., 2002. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*, 1(7), 426-436.
- Shimamura, A.P., Jurica, P.J., Mangels, J.A., Gershberg, F.B., Knight, R.T., 1995. Susceptibility to memory interference effects following frontal lobe damage: Findings from tests of paired-associated learning. *J Cogn Neurosci*, 7(2), 144-152.
- Signoret, J.L., 1991. *Batterie d'efficience mnésique BEM 144*. Paris: Elsevier.

- Striepens, N., Scheef, L., Wind, A., Popp, J., Spottke, A., Cooper-Mahkorn, D., Suliman, H., Wagner, M., Schild, H.H., Jessen, F., 2010. Volume loss of the medial temporal lobe structures in subjective memory impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 29(1), 75-81.
- Tullberg, M., Fletcher, E., DeCarli, C., Mungas, D., Reed, B.R., Harvey, D.J., Weiner, M.W., Chui, H.C., Jagust, W.J., 2004. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*, 63(2), 246-253.
- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., Coyette, F. (Eds.), 2004. *L'Évaluation des troubles de la mémoire: Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Marseille.
- Van der Linden, M., Wijns, C., Von Frenkell, R., Coyette, F., Seron, X., 1989. *Un questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (QAM)*. Bruxelles: Editest.
- Villeneuve, S., Belleville, S., Massoud, F., Bocti, C., Gauthier, S., 2009. Impact of Vascular Risk Factors and Diseases on Cognition in Persons with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 27(4), 375-381.
- Villeneuve, S., Massoud, F., Bocti, C., Gauthier, S., Belleville, S., 2011. The nature of episodic memory deficits in MCI with and without vascular burden. *Neuropsychologia*, Ahead of print, doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.001.
- Wahlund, L.O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjogren, M., Wallin, A., Ader, H., Leys, D., Pantoni, L., Pasquier, F., Erkinjuntti, T., Scheltens, P., European Task Force on Age-Related White Matter Changes., 2001. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, 32(6), 1318-1322.

- Wechsler, D., 1997. *Wechsler Adult Intelligence Scale-III* New York: Psychological Corporation.
- Winocur, G. Moscovitch, M. 1983. Paired-Associate Learning in Institutionalized and Noninstitutionalized Old People: An Analysis of Interference and Context Effects. *Journal of Gerontology*, 38(4), 455-464.
- Winocur, G., Moscovitch, M., Bruni, J. 1996. Heightened Interference on Implicit, but Not Explicit, Tests of Negative Transfer: Evidence from Patients with Unilateral Temporal Lobe Lesions and Normal Old People. *Brain Cogn*, 30(1), 44-58.
- Wu, C.C., Mungas, D., Petkov, C.I., Eberling, J.L., Zrelak, P.A., Buonocore, M.H., Brunberg, J.A., Haan, M.N., Jagust, W.J., 2002. Brain structure and cognition in a γ sample of elderly Latinos. *Neurology*, 59(3), 383-391.

CHAPITRE 8

Discussion générale

L'objectif principal de cette thèse était d'évaluer l'impact du fardeau vasculaire sur la cognition des personnes avec TCL. La mémoire épisodique étant atteinte de façon importante et précoce dans la démence, une attention particulière lui a été portée. Dans cette discussion, les principaux résultats des trois études empiriques seront rappelés et reliés aux travaux existant dans la littérature. Ensuite, nous approfondirons comment ces résultats contribuent à trois questions importantes dans ce domaine, soit : la classification clinique des TCL, la nature des prédicteurs de progression et le lien entre TCL mixte et DV mixte. Nous terminerons en exposant les limites de cette thèse et en proposant des pistes de recherche futures.

8.1 Rappel et discussion des principaux résultats

Premier article empirique: The impact of vascular risk factors and diseases on cognition in persons with mild cognitive impairment

La première étude de cette thèse visait à évaluer l'impact du fardeau vasculaire sur le fonctionnement cognitif des TCL amnestiques. Un objectif secondaire était de déterminer si les personnes avec un fardeau vasculaire élevé répondaient davantage aux critères de TCL de type domaine multiple qu'aux critères de TCL de type domaine unique. Pour cela, quatre scores composites ont été créés afin de mesurer les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire épisodique et le fonctionnement cognitif global. Dans cette étude, le fardeau vasculaire était évalué cliniquement en comptabilisant le nombre de maladies et de facteurs de risque vasculaires.

Cet article met en évidence l'impact délétère, mais sélectif, du fardeau vasculaire sur le fonctionnement exécutif des personnes avec TCL. Lorsque mesuré à

l'aide de tâches classiques, le fardeau vasculaire n'est pas corrélé avec la mémoire, la vitesse de traitement de l'information ou le fonctionnement cognitif global des personnes TCL, mais il est associé à un score exécutif plus faible. Ces résultats sont cohérents avec d'autres travaux dans la littérature qui ont montré une association entre le fardeau vasculaire et une diminution des fonctions exécutives (Kuo et al., 2005; Kuo et al., 2004; Singhmanoux & Marmot, 2005; Vicario, Martinez, Baretto, Diaz Casale, & Nicolosi, 2005). Néanmoins, ils n'appuient pas plusieurs autres données de la littérature qui indiquent que le fardeau affecte la vitesse de traitement de l'information (Aleman, Muller, Dehaan, & Vanderschouw, 2005; Kuo, et al., 2005; van Boxtel et al., 1997). Il est à noter qu'à la différence de notre étude, l'ensemble des travaux cités ici ont porté sur des participants âgés autonomes et non sur des personnes répondant aux critères de TCL. De plus, la nature des tâches utilisées pour mesurer la vitesse de traitement de l'information peut expliquer ces résultats à première vue contradictoires. Dans notre étude, la vitesse de traitement de l'information était évaluée à l'aide de tâches simples, soit les conditions de lecture et de dénomination du Stroop, et qui dépendaient vraisemblablement peu de l'intégrité des fonctions exécutives. À l'inverse, la majorité des études qui rapportent un impact négatif du fardeau vasculaire sur la vitesse de traitement de l'information ont fait appel à la tâche de code (Wais-III), qui reflète en partie l'intégrité de la mémoire de travail et des capacités d'alternance (Lezak, Howieson, & Loring, 2004).

Le fait que le fardeau n'ait pas été corrélé avec la mémoire épisodique des TCL dans cette étude s'explique possiblement par le score composite auquel nous avons eu recours. Le score composite de mémoire élaboré visait à mesurer le taux d'oubli. Or,

puisque le taux d'oubli n'est pas dépendant des processus stratégiques de mémoire (Moscovitch, 1989), il est normal qu'il n'ait pas été influencé par le fardeau. Rappelons que l'examen des modèles de mémoire ainsi que la revue de la littérature sur le fardeau vasculaire nous ont permis d'émettre l'hypothèse que seuls les processus stratégiques devraient être affectés par le fardeau vasculaire. Comme nous le verrons plus loin, l'utilisation de tâches plus spécifiques, permettant de mesurer tant les processus stratégiques que non-stratégiques, a apporté des résultats différents.

Les résultats obtenus dans cette étude suggèrent également que le fardeau vasculaire augmente les déficits exécutifs de façon non linéaire. En regroupant les personnes TCL en fonction du nombre de maladies vasculaires dont elles souffraient (aucune, une ou plusieurs maladies), nous avons observé que la présence d'une seule maladie vasculaire n'était pas associée à un dysfonctionnement exécutif. L'impact sur les fonctions exécutives se manifestait en présence de plusieurs maladies vasculaires. Ce résultat, qui indique que le fardeau affecte la cognition de façon non linéaire, trouve des appuis empiriques dans la littérature. En effet, d'autres auteurs ont montré que le fait d'avoir deux maladies vasculaires potentialisait le risque de développer des troubles cognitifs. Par exemple, Posner et al. (2002) ont montré que les personnes qui souffrent d'hypertension *ou* de maladie cardiaque n'ont pas un risque plus élevé de développer une DV lorsque comparé aux individus n'ayant pas ces maladies vasculaires. Toutefois, le fait de souffrir d'hypertension *et* de maladie cardiaque triplerait le risque de développer une DV. Les patients souffrant d'hypertension *et* de diabète seraient quant à eux six fois plus à risque de développer une DV (voir aussi Kalmijn, Feskens, Launer & Kromhout, 1998; Yaffe, 2007). Ces résultats supportent

également la notion de *frailty*, qui postule que c'est l'accumulation de maladies qui rend la personne vulnérable (Rockwood & Mitnitski, 2007).

Enfin, les résultats de l'étude apportent une piste intéressante quant aux facteurs jouant un rôle dans l'hétérogénéité cognitive des TCL. Ils montrent en effet que ceux sans fardeau vasculaire rencontrent majoritairement les critères cliniques de TCL amnestique domaine unique, alors que ceux avec fardeau vasculaire remplissent majoritairement les critères cliniques de TCL amnestique domaine multiple. Le fardeau vasculaire semble donc jouer un rôle dans l'hétérogénéité cognitive des TCL et influencer la classification clinique de ceux-ci. Soulignons que d'autres facteurs, dont il n'a pas été question dans cette étude, mais qui ont été abordé dans le chapitre 4, tels que la dépression, ont également possiblement une influence non négligeable sur l'hétérogénéité cognitive clinique des TCL (Apostolova & Cummings, 2008; Hudon, Belleville, & Gauthier, 2008; Palmer et al., 2007).

Deuxième article empirique : The nature of memory impairment is modulated by the vascular burden in persons with MCI

L'objectif de cette seconde étude était d'évaluer la mémoire des personnes TCL avec ou sans fardeau vasculaire en comparant des tâches qui font appel ou non aux processus stratégiques de mémorisation. Le rappel libre et la mémoire de contexte ont été utilisés comme mesure des processus stratégiques alors que la reconnaissance a permis de mesurer les processus non-stratégiques. Un second objectif de cet article était de vérifier si le profil cognitif des TCL qui évoluent vers une démence diffère de celui des TCL qui restent stables.

De manière générale, cet article a permis d'appuyer l'hypothèse voulant que le fardeau vasculaire chez les TCL perturbe le circuit frontal sous-cortical (Cummings, 1993; McPherson & Cummings, 1996) et conséquemment les processus stratégiques de mémorisation (Lafosse et al., 1997; Nordlund et al., 2007; Reed, Eberling, Mungas, Weiner, & Jagust, 2000; Traykov et al., 2005). Ainsi, nous avons mis en évidence une atteinte restreinte aux processus stratégiques de mémorisation chez les TCL avec un fardeau vasculaire élevé et une atteinte des processus stratégiques et non-stratégiques de mémorisation chez les TCL sans fardeau. Ce profil qualitativement différent entre les deux groupes de TCL est plus marqué quand le fardeau est mesuré cliniquement en comptabilisant le nombre de facteurs de risque et de maladies vasculaires. Lorsque le fardeau est mesuré neuroradiologiquement, en évaluant la sévérité des atteintes de la substance blanche, ce profil est présent, mais particulièrement chez les personnes faiblement scolarisées. Ce patron suggère un effet protecteur de la scolarité sur l'impact délétère des atteintes de la substance blanche sur la cognition. Nous reviendrons plus tard aux implications qu'ont ces résultats pour la notion de réserve.

Le patron noté pour l'ensemble des TCL vasculaires et non-vasculaires est également observé quand seuls les résultats des TCL ayant évolué vers une démence sont analysés : les TCL vasculaires sont moins touchés que les TCL non-vasculaires au niveau des processus non-stratégiques de mémorisation alors que les deux groupes ont une atteinte équivalente des processus stratégiques de mémorisation. Soulignons toutefois qu'une atteinte des processus non-stratégiques de mémorisation était quantifiable, bien que moins importante, chez les TCL vasculaires qui progressent vers

une démence. Cette observation, appuyée par des données récentes de la littérature (Jicha et al., 2006; Nordlund et al., 2010), nous porte à croire que certains TCL avec un fardeau vasculaire élevé souffraient d'une étiologie mixte. La notion de TCL mixte sera traitée dans une section ultérieure puisqu'elle est, selon nous, d'une importance capitale dans la compréhension de l'hétérogénéité du TCL.

Enfin, soulignons que le taux de progression vers une démence était légèrement supérieur pour les TCL vasculaires (56%) que non-vasculaires (48%) mais que cette différence n'était pas significative. Les données concernant le taux de progression des TCL vasculaires et non-vasculaires sont extrêmement variables d'une étude à l'autre dans la littérature. Alors que certains trouvent un taux de progression plus important chez les TCL qui ont une comorbidité vasculaire (Ravaglia et al., 2006), d'autres ont trouvé l'inverse (Marra, Ferraccioli, Vita, Quaranta, & Gainotti, 2010; Nordlund, et al., 2010). Des différences méthodologiques, telles l'appariement au niveau de la sévérité, les critères cliniques utilisés pour identifier les TCL, la source de recrutement ou la mesure employée pour mesurer le fardeau vasculaire ont pu influencer ces résultats.

Troisième article empirique: Memory interference and memory binding in persons with mild cognitive impairment: examining effect of progression and comorbid factors

Le but de la troisième étude était d'évaluer les difficultés de mémoire associative (*binding*) et la vulnérabilité à l'interférence proactive dans le TCL tout en caractérisant les substrats neuronaux associés à ces difficultés mnésiques. Une tâche inspirée du paradigme AB/AC avec des paires de mots non sémantiquement reliés a été

construite afin d'évaluer les difficultés de *binding*. Une tâche équivalente a été construite avec des paires de mots sémantiquement associés afin d'évaluer la vulnérabilité à l'interférence. De plus, cette dernière étude avait comme objectif d'identifier les facteurs permettant de prédire la progression vers une démence.

Appuyant des études antérieures, cette étude a montré que les TCL sont vulnérables à l'interférence proactive (Loewenstein, Acevedo, Agron, & Duara, 2007; Loewenstein et al., 2004) et présentent une baisse des capacités de *binding* en mémoire épisodique lorsque comparés à des personnes âgées saines (Collie, Myers, Schnirman, Wood, & Maruff, 2002; Dudas, Clague, Thompson, Graham, & Hodges, 2005; Nordahl & al., 2005; Pike, Rowe, Moss, & Savage, 2008). Précisons, qu'à l'instar des études antérieures, cette étude a tenté d'isoler chacun de ces déficits afin de s'assurer que les difficultés d'interférence ne pouvaient pas être mieux expliquées par les difficultés de *binding* et vice et versa. Même après ce contrôle, les deux processus étaient atteints chez les TCL.

Une découverte novatrice de cet article est la mise en évidence que la vulnérabilité à l'interférence est associée au fardeau vasculaire alors que les déficits de *binding* sont associés au volume de l'hippocampe chez les TCL. Un lien entre les difficultés de *binding* et la volumétrie de l'hippocampe avait déjà été suggéré par Collie et al. en 2002, mais n'avait jamais été testé à notre connaissance. Nos résultats apportent donc un appui empirique à cette hypothèse. Le lien entre le fardeau vasculaire et la vulnérabilité à l'interférence est également cohérent avec la littérature puisque la vulnérabilité à l'interférence est habituellement associée à des difficultés

frontales (Shimamura, Jurica, Mangels, Gershberg, & Knight, 1995). Enfin, puisque la résistance à l'interférence nécessite la mise en place de différents processus stratégiques de mémorisation, le lien entre le fardeau vasculaire et la vulnérabilité à l'interférence est également cohérent avec la deuxième étude empirique de cette thèse.

Les résultats de cette troisième étude indiquent également que les difficultés de *binding* représentent un marqueur fiable pour identifier les TCL qui sont dans une phase prodromale de démence. En effet, nos résultats suggèrent que les TCL qui éprouvent des difficultés de *binding* dans la tâche AB/AC avec des mots sémantiquement reliés ont huit fois plus de chance de progresser vers une démence. Contrairement à nos hypothèses, le volume de l'hippocampe n'était pas un marqueur de progression. Bien que ces résultats soient surprenants et en contradiction avec plusieurs études (Apostolova et al., 2006; Calvini et al., 2009; Jack et al., 1999), ils trouvent également un certain appui dans la littérature. Dans une étude récente effectuée chez plus de 85 TCL ayant progressé vers une démence, Landau et al. (2010) ont montré que les atteintes de la mémoire épisodique étaient un meilleur prédicteur que le volume de l'hippocampe pour identifier les progresseurs. Dans l'étude de Landau et al. (2010), lorsque le volume de l'hippocampe était analysé seul, celui-ci permettait de prédire la progression vers une démence. Toutefois, lorsque d'autres facteurs tels les scores en mémoire épisodique étaient pris en compte dans l'analyse, ceux-ci ne permettaient plus de prédire la progression vers une démence. Les auteurs pensent que cela est dû au fait que ces facteurs soient fortement corrélés.

Les différences dans les modes de quantification du volume hippocampique (Jak et al., 2009; Landau, et al., 2010; Pruessner et al., 2010) ainsi que la grande variabilité interindividuelle (Lupien et al., 2007; Pruessner, et al., 2010) pourraient expliquer les résultats contradictoires dans la littérature. Une option, telle que proposée dans une étude récente effectuée dans le cadre de *l'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, serait d'utiliser la perte de volume hippocampique mesurée sur une année plutôt qu'une mesure isolée du volume pour différencier les TCL qui vont progresser vers une démence de ceux qui vont rester stables (Risacher et al., 2010).

Les résultats de notre étude ne nous ont pas permis d'identifier la vulnérabilité à l'interférence et le fardeau vasculaire comme prédicteurs de la progression. Une étude effectuée par Bombois et collaborateurs (2008) a montré que les anomalies de la substance blanche ne sont pas de bons prédicteurs de démence chez les TCL lorsque tous les types de démences sont confondus. Toutefois, les anomalies de la substance blanche étaient de bons prédicteurs pour la DV et la démence mixte (voir Nordlund et al., 2010 pour des résultats semblables). Ainsi, la vulnérabilité à l'interférence et le fardeau vasculaire pourraient être des prédicteurs spécifiques à la DV et à la démence mixte, mais non à la DTA. L'étiologie des démences n'ayant pas été spécifié dans cette thèse, nous n'avons pu répliquer ces résultats forts intéressants. Une avenue de recherche future serait donc d'évaluer si la vulnérabilité à l'interférence est un indicateur valide pour prédire la progression vers une DV ou une démence mixte.

8.2 Classification clinique des TCL vasculaires et mesure du fardeau vasculaire

Dans cette thèse, nous avons identifié les TCL avec un fardeau vasculaire élevé cliniquement (tel que mesuré par le nombre de maladies vasculaires) et neuroradiologiquement (tel que mesuré par la sévérité des anomalies de la substance blanche). Il importe de souligner que d'autres critères ont été proposés pour évaluer la notion de TCL vasculaire. Toutefois, il existe, à ce jour, très peu de consensus quant aux critères les plus appropriés pour identifier les TCL vasculaires. Frisoni et al. ont proposé en 2002 des critères inspirés de ceux élaborés pour la DV sous-corticale (Erkinjuntti et al., 2000). Les TCL vasculaires devaient 1) montrer une détérioration des fonctions cognitives (perturbation de la mémoire et des fonctions exécutives), sans toutefois avoir un impact significatif sur la vie quotidienne de la personne et devaient 2) avoir une maladie cérébrovasculaire corroborée par l'imagerie cérébrale et la présence ou l'histoire de signes neurologiques. Les critères proposés par Frisoni et al., (2002) ont été très peu utilisés dans la littérature. En particulier, la présence de signes neurologiques est un critère peu employé par les études répertoriées. Les études effectuées sur le TCL vasculaire ont majoritairement reposé sur des critères neuroradiologiques. Encore là, aucune ligne directrice n'existe quant au type d'échelle à favoriser ou quant aux régions d'intérêt à analyser. Dans cette thèse, nous avons fait appel à une échelle clinique et à l'échelle de Wahlund, une échelle largement utilisée et qui permet de quantifier la sévérité des anomalies de la substance blanche selon quatre stades de sévérité (0 : aucune lésion, 1 : points focaux, 2 : confluence débutante, 4 : large confluence), et ce, sur quatre régions cérébrales (frontale, pariéto-occipitale, temporale, infratentoriale/cervelet et ganglions de la base) (Wahlund et al., 2001). Dans

l'étude 2, nous avons utilisé la présence de lésions confluentes comme critère neuroradiologique pour identifier les personnes avec fardeau vasculaire élevé. Les lésions de nature confluentes, lorsque comparées aux lésions focales, progressent beaucoup plus rapidement et signalent donc possiblement une maladie évolutive (Schmidt, Petrovic, Ropele, Enzinger, & Fazekas, 2007).

Le fait d'avoir recours à une échelle semi-quantitative plutôt qu'à une échelle permettant une quantification volumétrique des lésions n'autorise toutefois pas une analyse fine des atteintes en fonction de leur localisation. Par exemple, l'échelle ne permet pas une distinction claire entre les atteintes péri-ventriculaires et les atteintes de la substance blanche profonde. Cette distinction aurait pu être intéressante puisque Delano-Wood et al., (2009) ont montré que les patients TCL avec des difficultés prédominantes de mémoire et de langage montrent un taux plus élevé d'anomalies dans les régions péri-ventriculaires de la substance blanche alors que les TCL avec une atteinte des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information montrent davantage de lésions dans la substance blanche profonde (voir cependant Debette et al., 2007 pour des résultats légèrement différents). Ainsi, la localisation des lésions pourrait influencer la nature des déficits cognitifs. Par ailleurs, soulignons que les échelles semi-quantitatives ont l'avantage d'être plus faciles à utiliser en clinique puisqu'elles ne nécessitent pas de logiciels informatiques spécialisés. De plus, nos travaux permettent une meilleure généralisation à la réalité clinique. Enfin, les échelles semi-quantitatives ont montré de bons accords inter-juges et des corrélations satisfaisantes avec les échelles permettant une quantification volumétrique des anomalies de la substance blanche (Kapeller, 2003).

Une des forces de notre travail a été de combiner des mesures radiologiques et cliniques du fardeau vasculaire. Plusieurs des études répertoriées ne tiennent pas compte des facteurs de risque et des maladies vasculaires malgré leur grande pertinence. Nos résultats appuient l'importance d'évaluer non seulement les atteintes cérébrovasculaires identifiées neuroradiologiquement, mais également les facteurs de risque et les maladies vasculaires. Les facteurs de risque et les maladies vasculaires peuvent être mesurés à l'aide de questionnaires comme ce fut le cas dans notre étude ou à l'aide de mesures directes (ex. : prise de pression artérielle). Bien que la seconde façon soit plus juste lorsqu'il est question d'évaluer la sévérité d'une maladie, un questionnaire comptabilisant le nombre de maladies pourrait se révéler plus valide pour mesurer l'ensemble du fardeau vasculaire. Rappelons que les facteurs de risque et les maladies vasculaires n'affectent pas la cognition de façon linéaire (voir Chapitre 5 et aussi ; Kalmijn, et al., 1996; Llewellyn et al., 2010; Peila, Rodriguez, Lenore & Launer, 2002 ; Posner et al., 2002). Il importe ainsi, selon nous, de calculer l'ensemble des maladies et non seulement la sévérité d'une maladie isolée.

8.3 La démence mixte et le TCL mixte

Des travaux récents dans la littérature portent à croire que certains patients avec un fardeau vasculaire élevé pourraient en fait souffrir d'une étiologie mixte. Une étude anatomo-clinique a révélé qu'en plus des signes neuropathologiques propres à la MA, 38% des TCL ayant progressé vers une démence montraient, lors de l'autopsie, des lésions vasculaires (lésions de la substance blanche et lacunes) (Jicha et a., 2006). Nordlund et al., (2010) ont également montré que la présence de lésions vasculaires

surajoutée aux dépôts d'amyloïdes était fréquents chez les TCL. De plus en plus d'auteurs proposent même que la démence mixte serait le type de démence le plus répandu, particulièrement chez les plus âgés (Kalaria & Skroog, 2002; Rockwood, 2003; voir aussi MRC CFAS, 2001). Supportant cette idée, Kramer et al., (2004) ont mis en évidence un patron d'atteinte hétérogène chez des personnes diagnostiquées comme souffrant d'une DV. Alors que certains montraient un taux d'oubli normal, comme c'est habituellement le cas dans la DV, d'autres avaient un taux d'oubli rapide, caractéristique de la MA. Plus important encore, l'examen post-mortem révélait que ceux dont le taux d'oubli était rapide avaient des signes neuropathologiques d'une MA ainsi que des lésions vasculaires alors que ceux dont le taux d'oubli était normal ne montraient pas de signe de MA. Cette étude montre bien que la présence de maladies vasculaires peut être associée à une étiologie vasculaire, mais également mixte.

Nos travaux appuient ces observations dans le TCL. En effet, dans l'étude 2, les TCL avec un fardeau élevé qui ont progressé vers une démence avaient une atteinte significative, bien que légère, des processus non-stratégiques de mémorisation. Selon nous, ce résultat s'explique par la présence d'étiologie mixte, chez certains TCL vasculaires, qui affecte dès lors tant les processus stratégiques que non-stratégiques.

8.4 Outils permettant d'identifier les personnes qui progresseront vers la démence

Le suivi longitudinal des TCL ainsi que l'utilisation d'outils permettant d'isoler des processus spécifiques représentent deux forces de cette thèse dont les retombées cliniques sont indéniables. En effet, il est essentiel de développer des tests

neuropsychologiques sensibles et spécifiques, permettant d'identifier les TCL, mais surtout de discriminer ceux qui vont progresser vers une démence de ceux qui vont rester stables. Ceci est particulièrement vrai dans un contexte où il n'existe toujours pas de marqueur biologique fiable permettant d'identifier une MA ou une DV à un stade débutant. Enfin, bien qu'il n'existe toujours pas de traitement pharmacologique pour traiter les TCL, l'identification de TCL présentant un prodrome de démence est essentielle pour la mise en place d'essais cliniques valides.

À la lumière de nos résultats, il est possible de conclure que la tâche de rappel libre/reconnaissance est sensible pour différencier les TCL progressifs des TCL non progressifs, et ce, indépendamment de la comorbidité vasculaire. Comme il a été mentionné auparavant, les difficultés de *binding* mises en évidence à l'aide de la tâche AB/AC avec des mots sémantiquement reliés semblent également prédire quels TCL vont progresser vers une démence. Enfin, la tâche de mémoire de contexte s'est révélée, quant à elle, seulement sensible pour identifier les TCL non-vasculaires allant progresser vers une démence. Ainsi, l'utilisation de tâches mesurant les processus non-stratégiques semble permettre de discriminer les TCL avec un fardeau vasculaire qui vont progresser vers une démence, de ceux qui vont rester stables. Puisque les processus non-stratégiques de mémoire sont précocement atteints dans la MA, mais non dans la DV (Tierney et al., 2001), cette observation pourrait renforcer l'idée présentée dans le paragraphe précédent suggérant que certains TCL vasculaires avaient une étiologie mixte.

8.5 Forces et limites

Les études rapportées ici ont de nombreuses forces mais également des faiblesses. Parmi les forces soulignons le suivi longitudinal, l'évaluation clinique et neuropsychologique du fardeau vasculaire, le grand nombre de sujets dans l'étude 1, ainsi que l'utilisation de tâches neuropsychologiques tant cliniques qu'expérimentales. Les critères de sélection utilisés étaient également extrêmement rigoureux, laissant penser que nos participants étaient représentatifs de la population en général. Sur le plan des limites, la plus importante selon nous est l'absence d'autopsie permettant de statuer sur l'étiologie des démences suite au décès. Une confirmation du diagnostic aurait permis d'affirmer que le profil cognitif des TCL vasculaires représente une phase pré-clinique de DV. Une autopsie aurait également permis d'isoler les TCL avec une étiologie mixte, permettant ainsi de délimiter avec certitude un patron d'atteinte pour la DV pure et pour la démence mixte. Soulignons cependant que cela ne remet pas en cause l'objectif général de cette thèse qui était d'évaluer l'impact du fardeau vasculaire sur l'hétérogénéité cognitive des TCL, puisque cet objectif ne nécessite pas comme tel d'avoir accès à des données neuropathologiques.

Une autre limite de cette thèse est le nombre de sujets dans certaines de nos études. Bien que ce nombre était acceptable vu la population étudiée, nous avons fait des sous-groupes ce qui a considérablement diminué le nombre de participants par groupe. Les effets montrés dans chacune des études étaient néanmoins cohérents avec nos hypothèses issues de la littérature et étaient cohérents au travers de nos études.

En ce qui a trait au matériel utilisé, les tâches expérimentales ont toutes été construites suivant des critères méthodologiques strictes afin d'augmenter la précision de celles-ci pour isoler les processus souhaités. Dans le troisième article empirique, un effet plafond a toutefois été trouvé dans la tâche AB/AC avec des mots sémantiquement reliés chez notre groupe contrôle aux essais 2 et 3. Puisque nous avons des hypothèses précises sur l'essai 1, nous avons tout de même pu confirmer nos hypothèses. L'ajout de paires de mots aurait cependant été souhaitable pour annuler cet effet plafond, mais il faut noter qu'il aurait risqué d'occasionner un effet plancher chez les personnes avec TCL.

8.6 Perspectives futures

Les résultats découlant de cette thèse ouvrent la voie à une multitude de pistes d'intervention. D'abord, il serait intéressant de voir si un meilleur contrôle des maladies vasculaires pourrait diminuer les déficits cognitifs et la progression des TCL vasculaires (American Psychiatric Association, 2000; Deschaintre, Richard, Leys, & Pasquier, 2009). Certains résultats de la littérature vont dans ce sens. Par exemple, Deschaintres et al. (2009) ont montré que les personnes souffrant de MA dont les facteurs de risque vasculaires sont contrôlés montrent un taux de déclin plus lent que ceux dont les facteurs de risques vasculaires ne sont pas contrôlés. Des études faisant appel aux mêmes types de protocole, mais ciblant spécifiquement les TCL, sont essentielles, selon nous. Si un contrôle des facteurs de risque vasculaire permet de ralentir le déclin cognitif des TCL, celui-ci retardera également le moment où la personne éprouve une perte d'autonomie significative. Les répercussions d'un tel effet tant sur la qualité de vie de la personne que sur la société sont indiscutables.

L'identification des TCL qui sont dans un processus évolutif ouvre également des avenues pour la mise sur pied d'essais cliniques efficaces. Les molécules utilisées dans les essais cliniques ciblent habituellement des processus spécifiques à la maladie en cause. Or, puisque près de 50% des TCL ne sont pas dans une phase pré-clinique de démence (Mitchell & Shiri-Feshki, 2009), l'inclusion de ceux-ci dans les essais cliniques diminue les chances d'identifier des traitements pharmacologiques valides. De plus, puisque les TCL vasculaires souffrent possiblement une étiologie autre qu'Alzheimer, le fardeau vasculaire devrait être pris en compte dans ce type d'étude.

Des travaux effectués dans les dernières années se sont intéressés aux interventions non pharmacologiques. Un intérêt particulier a été porté aux interventions cognitives. Parmi les interventions cognitives existantes, celles ciblant la mise en place de stratégies mnésiques pour favoriser l'encodage ont montré des effets bénéfiques sur les capacités de rappel des personnes âgées normales, ainsi que des personnes avec TCL (Belleville, 2008; Belleville, Gilbert, Fontaine, Gagnon, & Gauthier, 2006). Puisque nos résultats montrent un impact du fardeau vasculaire spécifique aux processus stratégiques de mémorisation, l'enseignement de diverses stratégies de mémoire est susceptible d'améliorer les performances mnésiques de ces derniers. Un intérêt devrait donc être porté sur cette population dans l'élaboration de projets futurs. Des études longitudinales sont également essentielles pour évaluer l'impact de telles interventions sur le déclin cognitif des TCL, ainsi que sur l'autonomie de ceux-ci.

Enfin, une avenue de recherche qui a été très peu étudiée chez les TCL, mais qui mérite une attention particulière selon nous, renvoie à la réserve cognitive. En

modifiant le lien entre les atteintes neuroanatomiques et les atteintes cliniques, la réserve cognitive pourrait expliquer plusieurs résultats contradictoires dans la littérature. Nos travaux, supportés par des travaux antérieurs (Dufouil, Alperovitch, & Tzourio, 2003), ont montré que seuls les TCL dont la réserve est faible (inféré sur la base de la scolarité) sont affectés par les lésions de la substance blanche. Dans les avenues de recherche future, il serait intéressant de regarder l'impact de la réserve sur d'autres facteurs. À titre d'exemple, il pourrait être intéressant d'évaluer si la présence d'une seule maladie ou d'un seul facteur de risque vasculaire est suffisante pour perturber la cognition des TCL dont la réserve est inférieure. Enfin, l'intégration de marqueurs de réserve devrait être incluse dans les études visant à identifier les prédicteurs de progression. Il est en fait possible, par exemple, que le volume de l'hippocampe soit un facteur de prédiction de progression valide chez les TCL avec une réserve faible, mais non chez ceux dont la réserve est élevée.

De façon globale, les résultats de cette thèse indiquent que le fardeau vasculaire joue un rôle important dans l'hétérogénéité des TCL. En plus d'augmenter des déficits exécutifs, le fardeau a un impact négatif sur les processus stratégiques de mémorisation. Dans l'ensemble, cette thèse appuie également l'hypothèse que les TCL vasculaires ont une étiologie différente des TCL non-vasculaires, puisque la nature des processus atteints est qualitativement et quantitativement différente entre les deux groupes de TCL. Alors que les premiers sont probablement dans un prodrome de DV ou de démence mixte, les seconds sont possiblement dans un prodrome DTA. Ces données soulignent l'importance de mesurer le fardeau vasculaire chez les TCL.

Références pour introduction et discussion générale

- Adam, S., Van der Linden, M., Ivanoiu, A., Juillerat, A. C., Bechet, S., & Salmon, E. (2007). Optimization of encoding specificity for the diagnosis of early AD: the RI-48 task. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(5), 477-487.
- Aleman, A., Muller, M., Dehaan, E., & Vanderschouw, Y. (2005). Vascular risk factors and cognitive function in a sample of independently living men. *Neurobiology of Aging*, 26(4), 485-490.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (4th ed.): American Psychiatric Publishing, Inc.
- Anderson, M. C., & Neely, J. H. (1996). Interference and inhibition in memory retrieval. In E. L. Bjork & R. A. Bjork (Eds.), *Handbook of Perception and Memory* (Vol. 10, pp. 237-313). San Diego: Academic Press.
- Anson, O., & Paran, E. (2005). Hypertension and cognitive functioning among the elderly: an overview. *Am J Ther*, 12(4), 359-365.
- Apostolova, L. G., & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric Manifestations in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of the Literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 115-126.
- Apostolova, L. G., Dinov, I. D., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L., et al. (2006). 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 129(Pt 11), 2867-2873.
- Bélanger, S., & Belleville, S. (2009). Semantic inhibition impairment in mild cognitive impairment: A distinctive feature of upcoming cognitive decline? *Neuropsychology*, 23(5), 592-606.
- Bélanger, S., Belleville, S., & Gauthier, S. (2010). Inhibition impairments in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: Effect of congruency proportion in a Stroop task. *Neuropsychologia*, 48(2), 581-590.
- Belleville, S. (2008). Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 20(1), 57-66.
- Belleville, S., & Bélanger, S. (2006). Dysfonctions de la mémoire de travail et du contrôle de l'attention dans la Maladie d'Alzheimer. In C. Belin, A. M. Ergis & O. Moreaud (Eds.), *Actualités sur les démences: aspects cliniques et neuropsychologiques* (pp. 35-50). Marseille: Solal.

- Belleville, S., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2007). Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology, 21*(4), 458-469.
- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., & Gauthier, S. (2006). Improvement of Episodic Memory in Persons with Mild Cognitive Impairment and Healthy Older Adults: Evidence from a Cognitive Intervention Program. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 22*(5-6), 486-499.
- 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.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and cognition 62*(2), 113-119.
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology, 17*(1), 69-81.
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., de Boysson, C., & Ménard, M. C. (2008). Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. *Progress in Brain Research, 169*, 365-375.
- Bennett, I. J., Golob, E. J., Parker, E. S., & Starr, A. (2006). Memory evaluation in mild cognitive impairment using recall and recognition tests. *J Clin Exp Neuropsychol, 28*(8), 1408-1422.
- Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Executive function deficits in normal aging, Alzheimer's disease, and frontotemporal dementia. *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement, 2*(3), 181-189.
- Bombois, S., Debette, S., Bruandet, A., Delbeuck, X., Delmaire, C., Leys, D., et al. (2008). Vascular Subcortical Hyperintensities Predict Conversion to Vascular and Mixed Dementia in MCI Patients. *Stroke, 39*(7), 2046-2051.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain pathology 1*(3), 213-216.
- Buckner, R. L. (2004). Memory and Executive Function in Aging and AD: Multiple Factors that Cause Decline and Reserve Factors that Compensate. *Neuron, 44*(1), 195-208.
- Calvini, P., Chincarini, A., Gemme, G., Penco, M. A., Squarcia, S., Nobili, F., et al. (2009). Automatic analysis of medial temporal lobe atrophy from structural MRIs for the early assessment of Alzheimer disease. *Medical Physics, 36*(8), 3737-3747.

- Cannata, A. P., Alberoni, M., Franceschi, M., & Mariani, C. (2002). Frontal impairment in subcortical ischemic vascular dementia in comparison to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 13(2), 101-111.
- Chow, T. W., & Cumming, J. F. (1999). *Frontal-subcortical circuits*. In: Miller, B. L., eds. *The Human Frontal Lobes*. London: Guilford Press.
- Collette, F., Salmon, E., Van der Linden, M., Chicherio, C., Belleville, S., Degueldre, C., et al. (1999). Regional brain activity during tasks devoted to the central executive of working memory. *Brain research. Brain research reviews*, 7(3), 411-417.
- Collie, A., Myers, C., Schnirman, G., Wood, S., & Maruff, P. (2002). Selectively impaired associative learning in older people with cognitive decline. *J Cogn Neurosci*, 14(3), 484-492.
- Cukierman, T., Gerstein, H. C., & Williamson, J. D. (2005). Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 48(12), 2460-2469.
- Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of neurology*, 50(8), 873-880.
- Cummings, J. L. (1994). Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia*, 5(3-4), 177-180.
- Dahle, C. L., Jacobs, B. S., & Raz, N. (2009). Aging, vascular risk, and cognition: Blood glucose, pulse pressure, and cognitive performance in healthy adults. *Psychology and Aging*, 24(1), 154-162.
- De Jager, C., Blackwell, A. D., Budge, M. M., & Sahakian, B. J. (2005). Predicting cognitive decline in healthy older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13(8), 735-740.
- Debette, S., Bombois, S., Bruandet, A., Delbeuck, X., Lepoittevin, S., Delmaire, C., et al. (2007). Subcortical Hyperintensities Are Associated With Cognitive Decline in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Stroke*, 38(11), 2924-2930.
- Delano-Wood, L., Bondi, M. W., Sacco, J., Abeles, N., Jak, A. J., Libon, D. J., et al. (2009). Heterogeneity in mild cognitive impairment: Differences in neuropsychological profile and associated white matter lesion pathology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(06), 906.
- Della Sala, S., Cowan, N., Beschin, N., & Perini, M. (2005). Just lying there, remembering: Improving recall of prose in amnesic patients with mild cognitive impairment by minimising interference. *Memory*, 3-4, 435-440.

- Deschaintre, Y., Richard, F., Leys, D., & Pasquier, F. (2009). Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*, *73*(9), 674-680.
- Dudas, R., Clague, F., Thompson, S., Graham, K., & Hodges, J. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*(9), 1266-1276.
- Dufouil, C., Alperovitch, A., & Tzourio, C. (2003). Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology*, *60*(5), 831-836.
- Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., et al. (2000). Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*, *59*, 23-30.
- Fowler, K. S., Saling, M. M., Conway, E. L., Semple, J. M., & Louis, W. J. (2002). Paired associate performance in the early detection of DAT. *J Int Neuropsychol Soc*, *8*(1), 58-71.
- Frisoni, G. B., Galluzzi, S., Bresciani, L., Zanetti, O., & Geroldi, C. (2002). Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. *Journal of Neurology*, *249*(10), 1423-1432.
- Froger, C., Taconnat, L., Landre, L., Beigneux, K., & Isingrini, M. (2009). Effects of level of processing at encoding and types of retrieval task in mild cognitive impairment and normal aging. *J Clin Exp Neuropsychol*, *31*(3), 312-321.
- Garrard, P., Perry, R., & Hodges, J. R. (1997). Disorders of semantic memory *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* *62*(5), 431-435.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., et al. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, *367*(9518), 1262-1270.
- Gauthier, S., & Rockwood, K. (2003). Does vascular MCI progress at a different rate than does amnesic MCI? *Int Psychogeriatr*, *15 Suppl 1*, 257-259.
- Gluck, M. A., & Myers, C. (1993). Hippocampal mediation of stimulus representation: a computational theory. *Hippocampus*, *3*(4), 491-516.
- Graham, N. L., Emery, T., & Hodges, J. R. (2004). Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*(1), 61-71.
- Hayden, K. M., Warren, L. H., Pieper, C. F., Ostbye, T., Tschanz, J. T., Norton, M. C., et al. (2005). Identification of VaD and AD prodromes: the Cache County Study. *Alzheimers Dement*, *1*(1), 19-29.

- Hodges, J. R., & Patterson, K. (1995). Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications *Neuropsychologia* 33(4), 441-559.
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2008). The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 20(04).
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2009). The assessment of recognition memory using the Remember/Know procedure in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 70(1), 171-179.
- Hudon, C., Belleville, S., Souchay, C., Gely-Nargeot, M. C., Chertkow, H., & Gauthier, S. (2006). Memory for gist and detail information in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 20(5), 566-577.
- Hudon, C., Villeneuve, S., Belleville, S., & Gauthier, S. (soumis). The effect of semantic orientation at encoding on free recall performance in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*
- Ivanoiu, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A. C., Mulligan, R., et al. (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.
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., et al. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7), 1397-1403.
- Jak, A. J., Urban, S., McCauley, A., Bangen, K. J., Delano-Wood, L., Corey-Bloom, J., et al. (2009). Profile of hippocampal volumes and stroke risk varies by neuropsychological definition of mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(06), 890.
- Jicha, G. A., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K., Cha, R., Ivnik, R. J., et al. (2006). Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Archives of neurology*, 63(5), 674-681.
- Kalaria, R. N., & Skoog, I. (2002). Overlap with Alzheimer's disease. In T. Erkinjuntti & S. Gauthier (Eds.), *Vascular cognitive impairment* (pp. 145-166). Philadelphia: Dunitz.
- Kalmijn, S., Feskens, E. J., Launer, L. J., & Kromhout, D. (1996). Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke*, 27(12), 2230-2235.

- Kapeller, P. (2003). Visual Rating of Age-Related White Matter Changes on Magnetic Resonance Imaging: Scale Comparison, Interrater Agreement, and Correlations With Quantitative Measurements. *Stroke*, 34(2), 441-445.
- Kluger, A., Ferris, S. H., Golomb, J., Mittelman, M. S., & Reisberg, B. (1999). Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 12(4), 168-179.
- Knopman, D. S., & Roberts, R. (2010). Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates. *Journal of Alzheimer's disease* 20(3), 699-709.
- Kramer, J. H. (2002). Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72(2), 217-220.
- Kramer, J. H., Mungas, D., Reed, B. R., Schuff, N., Weiner, M. W., Miller, B. L., et al. (2004). Forgetting in dementia with and without subcortical lacunes. *Clin Neuropsychol*, 18(1), 32-40.
- Kuo, H. K., Jones, R. N., Milberg, W. P., Tennstedt, S., Talbot, L., Morris, J. N., et al. (2005). Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physical functions in older adults: a longitudinal analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(7), 1154-1161.
- Kuo, H. K., Sorond, F., Iloputaife, I., Gagnon, M., Milberg, W., & Lipsitz, L. A. (2004). Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59(11), 1191-1194.
- Lafosse, J. M., Reed, B. R., Mungas, D., Sterling, S. B., Wahbeh, H., & Jagust, W. J. (1997). Fluency and memory differences between ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 11(4), 514-522.
- Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Reiman, E. M., Foster, N. L., Aisen, P. S., et al. (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75(3), 230-238.
- Lekeu, F., & Van der Linden, M. (2005). Le fonctionnement de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. In A. M. Ergis, M.-C. Gély-Nargeot & M. Van der Linden (Eds.), *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer* (pp. 73-117). Marseille: Solal.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Lindeboom, J., Schmand, B., Tulner, L., Walstra, G., & Jonker, C. (2002). Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(2), 126-133.

- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Agron, J., & Duara, R. (2007). Vulnerability to Proactive Semantic Interference and Progression to Dementia among Older Adults with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(5), 363-368.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Luis, C., Crum, T., Barker, W. W., & Duara, R. (2004). Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 10(1), 91-100.
- Lowndes, G. J., Saling, M. M., Ames, D., Chiu, E., Gonzalez, L. M., & Savage, G. (2008). Recall and Recognition Measures of Paired Associate Learning in Healthy Aging. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 15(4), 506-522.
- Loy-English, I., & Feldman, H. (2003). La démence vasculaire: le début d'une nouvelle ère. *La Revue canadienne de la Maladie d'Alzheimer*, 4-8.
- Lupien, S. J., Evans, A., Lord, C., Miles, J., Pruessner, M., Pike, B., et al. (2007). Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage*, 34(2), 479-485.
- Luria, A. R. (1973). *The neuropsychology of memory*. New York: Wiley.
- Manns, J. R., Hopkins, R. O., Reed, J. M., Kitchener, E. G., & Squire, L. R. (2003). Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron*, 37(1), 171-180.
- Marra, C., Ferraccioli, M., Vita, M. G., Quaranta, D., & Gainotti, G. (2010). Patterns of Cognitive Decline and Rates of Conversion to Dementia in Patients with Degenerative and Vascular Forms of MCI. *Curr Alzheimer Res*.
- Masur, D. M., Fuld, P. A., Blau, A. D., Crystal, H., & Aronson, M. K. (1990). Predicting development of dementia in the elderly with the Selective Reminding Test. *J Clin Exp Neuropsychol*, 12(4), 529-538.
- McGeoch, J. A. (1942). *The psychology of human learning*. New York: Longmans, Green.
- McNay, E. C., Ong, C. T., McCrimmon, R. J., Cresswell, J., Bogan, J. S., & Sherwin, R. S. (2010). Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(4), 546-553.
- McPherson, S. E., & Cummings, J. L. (1996). Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain and Cognition*, 31(2), 269-282.
- Meyer, J., Xu, G., Thornby, J., Chowdhury, M., & Quach, M. (2002). Longitudinal analysis of abnormal domains comprising mild cognitive impairment (MCI) during aging. *Journal of the neurological sciences*, 201(1-2), 19-25.

- Mitchell, A. J., & Shiri-Feshki, M. (2009). Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, *119*(4), 252-265.
- Moscovitch, M. (1989). Confabulation and the frontal system: Strategic vs, associative retrieval in neuropsychological theories of memory. In H. L. Roediger & F. I. M. Craik (Eds.), *Varieties of memory and consciousness: Essays in honour of Endel Tulving* (pp. 133-160). New-York: Erlbaum: Hillsdale.
- Moscovitch, M. (1992). Memory and working-with-memory: A component process model based on modules and central systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*(3), 257-267.
- Moscovitch, M. (1995). Recovered consciousness: a hypothesis concerning modularity and episodic memory. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *17*(2), 276-290.
- Moser, D. J., Cohen, R. A., Paul, R. H., Paulsen, J. S., Ott, B. R., Gordon, N. M., et al. (2001). Executive function and magnetic resonance imaging subcortical hyperintensities in vascular dementia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, *14*(2), 89-92.
- Moulin, C. J., James, N., Freeman, J. E., & Jones, R. W. (2004). Deficient acquisition and consolidation: intertrial free recall performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*, *26*(1), 1-10.
- Nordahl, C., Ranganath, C., Yonelinas, A., Decarli, C., Reed, B., & Jagust, W. (2005). Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*(11), 1688-1697.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, A., Hansen, S., & Wallin, A. (2010). Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Goteborg MCI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *81*(5), 541-546.
- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Lind, K., Hansen, S., & Wallin, A. (2007). Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology*, *21*(6), 706-712.
- Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Backman, L., & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, *68*(19), 1596-1602.
- Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Parigi, A. D., Capurso, S. A., et al. (2006). Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiology of Aging*, *27*(7), 933-940.

- Peila, R., Rodriguez, B. L., & Launer, L. J. (2002). Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*, 51(4), 1256-1262.
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., & Caltagirone, C. (2005). Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*, 27(8), 1033-1055.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122 (Pt 3), 383-404.
- Petersen. (1999). Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(3), 303-308.
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of neurology*, 62(7), 1160-1167.
- Pike, K. E., Rowe, C. C., Moss, S. A., & Savage, G. (2008). Memory profiling with paired associate learning in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Neuropsychology*, 22(6), 718-728.
- Posner, H. B., Tang, M. X., Luchsinger, J., Lantigua, R., Stern, Y., & Mayeux, R. (2002). The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*, 58(8), 1175-1181.
- Price, C. C., Jefferson, A. L., Merino, J. G., Heilman, K. M., & Libon, D. J. (2005). Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology*, 65(3), 376-382.
- Pruessner, J. C., Dedovic, K., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L., et al. (2010). Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations - 2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 179-191.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., et al. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21(1), 51-58.
- Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des affections connexes au Canada.* (2009). Société Alzheimer.
- Reed, B. R., Eberling, J. L., Mungas, D., Weiner, M. W., & Jagust, W. J. (2000). Memory failure has different mechanisms in subcortical stroke and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 48(3), 275-284.

- Risacher, S. L., Shen, L., West, J. D., Kim, S., McDonald, B. C., Beckett, L. A., et al. (2010). Longitudinal MRI atrophy biomarkers: relationship to conversion in the ADNI cohort. *Neurobiol Aging*, *31*(8), 1401-1418.
- Rockwood, K., Howard, K., MacKnight, C., & Darvesh, S. (1999). Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology*, *18*(5), 248-254.
- Román, G. C., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L., & Chui, H. C. (2002). Subcortical ischaemic vascular dementia. *The Lancet Neurology*, *1*(7), 426-436.
- Salmon, D. P. (2000). Disorders of memory in Alzheimer's disease. In L. S. Cermak (Ed.), *Memory and Its Disorders* (Vol. 2, pp. 155-195). Amsterdam: Handbook of Neuropsychology Elsevier.
- Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (1999). Neuropsychology of Alzheimer's disease. In R. D. Terry, R. Katzman, K. L. Bick & S. S. Sisodia (Eds.), *Alzheimer Disease* (Vol. 2, pp. 39-56). Philadelphia, PA: Lippincott: Williams & Wilkens.
- Salmon, P., & Bondi, W. (2009). Neuropsychological Assessment of Dementia*. *Annual Review of Psychology*, *60*(1), 257-282.
- Schmidt, R., Petrovic, K., Ropele, S., Enzinger, C., & Fazekas, F. (2007). Progression of Leukoaraiosis and Cognition. *Stroke*, *38*(9), 2619-2625.
- Shimamura, A. P., Jurica, P. J., Mangels, J. A., Gershberg, F. B., & Knight, R. T. (1995). Susceptibility to memory interference effects following frontal lobe damage: Findings from tests of paired-associated learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*(2), 144-152.
- Singhmanoux, A., & Marmot, M. (2005). High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *Journal of Clinical Epidemiology*, *58*(12), 1308-1315.
- Skoog, I. (2004). Subcortical Vascular Dementia. *The Clinical Neuropsychologist*, *18*(1), 4-5.
- Stroobant, N., & Vingerhoets, G. (2009). Pre-existing cognitive impairment in candidates for cardiac surgery: an overview. *Heart*, *95*(22), 1820-1825.
- Tierney, M. C., Black, S. E., Szalai, J. P., Snow, W. G., Fisher, R. H., Nadon, G., et al. (2001). Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Archives of neurology*, *58*(10), 1654-1659.
- Traykov, L., Baudic, S., Raoux, N., Latour, F., Rieu, D., Smagghe, A., et al. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *229-230*, 75-79.

- Traykov, L., Baudic, S., Thibaudet, M. C., Rigaud, A. S., Smagghe, A., & Boller, F. (2002). Neuropsychological deficit in early subcortical vascular dementia: comparison to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *14*(1), 26-32.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. London: Oxford University Press.
- Van Boxtel, M. P., Gaillard, C., Houx, P. J., Buntinx, F., de Leeuw, P. W., & Jolles, J. (1997). Can the blood pressure predict cognitive task performance in a healthy population sample? *Journal of hypertension*, *15*(10), 1069-1076.
- Van der Linden, M., Seron, X., Le Gall, D., & Andrès, P. (1999). *Neuropsychology des lobes frontaux*. Marseille: Solal.
- Vanderploeg, R. D., Yuspeh, R. L., & Schinka, J. A. (2001). Differential episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Journal of the International Neuropsychological Society* *7*(5), 563-573.
- Vicario, A., Martinez, C. D., Baretto, D., Diaz Casale, A., & Nicolosi, L. (2005). Hypertension and cognitive decline: impact on executive function. *Journal of clinical hypertension (Greenwich)*, *7*(10), 598-604.
- Wahlund, L. O., Barkhof, F., Fazekas, F., Bronge, L., Augustin, M., Sjøgren, M., et al. (2001). A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke*, *32*(6), 1318-1322.
- Yaffe, K. (2007). Metabolic syndrome and cognitive disorders: is the sum greater than its parts? *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *21*(2), 167-171.
- Yonelinas, A. P., Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., Kroll, N. E., & Baynes, K. (2001). Hippocampal, parahippocampal and occipital-temporal contributions to associative and item recognition memory: an fMRI study. *Neuroreport*, *12*(2), 359-363.
- Zhou, H., Lu, W., Shi, Y., Bai, F., Chang, J., Yuan, Y., et al. (2010). Impairments in cognition and resting-state connectivity of the hippocampus in elderly subjects with type 2 diabetes. *Neuroscience Letters*, *473*(1), 5-10.
- Zola, S. M., Squire, L. R., Teng, E., Stefanacci, L., Buffalo, E. A., & Clark, R. E. (2000). Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *J Neurosci*, *20*(1), 451-463.