

LES EFFETS DU VIEILLISSEMENT NORMAL ET PATHOLOGIQUE SUR LA COGNITION

F. COLLETTE (1), E. SALMON (2, 3)

RÉSUMÉ : Des troubles cognitifs touchant principalement le fonctionnement exécutif et mnésique sont observés lors du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer, et sont associés à des changements au niveau de l'activité cérébrale. Il apparaît toutefois que différents facteurs sont susceptibles de retarder la survenue des troubles cognitifs, tels que la stimulation mentale ou la pratique d'une activité physique. De même, les prises en charge cognitives permettent d'améliorer le fonctionnement au quotidien des patients présentant une maladie d'Alzheimer (MA). Identifier les facteurs et techniques qui contribuent à maintenir une vitalité cognitive et/ou à contrer les effets de la MA permettra d'optimiser la qualité de vie des seniors.

MOTS-CLÉS : *Cognition - Vieillesse - Maladie d'Alzheimer*

L'augmentation de l'espérance de vie dans les pays industrialisés entraîne un vieillissement de la population qui représente à la fois une opportunité et une menace pour nos sociétés. L'opportunité provient de l'immense réserve de capital humain et d'expérience accumulée par les citoyens vieillissants. La menace va émerger, quant à elle, de l'augmentation du nombre de personnes de plus de 65 ans qui vont développer un syndrome démentiel (le plus fréquemment sous la forme de maladie d'Alzheimer) et de la présence de déficits cognitifs légers chez les seniors en l'absence de toute pathologie neurodégénérative. Afin de gérer au mieux la diminution potentielle d'autonomie chez ces personnes et de leur assurer une qualité de vie optimale, il convient d'identifier de façon très précise les processus cognitifs et neurobiologiques associés à ces changements liés à l'âge. Il s'agira donc de déterminer quels sont les processus cognitifs préservés et/ou altérés durant le vieillissement normal et pathologique, et également de cerner les facteurs susceptibles de retarder la survenue de ces déficits cognitifs.

L'identification des modifications cognitives associées au vieillissement et leur mise en rela-

THE EFFECT OF NORMAL AND PATHOLOGICAL AGING ON COGNITION
SUMMARY : Cognitive deficits in the executive and memory domains are observed in normal aging and Alzheimer's disease (AD). These deficits are associated with changes at the brain activity level. However, a series of factors are prone to delay the occurrence of cognitive deficits, such as mental stimulation or physical activity. Similarly, cognitive rehabilitation allows improving the daily life functioning of patients with AD. The identification of factors and techniques that contribute to maintain cognitive efficiency and/or counteract the effects of AD will allow optimizing quality of life of older people.

KEYWORDS : *Cognition - Aging - Alzheimer's disease*

tion avec une altération des substrats neurobiologiques est au cœur des travaux de recherche menés au Centre de Recherches du Cyclotron. Ces travaux ont plus particulièrement porté sur les domaines du fonctionnement exécutif et mnésique. En effet, ces difficultés sont celles les plus fréquemment rencontrées dans le vieillissement normal ainsi que dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (1, 2). Les modèles du fonctionnement mnésique font la distinction entre les systèmes de mémoire de travail et de mémoire épisodique. La mémoire épisodique est responsable des processus de stockage, encodage et récupération à long terme d'informations possédant un contexte spatial et temporel spécifique (3). La récupération d'informations en mémoire épisodique dépend à la fois de processus de familiarité (c'est-à-dire, la récupération automatique de l'information basée sur une impression de «savoir») et de processus de recollection du contexte spatio-temporel d'encodage (c'est-à-dire, se souvenir explicitement de détails associés à la situation d'encodage) (4). La mémoire de travail consiste en un système de stockage temporaire de l'information (5) qui comprend des composants responsables du stockage passif de l'information ainsi qu'un composant de contrôle attentionnel impliqué dans le fonctionnement exécutif. Le fonctionnement exécutif comprend une série de processus cognitifs de haut niveau (inhibition de réponses prédominantes, initiation de comportements, planification de l'action, flexibilité cognitive, jugement et prise de décision,...) dont la fonction est de faciliter l'adaptation à des situations nouvelles ou complexes lorsque les habiletés

(1) Directeur de Recherche FRS-FNRS; Centre de Recherche du Cyclotron; Département de Psychologie: Cognition et comportement, Université de Liège.

(2) Directeur Médical, Centre de Recherche du Cyclotron, Université de Liège.

(3) Neurologue responsable, Centre de la Mémoire, Service de Neurologie, CHU de Liège.

cognitives sur-apprises ou les comportements familiaux ne sont plus suffisants (6).

LE FONCTIONNEMENT EXÉCUTIF DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ET LE VIEILLISSEMENT NORMAL

La présence de déficits exécutifs chez des personnes présentant une démence de type Alzheimer a été rapportée à de nombreuses reprises dans la littérature (pour des revues, voir (7, 8)). Si ce déficit apparaît assez général et indépendant du degré de sévérité de la démence, des performances normales ont parfois été observées à certaines épreuves, qui varient d'un patient à l'autre (voir par exemple, (9)). De façon similaire, le vieillissement normal a également été associé à une diminution des capacités exécutives. Dans une revue récente de la question, nous avons souligné que si cette diminution des capacités touche bien les différentes facettes du fonctionnement exécutif (mise à jour, flexibilité, inhibition et gestion de doubles tâches), les déficits n'apparaissent toutefois pas généralisés, ce qui signale l'existence de processus très spécifiques au sein de ces quatre fonctions qui ne seraient pas altérés lors du vieillissement (10).

D'un point de vue clinique, ces études ont donc montré l'intérêt, dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, d'une évaluation approfondie du fonctionnement exécutif, en parallèle à l'évaluation des capacités de mémoire. Il convient par ailleurs de souligner que, parmi les tâches administrées aux patients Alzheimer, celles qui sont altérées de la façon la plus constante par la pathologie sont celles mettant en jeu les capacités d'inhibition. En revanche, dans le vieillissement normal, les capacités d'inhibition n'apparaissent pas systématiquement altérées. Par conséquent, nous avons orienté nos travaux de recherche vers une meilleure compréhension du fonctionnement inhibiteur dans le vieillissement normal et pathologique.

En effet, bien que la présence d'un dysfonctionnement inhibiteur soit fréquemment rapportée dans ces populations vieillissantes (10, 11), peu d'études ont simultanément exploré l'intégrité de différents processus d'inhibition au sein d'un même groupe de participants. D'un point de vue théorique, il est maintenant bien admis que l'inhibition n'est pas une entité cognitive unique, mais qu'il existerait, au contraire, plusieurs processus inhibiteurs pouvant être clairement distingués (12). De façon très résumée, nos travaux ont montré que, tant dans le vieillissement normal que la maladie

d'Alzheimer, il existerait une atteinte spécifique des processus d'inhibition contrôlés (13, 14). Ces résultats apparaissent également particulièrement intéressants d'un point de vue clinique puisqu'ils ont permis de mettre en exergue l'importance de sélectionner les tâches d'inhibition les plus sensibles dans le contexte du diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

LES BASES NEUROBIOLOGIQUES DES TROUBLES EXÉCUTIFS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ET LE VIEILLISSEMENT NORMAL

Les substrats cérébraux du fonctionnement exécutif ont été initialement attribués aux lobes frontaux. Toutefois, une série de données ont amené à considérer avec prudence l'interprétation selon laquelle le dysfonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer proviendrait d'une atteinte spécifique des régions cérébrales antérieures. Par exemple, les modifications neuropathologiques et du métabolisme cérébral dans ces régions ne représentent pas un symptôme-clé de la maladie d'Alzheimer au stade précoce. Une hypothèse alternative pourrait être que le dysfonctionnement exécutif présenté par les patients Alzheimer provient d'un transfert inefficace de l'information entre les régions cérébrales antérieures et postérieures (un processus de déconnexion). En effet, une altération de la transmission de l'information entre les différentes régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement exécutif, pourrait se répercuter sur la capacité des patients Alzheimer à synchroniser l'activité de régions cérébrales distinctes, et amener à une performance altérée dans des tâches évaluant le fonctionnement exécutif (15).

De nombreuses données provenant de domaines différents sont cohérentes avec la présence de modifications affectant la connectivité cérébrale dans la maladie d'Alzheimer (pour une revue, voir (16)). Ainsi, il apparaît que les deux marqueurs neuropathologiques principaux qui caractérisent la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques neuritiques, sont particulièrement présents dans les aires cérébrales donnant naissance aux longues fibres cortico-corticales reliant les différentes régions corticales. Par ailleurs, des travaux d'électrophysiologie et d'imagerie cérébrale ont mis en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle tant entre les régions antérieures et postérieures du cerveau qu'entre les hémisphères cérébraux. Un transfert inefficace de l'information entre régions

cérébrales a également été démontré en utilisant des épreuves cognitives. Ainsi, les patients Alzheimer présentent des performances déficitaires lorsqu'une co-activation des hémisphères s'avère nécessaire pour réaliser la tâche, alors que leurs performances dans les situations intra-hémisphériques correspondantes sont globalement préservées.

Il existe également des modifications dans les substrats cérébraux associés au fonctionnement exécutif lors du vieillissement normal. Plus particulièrement, il apparaît que, par rapport à des sujets jeunes, les personnes vieillissantes présentent une augmentation d'activité au niveau des régions préfrontales ainsi qu'un recrutement de régions contralatérales supplémentaires. Ces résultats ont été interprétés comme reflétant la mise en place de processus de compensation qui interviennent pour tenter de maintenir la performance la plus optimale possible (pour des revues (1, 17)).

LA MÉMOIRE ÉPISODIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER ET LE VIEILLISSEMENT NORMAL

A côté de ces déficits exécutifs, le vieillissement normal et pathologique se caractérise également par des atteintes spécifiques au niveau des capacités mnésiques. Nous avons ainsi montré, chez des patients avec MA débutante, une dissociation entre processus de recollection et de familiarité lors de la récupération d'informations en mémoire épisodique. Ainsi, la capacité de récupération sur base d'un sentiment de familiarité est semblable à celle de sujets âgés sains et dépend de régions cérébrales essentiellement attentionnelles. En revanche, la capacité de recollection d'information est fortement diminuée chez les patients, et ce déficit dépend d'une déconnection de régions cérébrales impliquées dans la mémoire épisodique (18). Par ailleurs, même dans les formes très débutantes de MA, le souvenir d'événements personnellement vécus (la mémoire autobiographique) manque de détails contextuels. La perte de richesse épisodique de souvenirs de la dernière année chez ces patients est liée au dysfonctionnement de régions impliquées dans la récupération d'indices sur les événements vécus et aussi dans la capacité d'établir une perspective personnelle favorisant le rappel épisodique (19). Finalement, nous avons également montré que les processus métamnésiques (c'est-à-dire, des processus complexes basés sur des croyances générales sur le fonctionnement de la mémoire, sur des connaissances portant sur nos perfor-

mances et sur des capacités de contrôle de notre propre fonctionnement mnésique) sont altérés dans la MA et corrélés au niveau d'atrophie hippocampique (20).

Les processus de recollection sont également altérés dans le vieillissement normal. Toutefois, ainsi qu'il a été montré pour le fonctionnement exécutif, des processus cérébraux de compensation (principalement au niveau du précuneus) existent afin de mettre en œuvre ces processus (21).

En résumé, ces résultats ont également montré que le déficit classique de mémoire épisodique dans les maladies neurodégénératives n'affecte pas tous les processus mnésiques, mais seulement les processus contrôlés et stratégiques. Les données en imagerie cérébrale ont également mis en exergue l'importance d'un processus de déconnexion, ainsi que de la région hippocampique, dans les déficits mnésiques rencontrés par les patients Alzheimer. De nouveau, ces résultats soulignent l'importance de sélectionner les tâches de mémoire épisodique les plus appropriées pour un diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer.

COMMENT GÉRER AU MIEUX LES MODIFICATIONS DU FONCTIONNEMENT COGNITIF DANS LES POPULATIONS VIEILLISSANTES ?

Les données résumées ci-dessus montrent donc que l'atteinte cognitive n'est pas généralisée dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer, mais qu'elle toucherait les aspects les plus exigeants en ressources de traitement. De plus, cette atteinte cognitive est associée à des modifications neurobiologiques bien spécifiques, pouvant parfois refléter une tentative de compensation aux difficultés rencontrées (cela tout particulièrement dans le vieillissement normal).

Le modèle STAC (22) fournit l'explication la plus intégrée des liens existant entre la diminution des capacités cognitives liée à l'âge et la modification des patterns cérébraux sous-tendant ces capacités. En effet, selon ce modèle, le cerveau vieillissant est confronté à toute une série de modifications au niveau neural (atrophie cérébrale, dépôt de plaques amyloïdes, détérioration de la substance blanche,...) qui sont susceptibles d'altérer son fonctionnement. Le cerveau va donc tenter de contrer ces modifications en mettant en place des stratégies alternatives de compensation qui devraient permettre aux individus de maintenir une effi-

science cognitive satisfaisante jusqu'à un âge avancé. Ces stratégies de compensation peuvent être de nature fonctionnelle (modification des réseaux cérébraux sous-tendant la réalisation d'une tâche) ou cognitive (utilisation d'une stratégie différente de celle utilisée par des personnes jeunes). Ce modèle suggère également que certaines caractéristiques génétiques sont susceptibles de moduler les effets cognitifs et neurobiologiques du vieillissement. Le niveau d'efficacité cognitive d'une personne vieillissante sera donc la résultante de l'amplitude des dégradations neurobiologiques auxquelles elle est confrontée et de l'efficacité des stratégies de compensation qu'elle aura mises en place. Ce modèle insiste tout particulièrement sur l'engagement dans des activités impliquant une importante stimulation cognitive afin d'accroître l'efficacité des réseaux de compensation.

A ce jour, plusieurs facteurs, intervenant tout au long de l'existence, ont été identifiés comme ayant un effet protecteur sur le fonctionnement cognitif lors du vieillissement (pour une revue, (23)). Ces facteurs permettent la constitution d'une réserve cognitive qui représentera une protection partielle contre les effets délétères du vieillissement cérébral dont bénéficient les personnes ayant eu un style de vie actif et intellectuellement stimulant. Cette réserve se manifeste par une utilisation de stratégies cognitives et de réseaux neuronaux plus efficaces et/ou par une plus grande capacité à compenser avec succès les changements liés à l'âge. Il a en effet été montré dans de nombreux travaux qu'un niveau de scolarité élevé, une occupation professionnelle complexe d'un point de vue intellectuel et, de façon générale, un style de vie impliquant des activités diverses cognitivement stimulantes confèrent une protection contre la diminution des capacités cognitives classiquement observées lors de l'avancée en âge. De plus, ces différentes caractéristiques de vie semblent également avoir un effet protecteur sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, il reste possible de contrer les effets du vieillissement sur les capacités cognitives même lorsque le 3^{ème} âge est atteint. Plusieurs travaux ont ainsi montré que les personnes vieillissantes qui continuent à pratiquer de façon assidue leurs activités de loisirs antérieures, s'impliquent dans de nouvelles activités, pratiquent le bénévolat ou participent activement à des associations, sont celles qui gardent la meilleure vitalité cognitive au cours du temps. Cet effet positif de la poursuite d'ac-

tivités intellectuellement stimulantes s'explique par la création continue de réseaux neuronaux alternatifs et renforcés, qui permettront de compenser ou de réduire la perte de connexions entre les neurones des différentes régions cérébrales qui survient avec l'avancée en âge. La pratique régulière d'une activité physique modérée a également été identifiée comme un facteur protecteur de la cognition. Il apparaît ainsi que l'activité physique (principalement de type aérobie) diminue la perte de matière grise cérébrale, favorise la neurogenèse et la synaptogenèse. Ces différents processus neurobiologiques influencent de façon positive l'efficacité cognitive. L'adoption d'un mode de vie sain (alimentation équilibrée de type «régime méditerranéen» et riche en antioxydants, niveau de stress peu élevé, sommeil de qualité...) semble également avoir un effet protecteur sur la santé cognitive des seniors.

Finalement, la démence étant un syndrome affectant à la fois le fonctionnement cognitif, psycho-affectif et social, l'association d'une approche non médicamenteuse aux traitements allopathiques apparaît particulièrement pertinente. Les stratégies de réadaptation cognitive que nous avons mises en place au Centre de Jour pour personnes âgées du CHU se composent de trois axes principaux : la mise en évidence des facteurs facilitant les performances du patient, l'utilisation de techniques d'apprentissage basées sur les systèmes de mémoires habituellement préservés (récupération espacée, estompage, techniques d'apprentissage sans erreur), et l'aménagement de l'environnement avec, notamment, la mise en place d'aide-mémoire pour compenser les déficits cognitifs. Du fait de la nécessité d'une approche individuelle adaptée à chaque patient, les bénéfices de ces techniques ont, pour la plupart, été rapportés à partir de l'étude de cas uniques (24, 25). Cependant, deux études randomisées ont spécifiquement évalué les bénéfices d'un programme de réhabilitation cognitive (26, 27). Par exemple, Clare et al. (27) ont utilisé des méthodes de réhabilitation cognitive combinant la mise en place d'aide-mémoire, de techniques d'apprentissage d'informations nouvelles, d'un entraînement attentionnel, afin d'atteindre des objectifs de vie quotidienne spécifiques à chaque patient Alzheimer. Cette équipe a pu démontrer une amélioration significative de l'efficacité du patient pour les objectifs poursuivis, ainsi qu'une amélioration de sa satisfaction personnelle.

CONCLUSION

La compréhension des processus cognitifs altérés par le vieillissement normal et pathologique a bien progressé ces dernières années. A ce jour, étant donné le vieillissement de la population, il apparaît primordial d'identifier clairement les facteurs individuels susceptibles d'amener à un vieillissement optimal ou de retarder l'évolution des troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer. L'identification de ces facteurs devrait permettre la mise en place de programmes d'intervention qui permettront aux personnes vieillissantes de mener une vie épanouissante et autonome le plus longtemps possible. Par conséquent, les conclusions qui pourront être tirées de ces travaux auront des répercussions indéniables à la fois au niveau individuel (i.e., optimisation de la qualité de vie des seniors) et sociétal (maintien de l'autonomie et, par conséquent, diminution du coût des soins de santé).

BIBLIOGRAPHIE

- Dennis NA, Cabeza R.— Neuroimaging of healthy cognitive aging. *The handbook of aging and cognition*. Third edition. Psychology Press, New York, 2008, 1-54.
- Dujardin K, Lemaire P.— *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Masson, Paris, 2008.
- Tulving E.— *Concepts of memory In The Oxford handbook of memory*. Oxford University Press, New-York, 2000, 33-42.
- Yonelinas AP.— The nature of recollection and familiarity : a Review of 30 years of research. *J Memory Language*, 2002, **46**, 441-517.
- Baddeley A.— Short-term and working memory. *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford University Press, Oxford, 2000, 77-92.
- Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, et al.— The unity and diversity of executive functions and their contribution to complex "frontal lobe" tasks : a latent variable analysis. *Cogn Psychol*, 2000, **41**, 49-100.
- Collette F, Van der Linden M.— Executive functions. *The cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease*. Oxford University Press, Oxford, 2004, 103-120.
- Collette F, Van der Linden M.— La mémoire de travail Mémoire et maladie d'Alzheimer. Capacités mnésiques perturbées et préservées. *Evaluation et prise en charge des troubles mnésiques*. Solal, Marseille, 2005, 35-71.
- Collette F, Van der Linden M, Bechet S, et al.— Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychol*, 1999, **37**, 905-918.
- Collette F, Salmon E.— Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. *Psychologie Française*, 2014, In press.
- Collette F, Feyers D, Bastin C.— La maladie d'Alzheimer. *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Masson, Paris, 2008, 105-122.
- Nigg JT.— On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology : views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull*, 2000, **126**, 220-246.
- Collette F, Schmidt C, Scherrer C, et al.— Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2009, **30**, 875-889.
- Stawarczyk D, Grandjean J, Salmon E, et al.— Perceptual and motor inhibitory abilities in normal aging and Alzheimer disease (AD) : a preliminary study. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, **54**, e152-161.
- Morris RG.— Neurobiological correlates of cognitive dysfunction. *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia*. Oxford university press, Oxford, 1996, 223-254.
- Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F.— Alzheimer's disease as a disconnection syndrome. *Neuropsychol Rev*, 2003, **13**, 79-92.
- Turner GR, Spreng RN.— Executive functions and neurocognitive aging : dissociable patterns of brain activity. *Neurobiol Aging*, 2012, **33**, 826e821-826e813.
- Genon S, Collette F, Feyers D, et al.— Item familiarity and controlled associative retrieval in Alzheimer's disease : an fMRI study. *Cortex*, 2013, **49**, 1566-1584.
- Bastin C, Feyers D, Jedidi H, et al.— Episodic autobiographical memory in amnesic Mild Cognitive Impairment: What are the neural correlates? *Hum Brain Mapp*, 2013, **34**, 1811-1825.
- Genon S, Simon J, Bahri MA, et al.— Specific impairment of episodic metacognitive judgements in Alzheimer's disease : the role of the hippocampus. Submitted, 2014.
- Angel L, Bastin C, Genon S, et al.— Differential effects of aging on the neural correlates of recollection and familiarity. *Cortex*, 2013, **49**, 1585-1597.
- Park DC, Reuter-Lorenz P.— The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Ann Rev Psychol*, 2009, **60**, 173-196.
- Collette F, Salmon E, Audiffren M.— Les troubles cognitifs associés au vieillissement normal In Créativité, motivation et vieillissement. Les sciences cognitives en débat. Presses Universitaires de Rennes, Rennes, 2012, 153-171.
- Adam S, Van der Linden M, Juillerat A, et al.— The cognitive management of daily life activities in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in a day-care center : a case report. *Neuropsychol Rehabil*, 2000, **10**, 485-509.
- Lekeu F, Wojtasik V, Van der Linden M, et al.— Training early Alzheimer patients to use a mobile phone. *Acta Neurol Belg*, 2002, **102**, 114-121.
- Graff MJL, Vernooij-Dassen MJM, Thijssen M, et al.— Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers : randomised controlled trial. *Br Med J*, 2006, **333**, 1196-1199.
- Clare L, Linden DEJ, Woods RT, et al.— Goal-oriented cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer disease: a single-blind randomized controlled trial of clinical efficacy. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, **18**, 928-939.

Les demandes de tirés à part sont à adresser à Mme F. Collette, Centre de Recherche du Cyclotron, Liège, Belgique.
Email : f.collette@ulg.ac.be