Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Dans la même collection :

DÉMARCHE CLINIQUE EN NEUROLOGIE DU DÉVELOPPEMENT, par C. AMIEL-TISON, J. GOSSELIN. 2e édition, 2008.

NEUROLOGIE DU COMPORTEMENT, par A. SCHNIDER, 2008, 272 pages.

CONDUITE DU BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE CHEZ L'ENFANT, par M. MAZEAU. 2e édition, 2008, 304 pages.

NEUROPSYCHOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON ET DES SYNDROMES APPARENTÉS, par K. DUJARDIN, L. DEFEBVRE. 2e édition, 2007, 184 pages.

L'INFIRMITÉ MOTRICE D'ORIGINE CÉRÉBRALE, par C. AMIEL-TISON. 2005, 2e édition, 336 pages.

Autres ouvrages :

PRATIQUE DE L'EEG. BASES NEUROPHYSIOLOGIQUES, PRINICIPES D'INTERPRÉTATION ET DE PRESCRIPTION, par J. VION-DURY ET F. BLANQUET. *Collection Abrégés de Médecine*. 2008, 224 pages.

LES NERFS CRÂNIENS, par D. DOYON, K. MARSOT-DUPUCH, J.-P. FRANCKE ET AL. 2e édition, 2006, 304 pages.

NEUROPSYCHOLOGIE, par R. GIL. *Collection Abrégés de Médecine*. 2006, 4e édition, 432 pages.

NEUROPSYCHOLOGIE ET TROUBLES DES APPRENTISSAGES, par M. MAZEAU. 2005, 320 pages.

NEUROLOGIE, par J. CAMBIER, M. MASSON, H. DEHEN. *Collection Abrégés de médecine*. 2004, 11e édition, 576 pages.

NEUROPÉDIATRIE, par G. LYON, P. EVRARD. 2000, 2e édition, 568 pages.

Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique

Kathy DUJARDIN

Professeur de neurosciences à la faculté de médecine de Lille et attachée dans le service de neurologie et pathologie du mouvement du Pr Destée au CHU de Lille.

Patrick LEMAIRE

Professeur de psychologie, spécialiste du vieillissement, Institut universitaire de France, CNRS & Université de Provence.

ELSEVIER
MASSON

Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. : 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle par quelque procédé que ce soit des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

978-2-294-70165-8

ELSEVIER MASSON S.A.S. – 62, rue Camille Desmoulins – 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

LISTE DES COLLABORATEURS

Philippe AMOUYEL
Professeur des universités, praticien hospitalier en épidémiologie, économie de la santé et prévention, directeur de l'Institut Pasteur, Lille.

Christine BASTIN
Docteur en psychologie, Centre de recherche du Cyclotron, Université de Liège, Belgique.

Sylvie BELLEVILLE
Professeur, Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal et Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Montréal, Canada.

Louis BHERER
Professeur de psychologie, Université du Québec et Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Canada.

Régis BORDET
Professeur de pharmacologie, Institut de médecine prédictive et de recherche thérapeutique, Université Lille 2 et CHU de Lille.

Chloé DE BOYSSON
Doctorante, Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal et Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Montréal.

Luc BUÉE
Directeur de recherche, Centre Jean-Pierre Aubert, Inserm U815, Lille.

Fabienne COLLETTE
Maître de recherche (FNRS), département des sciences cognitives et Centre de recherche du Cyclotron, Université de Liège, Belgique.

Luc DEFEBVRE
Professeur de neurologie, praticien hospitalier, faculté de médecine de Lille et service de neurologie et de pathologie du mouvement, CHU de Lille.

Xavier DELBEUCK
Docteur en Psychologie, neuropsychologue, Centre mémoire de ressources et de recherche de Lille, CHRU de Lille.

Anne-Marie ERGIS
Professeur de psychologie, Laboratoire de psychopathologie et de neuropsychologie clinique, Institut de psychologie, Université René Descartes, Paris.

Ludovic FABRE
Maître de conférences, Laboratoire de psychopathologie et de neuropsychologie clinique, Institut de psychologie, Université René Descartes, Paris.

Dorothée FEYERS
Doctorante en psychologie, Centre de recherche du Cyclotron, Université de Liège, Belgique.

Delphine GANDINI
Docteur en psychologie, CNRS et Université de Provence.

Olivier GODEFROY
Professeur de neurologie, praticien hospitalier, Centre mémoire de ressources et de recherche et laboratoire de neurosciences fonctionnelles et pathologies, CHU d'Amiens.

Michel ISINGRINI
Professeur de psychologie, Centre de recherche sur la cognition et l'apprentissage (CeRCA), Tours.

Anne JACQUEMIN
Licenciée en logopédie, Clinique de la mémoire, Centre de revalidation neuropsychologique des cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

Marc-Antoine LABELLE
Doctorant, Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal et Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Montréal.

Florence LEBERT
Psychiatre et gériatre, Centre mémoire de ressources et de recherche de Lille, CHRU de Lille.

Stéphanie MATHEY
Professeur de psychologie cognitive, Laboratoire de psychologie - santé et qualité de vie, Université Victor Segalen Bordeaux 2.

Claude-Alain MAURAGE
Professeur d'histologie, praticien hospitalier, faculté de médecine de Lille et unité de neuropathologie, CHU de Lille.

Florence PASQUIER
Professeur de neurologie, praticien hospitalier, faculté de médecine de Lille et Centre mémoire de ressources et de recherche de Lille, CHU de Lille.

Virginie POSTAL
Maître de conférences en psychologie cognitive, Laboratoire de psychologie - santé et qualité de vie, Université Victor Segalen Bordeaux 2.

Martine ROUSSEL
Docteur en psychologie, neuropsychologue, Centre mémoire de ressources et de recherche et Laboratoire de neurosciences fonctionnelles et pathologies, CHU d'Amiens.

Stéphanie SYLVAIN-ROY
Doctorante, Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal et Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Montréal, Canada.

Laurence TACONNAT
Professeur de psychologie, Centre de recherche sur la cognition et l'apprentissage (CeRCA), Tours-Poitiers.

Fanny-Maude URFER
Doctorante, Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal et Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Montréal.

AVANT-PROPOS

Le vieillissement est aujourd'hui un phénomène de société dont les enjeux économiques sont considérables. Dans nos sociétés modernes, le nombre de personnes âgées ne cesse de croître, et certaines d'entre elles voient leurs fonctions cognitives décliner au point de perdre leurs autonomies physique, psychique et sociale. Les neurosciences contribuent à enrichir notre connaissance des modifications cérébrales à l'origine du vieillissement des fonctions cognitives. De son côté, la psychologie permet de grandes avancées dans la découverte de l'évolution liée à l'âge des processus mentaux. Ces disciplines fournissent continuellement des données nouvelles améliorant la caractérisation des pathologies du vieillissement et, par conséquent, le diagnostic différentiel. Un des enjeux majeurs est d'améliorer le diagnostic précoce et le dépistage des sujets à risque de développer une démence. Enfin, certaines équipes s'attellent à trouver des remèdes en développant soit des substances susceptibles d'améliorer ou de stabiliser les fonctions cognitives, soit des modes de prise en charge permettant de réhabiliter au moins partiellement les fonctions déficitaires.

Cet ouvrage a pour objectif d'aborder le vieillissement cognitif et ses pathologies à la fois sous l'angle des neurosciences et de la psychologie cognitive. Il s'agit d'une approche originale, dans la mesure où la plupart des manuels francophones existants se consacrent à l'un ou l'autre aspect. Les quatorze chapitres composant cet ouvrage s'organisent en trois parties.

Une première partie (chapitre 1 et 2) fournit les éléments d'épidémiologie et de neurobiologie indispensables à la compréhension de l'évolution liée à l'âge des fonctions cérébrales. Ces aspects sont abordés de façon didactique afin d'éviter l'hermétisme des publications ultra-spécialisées. Elle a pour objectif de favoriser les échanges interdisciplinaires.

La deuxième partie (chapitre 3 à 6) est consacrée au vieillissement normal des fonctions cognitives. Elle fait la synthèse des connaissances actuelles en matière de vieillissement cognitif et permet de mieux cerner l'impact du vieillissement sur les grandes fonctions cognitives (attention, mémoire, raisonnement, langage). Les méthodes et instruments utilisés par les psychologues et les chercheurs en neurosciences pour mieux cerner les effets de l'âge sur la cognition y seront présentés.

La troisième partie (chapitre 7 à 11) est consacrée aux principales pathologies du vieillissement qui s'accompagnent d'un déclin cognitif : maladie d'Alzheimer, démences vasculaires, démences frontotemporales, syndromes parkinsoniens. Chacun de ces chapitres décrit l'impact de la pathologie sur les fonctions cognitives et le comportement. En plus de cette approche clinique, ils intègrent l'éclairage de la psychologie cognitive et des neurosciences sur ces troubles. Les procédures d'évaluation des fonctions cognitives et les principaux instruments sont présentés afin de fournir aux praticiens des éléments pour leur pratique quotidienne. Un chapitre est également consacré à un état à la frontière du vieillissement normal et pathologique, le

"*mild cognitive impairment*" ou trouble cognitif léger. Il s'agit d'un défi pour la recherche actuelle ; il était important de faire le point des connaissances sur ce sujet.

Enfin, la quatrième partie (chapitre 12 à 14) se penche sur les perspectives de traitement. La question du traitement pharmacologique y est abordée en faisant le point à la fois sur les traitements actuels mais aussi sur les traitements à venir. Les bénéfices de la stimulation et la réhabilitation des fonctions cognitives sont envisagés aussi bien chez le patient dément que chez le sujet sain.

Cet ouvrage concerne donc un large public. Il s'adresse bien évidemment aux psychologues spécialisés en neuropsychologie, aux étudiants de psychologie dès la troisième année de licence ainsi qu'en première et deuxième année de Master dans les parcours de neuropsychologie et de psychologie du vieillissement. Il intéressera aussi les chercheurs en neurosciences et en sciences cognitives et pourra être prescrit aux étudiants de ces filières. Les neurologues, les internes en neurologie, les gériatres, les internes en gériatrie et tous les praticiens soucieux d'approfondir leurs connaissances sur ce thème y trouveront un intérêt.

Les contributions de chercheurs et d'universitaires du monde francophone dont l'expertise est internationalement reconnue dans leur domaine conduisent à un ouvrage particulièrement riche et actualisé. Tous ont relevé le défi de faire une mise au point sur un domaine particulier tout en restant accessible à des non spécialistes. Ils ont intégré les données les plus récentes de la littérature et proposent aux lecteurs quelques références pour approfondir leurs connaissances. Nous les remercions tous très chaleureusement pour leur excellent travail.

Kathy Dujardin et Patrick Lemaire

ABRÉVIATIONS

APP	*Amyloid Protein Precursor*
APPNF	Aphasie progressive primaire non fluente
AVC	Accident vasculaire cérébral
BVRT	Test de rétention visuelle de Benton
CADASIL	*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy*
CVLT	Test d'apprentissage verbal de Californie
DFT	Démences frontotemporales
EDF	Échelle de dysfonctionnement frontal
FBI	*Frontal Behavioural Inventory*
FOK	*Feeling of Knowing*
MCI	*Mild Cognitive Impairment* (trouble cognitif léger)
MDRS	Échelle de démence de Mattis
MELAS	*Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episods*
MFS	*Middelheim Frontality Score*
MMSE	*Mini Mental State Examination*
PRP	Période réfractaire psychologique
PSP	Paralysie supranucléaire progressive
QAM	Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire
RAVLT	15 mots de Rey
SRT	*Selective Reminding Test*
TMT	*Trail Making Test*
WCST	Test de classement de cartes du Wisconsin
WMS-R	Échelle de mémoire de Wechsler

1 LE VIEILLISSEMENT ET SES PATHOLOGIES EN QUELQUES CHIFFRES

Philippe Amouyel

Différents scénarios d'évolution démographique
Évolution des causes de décès en France
Évolution de la morbidité des maladies neurodégénératives
Autres démences en quelques chiffres
Évolutions mondiales

En France, naître en 2006, c'est espérer, si tout se passe bien, pouvoir vivre au moins 77 ans pour un petit garçon et 84 ans pour une petite fille [1]. Cette nouvelle, réjouissante au plan individuel, entraîne une évolution majeure : la population de la France vieillit. Contrairement à ce que l'on pourrait imaginer, ce vieillissement ne s'accompagnera pas d'un déclin démographique ; notre population estimée aujourd'hui à 63,4 millions d'habitants en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer passera, en 2050, à 70 millions d'habitants [2]. Cette augmentation portera uniquement sur les âges avancés : en 2050 une personne sur trois aura 60 ans ou plus. Ce vieillissement global de notre population sera inexorablement associé à un cortège de maladies chroniques de toutes natures. Parmi ces affections, souvent lourdes, les maladies neurodégénératives occuperont une place majeure tant du fait de leur impact social que de la complexité des réponses préventives ou curatives à y apporter.

1

DIFFÉRENTS SCÉNARIOS D'ÉVOLUTION DÉMOGRAPHIQUE

Ce vieillissement de la population française, ainsi que celui de la plupart des populations européennes, a été anticipé depuis plus de 25 ans par les démographes. Ces derniers ont proposé plusieurs modèles d'évolution avec des conséquences socio-économiques très contrastées [3].

Leur premier modèle fait l'hypothèse que le vieillissement massif de la population sera accompagné d'une augmentation parallèle du nombre absolu des patients atteints de maladies chroniques (cancer, maladies cardiovasculaires et maladies neurodégénératives). Quantitativement, cela signifie que l'augmentation de la durée d'espérance de vie totale sera plus rapide que l'augmentation de la durée de l'espérance de vie sans incapacité : c'est ce que les démographes appellent le modèle de la pandémie. Cette épidémie de maladies chroniques touchera tous les pays de la planète et constituera un fardeau économique majeur qui débordera rapidement les capacités économiques mondiales. Les questions auxquelles ont à faire face en ce moment les pays industrialisés comme la France, en matière de dépenses de santé, ne sont que les prémices de ces évolutions.

À l'opposé de cette vision catastrophiste, les démographes ont imaginé un modèle plus optimiste, celui de la compression de la morbidité. Cet autre modèle espère une progression des recherches biomédicales qui amélioreront significativement les prises en charge, repoussant chaque jour les limites de l'espérance de vie sans incapacité. En effet, dans ce modèle, l'espérance de vie sans incapacité progressera plus vite que l'espérance de vie totale. Idéalement, chacun de nous pourra espérer, grâce aux progrès de la connaissance, une vie sans incapacité jusqu'à quelques mois avant son décès, les maladies et les handicaps s'accumulant dans les derniers mois de l'existence.

Entre ces deux extrêmes, pandémie et compression de la morbidité, les démographes considèrent que nous sommes aujourd'hui à l'équilibre ; l'espérance de vie sans incapacité progresse aussi vite que l'espérance de vie totale.

ÉVOLUTION DES CAUSES DE DÉCÈS EN FRANCE

Pour interpréter l'impact du vieillissement sur la santé humaine, il est utile d'examiner l'évolution des causes de décès. Les statistiques de décès les plus récentes [4] dénombrent, en 2004 dans la France métropolitaine, 509 408 décès de toutes

causes. Pour la première fois, ce sont les cancers qui sont la cause de décès la plus fréquente, devant les maladies cardiovasculaires et les accidents. Ces données indiquent globalement une tendance à la diminution des taux de décès qui s'est renforcée depuis le début du siècle. En effet, dans la population générale, quel que soit le sexe, la mortalité a diminué globalement d'environ 10 % en 4 ans. Cependant, ces évolutions sont contrastées selon les causes. Ainsi, deux pathologies voient leur participation progresser : le cancer du poumon et la maladie d'Alzheimer.

À partir de 65 ans et plus, on enregistre 403 020 décès. À cet âge, un décès sur trois (133 211) est dû à une maladie cardiovasculaire. Les tumeurs viennent en deuxième position avec 109 130 décès. En troisième position, on trouve la maladie d'Alzheimer et les autres démences avec 20 653 décès. Entre 2000 et 2004, chez les plus de 65 ans, parmi l'ensemble des causes de décès, trois affections progressent : les cancers du pancréas (+ 4,6 %), les maladies de l'appareil urinaire (+ 4,2 %) et surtout la maladie d'Alzheimer qui affiche le taux de progression le plus élevé avec + 35,3 %. Ces chiffres témoignent de l'importance croissante que les affections neurodégénératives prennent dans la société française, au premier rang desquelles la maladie d'Alzheimer.

ÉVOLUTION DE LA MORBIDITÉ DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

La progression du nombre des décès liés à la maladie d'Alzheimer est-elle en rapport avec une augmentation des taux d'incidence (nombre de nouveaux cas) et de prévalence (nombre de cas existants) ? En pratique, ces taux, comme pour la plupart des maladies neurodégénératives, augmentent avec l'âge. Cependant, les démences présentent des taux de progression beaucoup plus rapides (figure 1.1) [5].

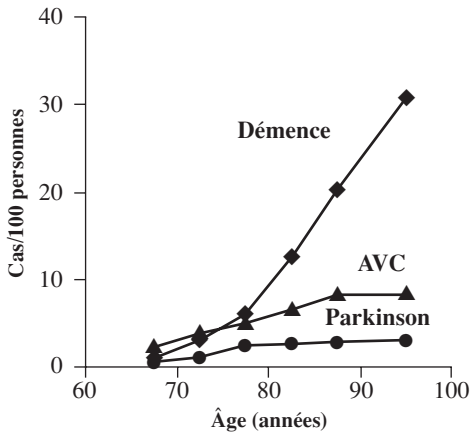

FIG. 1.1 — *Prévalence des principales maladies neurodégénératives en fonction de l'âge (d'après [5]).*

Il existe peu d'études en France permettant de donner des chiffres de prévalence et d'incidence spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Les principales données portent sur l'ensemble des démences dont la maladie d'Alzheimer représente environ 70 % des cas. Nous ne disposons pas encore d'indicateur sanitaire fiable, ni de registre susceptible de donner une estimation précise et continue du nombre des cas de démences et de

maladies d'Alzheimer en France. Le diagnostic de démence n'est souvent pas porté, y compris à des stades sévères de la maladie. Aucun marqueur, même indirect, n'est actuellement disponible. En France, les principales données proviennent de l'étude Paquid (Quid des personnes âgées), étude de cohorte en population générale en Gironde et en Dordogne chez des sujets de plus de 75 ans [6]. Cette étude, comme d'autres études internationales [7], constate que seule une démence sur deux est diagnostiquée. Toutes ces limites rendent presque impossible une estimation fiable à partir d'indicateurs sanitaires courants (systèmes d'information des hôpitaux, données des caisses de sécurité sociale…).

La plupart des études épidémiologiques sur la maladie d'Alzheimer montrent que l'âge est un facteur déterminant des taux d'incidence et de prévalence. Aussi, à partir des données recueillies dans l'étude Paquid, est-il possible d'estimer l'incidence des démences à environ 225 000 nouveaux cas par an [8]. De même, en combinant les données de l'étude Paquid avec celles du recensement français de l'année 2004, on peut estimer à 766 000 le nombre de déments de plus de 75 ans, les deux tiers étant des femmes (618 000) et près de la moitié étant âgés de plus de 85 ans (394 000). Si l'on extrapole les données obtenues dans d'autres études pour les sujets de 65 à 74 ans (tableau 1.1), le nombre total de déments en France atteindrait aujourd'hui plus de 850 000 [9].

TABLEAU 1.1 — Prévalence de la maladie d'Alzheimer (%) en fonction de l'âge et du sexe.

	Classe d'âge	*D'après Eurodem (Europe) [10]*	*D'après Paquid (France) [6]*
Hommes	65-69	1,6	-
	70-74	2,9	-
	75-79	5,6	7,7
	80-84	11,0	12,5
	> 85	18,0	23,9
Femmes	65-69	1,0	-
	70-74	3,1	-
	75-79	6,0	5,7
	80-84	12,6	16,6
	> 85	25,0	38,4

AUTRES DÉMENCES EN QUELQUES CHIFFRES

Étant donné sa fréquence élevée chez le sujet âgé, c'est autour de la maladie d'Alzheimer que le plus grand nombre de données épidémiologiques ont été recueillies. Concernant les autres démences (vasculaires, frontotemporales, à corps de Lewy…), peu de données en population existent.

Le type de démence le plus étudié et le plus souvent diagnostiqué après la maladie d'Alzheimer est la démence vasculaire. Dans l'étude de Lobo et al. [10], chez les sujets de 65 ans et plus, dans onze études européennes conduites dans les années 1990, la prévalence standardisée sur la démence était de 6,4 %, dont 4,4 % pour la maladie d'Alzheimer et 1,6 % pour la démence vasculaire. Cette étude a permis d'estimer les prévalences moyennes par classe d'âge en Europe pour la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire (tableau 1.2). Avant 85 ans, la prévalence de la démence vasculaire est plus importante chez l'homme que chez la femme, cette tendance s'inversant ensuite.

TABLEAU 1.2 — Prévalence (%) de la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire en Europe en fonction de l'âge et du sexe (d'après [10]).

	Maladie d'Alzheimer		*Démence vasculaire*	
Classe d'âge	*Hommes*	*Femmes*	*Hommes*	*Femmes*
65-69	0,6	0,7	0,5	0,1
70-74	1,5	2,3	0,8	0,6
75-79	1,8	4,3	1,9	0,9
80-84	6,3	8,4	2,4	2,3
85-90	8,8	14,2	2,4	3,5
> 90	17,6	23,6	3,6	5,8

Les informations fiables sur les autres types de démences, compte tenu de leur moindre fréquence, sont plus difficilement accessibles dans les grandes cohortes de sujets âgés utilisées pour les estimations de prévalence et d'incidence en population. Elles représentent environ un quart de l'ensemble des démences. C'est essentiellement au travers de séries cliniques ou autopsiques que la distribution relative de ce dernier quart de démence est décrite. Compte tenu de la représentativité limitée voire inconnue de ces séries, il est difficile d'obtenir des indicateurs fiables. La stabilité de ces indicateurs est, elle aussi, limitée, surtout dans les séries cliniques où les erreurs de classification sur quelques sujets peuvent entraîner des variations importantes de fréquence compte tenu de la faiblesse des effectifs. Dans beaucoup de séries autopsiques, dans lesquelles les erreurs de classification sont moins fréquentes, c'est souvent la démence à corps de Lewy qui est la démence la plus fréquente avec 20 à 26 % des diagnostics [11]. Cependant, cette estimation est rendue difficile par les cas de démence chez des sujets ayant un diagnostic de maladie de Parkinson. Viennent ensuite la démence frontotemporale, dont la proportion varie de 5 à 12 % des cas selon les études, et enfin des scléroses hippocampiques avec moins de 1 % des cas [11]. Ce qui est le plus marquant dans ces études autopsiques, c'est la coexistence chez un même individu de plusieurs étiologies de démence. Cela vient singulièrement compliquer la classification : ainsi dans l'étude de Barker et al. [11], parmi les diagnostics de maladie d'Alzheimer (77 %), 26 % avaient en plus une démence à corps de Lewy, 18 % une démence vasculaire, 11 % une sclérose hippocampique. De même, 70 % des cas de démence à corps de Lewy, 83 % des cas de démence vasculaire et 90 % des cas de sclérose hippocampique avaient une autre étiologie de démence associée.

Aussi, face à cette diversité des étiologies des démences et à leur intrication, est-il difficile sur le plan épidémiologique de définir des indicateurs précis pour chaque type. C'est pourquoi la plupart des études fournissent, en population, des chiffres sur démences et maladie d'Alzheimer.

ÉVOLUTIONS MONDIALES

Les nombres attendus de patients en France sont donc importants. Ces quelques chiffres posent la question d'une prise en charge sociale et médicale lourde dans des pays développés connaissant une progression majeure de leurs dépenses de santé et de nombreuses difficultés de financement de ces dépenses. Compte tenu de cette observation, il est important d'avoir une idée de l'évolution des indicateurs de la maladie d'Alzheimer et des démences au niveau mondial.

Les épidémiologistes ont pu constater la faible variabilité entre les pays (figure 1.2) des indicateurs de démence [12]. Aussi est-il possible d'obtenir des estimations des tendances mondiales fondées sur l'application des taux d'incidence ou de prévalence spécifiques de classes d'âge et de sexe, aux distributions d'âge et de sexe des populations des différents pays [13]. Si l'on s'intéresse à l'évolution des sujets de plus de 60 ans, on constate une augmentation de leur proportion tant dans les pays les plus développés que dans les pays les moins développés (figure 1.3) [14].

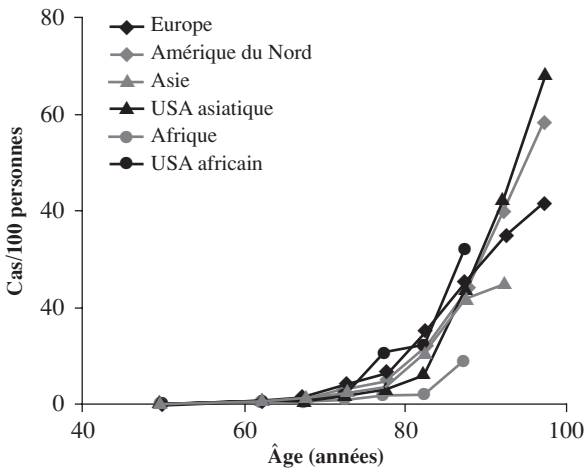

FIG. 1.2 — *Prévalence de la maladie d'Alzheimer selon l'âge dans différentes zones géographiques (d'après [12]).*

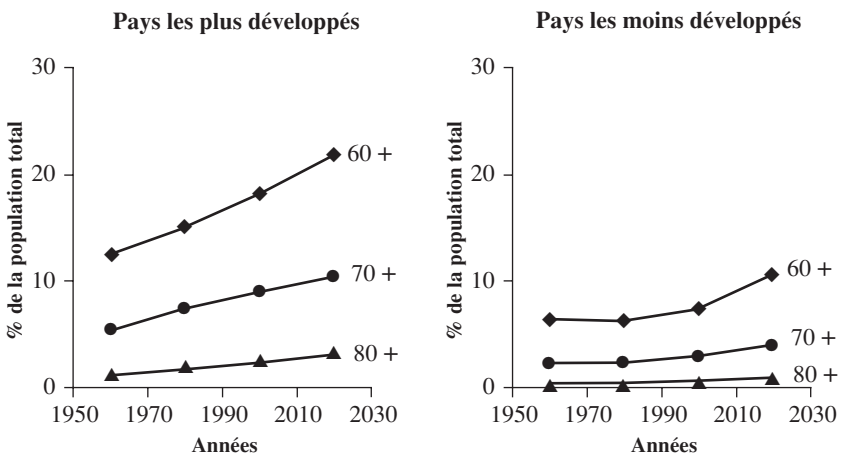

FIG. 1.3 — *Projections de la fréquence des sujets âgés de plus de 60 ans (60+), de plus de 70 ans (70+) et de plus de 80 ans (80+) dans le monde de 1950 à 2030 (d'après [14]).*

Cependant, compte tenu des effectifs de ces différentes populations, en 2020, près de 70 % des personnes âgées de plus de 60 ans habiteront dans les pays les moins développés (figure 1.4). Aussi, si l'on applique aux projections de population mondiale de l'année 2025 les taux spécifiques de prévalence des démences, faut-il s'attendre à assumer la prise en charge de près de 11 millions de personnes atteintes de maladie

d'Alzheimer dans les pays les plus développés et de près de 24 millions dans les pays les moins développés. L'impact social et économique sera donc majeur pour l'ensemble de la planète.

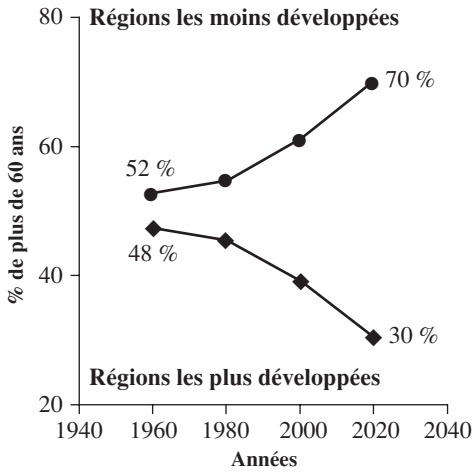

FIG. 1.4 — *Évolution et répartition géographique du pourcentage de sujets de plus de 60 ans sur un siècle (d'après [14]).*

Face à ces projections pandémiques, le recours essentiel que nous puissions avoir est de faire progresser le plus vite possible les connaissances scientifiques et médicales sur les maladies neurodégénératives, au premier plan desquelles celles sur la maladie d'Alzheimer. En France, la maladie d'Alzheimer a été identifiée par le nouveau gouvernement en 2007 comme un enjeu essentiel de santé publique ; un plan ambitieux a été remis au Président de la République le 8 novembre 2007. Le développement de la recherche y est abordé et le plan propose des recommandations qui, si elles sont suivies, devraient permettre des avancées françaises significatives dans les dix ans. Les aspects de prise en charge et de soins sont développés, car en attendant qu'un ou plusieurs traitements curatifs soient mis sur le marché, il faut pouvoir faire face dès à présent à ces affections.

L'âge de début tardif de la maladie d'Alzheimer implique que tout retard à l'apparition des symptômes cliniques réduit la prévalence, notamment par la survenue d'affections concurrentes. Ainsi, des simulations ont-elles été faites sur la population américaine qui montrent que le fait de repousser de cinq ans l'âge d'apparition des premiers signes permettrait de réduire de moitié la prévalence de la maladie d'Alzheimer en trente ans [15]. C'est pourquoi il est indispensable de développer des recherches sur les mesures de prévention. Ainsi, par exemple, les nombreux liens biologiques et épidémiologiques entre risques vasculaires et atteintes des fonctions cognitives ouvrent-ils potentiellement des perspectives qui nous permettraient peut-être de nous rapprocher plus vite du modèle optimiste de compression de la morbidité.

RÉFÉRENCES

[1] Richet-Mastain L. Bilan démographique 2006 : un excédent naturel record, *Insee Première*, n° 1118, janvier 2007.

[2] Toulemon L, Robert-Bobée I. Population française : vers une stabilisation à 70 millions d'habitants, *Population et Sociétés*, n° 429, décembre 2006.

[3] Fries J.-F. Aging, natural death and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980 ; *303* : 130-5.

[4] Aouba A, Péquignot F, Le Toullec A, Jougla E. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. *BEH thématique* 2007 ; *35-36* : 308-314.

[5] Rocca WA. Dementia, Parkinson's disease, and stroke in Europe : A commentary. *Neurology* 2000 ; *54 (11 Suppl 5)* : S38-40.

[6] Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P et al. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte Paquid. *Rev Neurol (Paris)* 2003 ; *159* : 405-11.

[7] Tyas SL, Tate RB, Wooldrage K et al. Estimating the incidence of dementia : the impact of adjusting for subject attrition using health care utilization data. *Ann Epidemiol* 2006 ; *16* : 477-84.

[8] Commenges D, Joly P, Letenneur L, Dartigues JF. Incidence and mortality of Alzheimer's disease or dementia using an illness-death model. *Stat Med* 2004 ; *23* : 199-210.

[9] Collectif. *Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*. Inserm, Paris, 2007.

[10] Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group of dementia and major subtypes in Europe : A collaborative study of population based cohorts. *Neurology* 2000 ; *54 (Suppl 5)* : S4-S9.

[11] Barker WW, Luis CA, Kashuba A et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002 ; *16* : 203-12.

[12] Fratiglioni L, De Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999 ; *15* : 365-75.

[13] Haub C. *2007 World Population Data Sheet*. Population Reference Bureau, Washington DC, 2007.

[14] Siegel JS, Hoover SL. Demographic aspects of the health of the elderly to the year 2000 and beyond. *World Health Stat Q* 1982 ; *35* : 133-202.

[15] Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998 ; *88* : 1337-42.

2 LE VIEILLISSEMENT : DES MOLÉCULES, DES CELLULES ET DES STRUCTURES CÉRÉBRALES EN INVOLUTION

Luc Buée, Claude-Alain Maurage[1]

Modifications morphologiques observées au cours du vieillissement cérébral
Lésions de vieillissement pathologique chez les personnes âgées indemnes de troubles cognitifs : lésions « infracliniques »
Conclusion

1. Les auteurs remercient le CNRS, l'Inserm, l'université de Lille 2, la banque de cerveaux de Lille, les patients qui contribuent ainsi, au-delà de leur mort, à soutenir la recherche sur les maladies neurodégénératives, ainsi que leur famille.

MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES OBSERVÉES AU COURS DU VIEILLISSEMENT CÉRÉBRAL

2

Il n'est pas possible de déterminer l'âge d'une personne en pesant son cerveau. Si des études d'imagerie montrent des différences de masse cérébrale significatives entre des groupes de personnes d'âges différents, l'examen à l'œil nu du cerveau recueilli lors de l'autopsie d'une personne âgée est peu informatif (figure 2.1). Des études ont, par le passé, tenté de démontrer une perte de masse cérébrale avec l'âge, mais des biais méthodologiques (déshydratation des personnes âgées mortes « de vieillesse », effet « séculaire » correspondant à des variations importantes de taille et de poids des personnes de générations différentes au XX^{e} siècle, entre autres facteurs) n'ont pas permis de le vérifier. En revanche, des modifications ont été indéniablement démontrées à l'échelon microscopique.

FIG. 2.1 — *Aspect macroscopique du cerveau d'un homme de 36 ans (gauche), d'une femme de 95 ans (au milieu) et d'un patient de 81 ans atteint de maladie d'Alzheimer (droite), à la même échelle.*
Le cerveau de cette femme de 95 ans, indemne de troubles cognitifs, est discrètement atrophié par rapport à celui d'un homme jeune, mais il est remarquablement préservé par rapport à celui d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer.

La plupart des lésions microscopiques observées dans le cerveau de patients atteints des maladies neurodégénératives les plus fréquentes (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy, en particulier) sont aussi détectées dans le cerveau de personnes âgées ne souffrant d'aucun trouble neurologique. Mais, chez les personnes âgées, ces lésions sont peu nombreuses, nécessitent un examen scrupuleux et exhaustif de nombreux échantillons de tissu cérébral et épargnent des « sanctuaires » qui, lorsqu'ils sont touchés, signent bien souvent le passage à la maladie cliniquement diagnostiquée avant la mort.

Les modifications microscopiques, ou « lésions élémentaires » communes au cerveau âgé et au cerveau de patients malades sont :

– une diminution du nombre des neurones dans certaines régions du cerveau (perte neuronale) et un appauvrissement des connexions synaptiques (perte synaptique) ;

– l'agrégation de dérivés de protéines du neurone (lésions neurofibrillaires) ;

– la présence de dépôts intercellulaires particuliers, en partie sous forme amyloïde (plaques).

D'autres anomalies sont presque constamment observées mais sont connues pour ne pas interférer dans le fonctionnement cérébral. Il s'agit en particulier d'une part de l'accumulation, dans le neurone même, de produits ultimes du métabolisme neuronal

présentant une coloration particulière (pigments neuronaux), et d'autre part de la déformation des très petits vaisseaux du cortex cérébral.

PERTE NEURONALE

La perte neuronale chez une personne âgée n'entraîne pas de signe clinique tant que la fonction est encore assurée par d'autres neurones. En particulier, de nouvelles synapses peuvent être mises en place et restaurer la fonction de neurones perdus. Ce phénomène est « physiologique » : la plupart de nos neurones ont perdu toute capacité de se diviser à partir de la naissance et la persistance de tous nos neurones de notre naissance à notre mort serait probablement plus nuisible que favorable au fonctionnement du cerveau. Cependant, tous les neurones ne disparaissent pas en proportion égale durant l'existence. Les zones dont les neurones disparaissent le plus rapidement sont le cortex cérébral associatif, les noyaux amygdaliens, le putamen, le noyau basal de Meynert, la substance noire et le locus cœruleus au niveau du tronc cérébral ainsi que la corne antérieure de la moelle épinière. Plus que des zones particulières du système nerveux central, ce sont des populations de neurones partageant des fonctions, essentiellement la synthèse d'un même neurotransmetteur impliqué dans des fonctions cérébrales proches, qui sont touchées. Ces types cellulaires cibles sont les grands neurones glutamatergiques (situés dans l'hippocampe et le cortex associatif), les neurones cholinergiques (situés au sein du noyau basal, du noyau septal médian, de la bande diagonale de Broca), les neurones sérotoninergiques (au niveau du raphe dorsal) et les neurones noradrénergiques (au niveau du locus cœruleus).

La perte neuronale est difficilement quantifiable sur une coupe microscopique de cerveau. Tout un ensemble de neurones disposés dans un même axe perpendiculaire à la surface du cortex serait perdu en même temps. Ce modèle de disparition en colonne implique une diminution globale de la surface du cortex cérébral mais pas une diminution de la densité en neurones par gramme de cortex. La perte des neurones pourrait être compensée par l'augmentation du volume des cellules de soutien adjacentes : les astrocytes, réalisant la lésion dite « gliose astrocytaire ». Elle entraînerait également l'activation des effecteurs de l'immunité quiescents dans le cerveau : les cellules microgliales [1].

Dans l'hippocampe, les différents secteurs de la couche des cellules pyramidales sont atteints, de même que le gyrus denté, le subiculum et le cortex transentorhinal et entorhinal. Le cortex transentorhinal et entorhinal est une zone de transition du cortex temporal interne, intercalée entre l'hippocampe, zone très archaïque dans son architecture (trois couches microscopiques seulement) et le néocortex, correspondant à l'organisation la plus élaborée de notre cortex cérébral (six couches continues). Dans ce cortex se mettent progressivement en place les trois couches supplémentaires, discontinues puis continues.

LÉSIONS NEUROFIBRILLAIRES DU VIEILLISSEMENT

Au cours du vieillissement apparaissent dans le cytoplasme de neurones des filaments non branchés, de 20 nm de diamètre, d'aspect hélicoïdal (*paired helicoidal filaments* ou PHF). Ce sont des fibrilles colorées par des sels d'argent, décrites à la toute fin du XIX^{e} siècle par des histologistes ayant eu la curiosité d'appliquer des techniques de révélation photographique à des coupes de tissus cérébraux. On décrit trois stades à ces fibrilles intraneuronales : un stade précoce où les fibrilles sont peu colorables mais détec-

tées par la microscopie électronique et l'immunohistochimie[2] (prédégénérescence neurofibrillaire), un stade mature correspondant à la présence de fibrilles abondantes dans le corps cellulaire du neurone (dégénérescence neurofibrillaire) et un stade très tardif auquel le neurone est mort et laisse place à un dépôt extracellulaire (fantôme neuronal).

Les lésions neurofibrillaires sont principalement constituées de protéine Tau, détectable par l'immunohistochimie. Cet outil dévoile des lésions situées en dehors du corps cellulaire des neurones, dans des prolongements neuronaux isolés et ondulants (*neuropile threads*) et dans des structures étoilées (plaques neuritiques).

PLAQUES

2

Les plaques ont été décrites tout d'abord dans le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer (par Marinesco en 1892) et dans celui de personnes atteintes du syndrome de Down (trisomie 21). Les plaques ont ensuite été mises en évidence dans le cerveau de personnes âgées indemnes de troubles cognitifs. Il s'agit de dépôts extracellulaires spécifiquement colorés par des composés tels que le rouge Congo ou la thioflavine. Ces colorants sont spécifiques des substances amyloïdes. Le terme *amyloïde* fait référence à leur affinité envers des colorants de l'amidon. Là s'arrête la parenté entre les substances amyloïdes et les amidons. En effet, les substances amyloïdes ne sont pas des sucres mais des peptides ou des protéines, accumulés dans les tissus sous une forme chimiquement inhabituelle. Ils ont une structure dite β-plissée qui les rend particulièrement résistants aux processus de métabolisme normaux des protéines. Les plaques du cerveau humain sont majoritairement constitués d'un peptide de masse moléculaire proche de 4 kDa, nommé le peptide βA4.

Au stade le plus précoce de leur formation, les plaques immatures ne sont pas amyloïdes : elles ne sont pas colorées par le rouge Congo et la thioflavine. Elles n'ont pas encore acquis leur conformation β-plissée, mais elles sont mises en évidence par technique d'immunohistochimie dirigée spécifiquement contre le peptide βA4. Leurs contours sont flous, leur densité faible, elles sont nommées plaques diffuses ou dépôts diffus.

Les plaques matures, ou plaques séniles, sont centrées sur un cœur très dense presque exclusivement constitué de peptide βA4. Il s'agit donc de dépôts focaux à cœur dense amyloïde. Le stade ultime se complète de prolongements neuronaux qui convergent vers la plaque à cœur dense pour former une plaque neuritique. La couronne périphérique est surtout constituée de prolongements axonaux dilatés contenant des lésions neurofibrillaires associés à des prolongements astrocytaires et microgliaux.

Les dépôts d'Aβ se concentrent également dans la paroi de vaisseaux, en particulier des petites artères des méninges et du cortex cérébral. S'ils sont abondants, ces dépôts peuvent entraîner des complications vasculaires et sont associés à une condition pathologique, indépendante ou associée à la maladie d'Alzheimer : l'angiopathie amyloïde (figure 2.2).

---

2. L'immunohistochimie est l'application à l'étude microscopique de techniques initialement développées pour la fabrication des vaccins et des sérums (antitétanique, par exemple). Un animal est immunisé vis-à-vis d'une substance X. Après quelques semaines, on recueille son sang afin d'en isoler des anticorps, grosses protéines spécifiquement créées par l'animal pour neutraliser et provoquer la destruction de la substance X (anticorps « polyclonaux », le plus souvent produits par un lapin, en pratique). On peut également recueillir certaines cellules de l'immunité d'un animal immunisé envers X, une souris en général. On rendra ces cellules immortelles afin de produire *in vitro* de grandes quantités d'un anticorps anti-X spécifique, dit monoclonal. Les anticorps ainsi produits se fixeront très spécifiquement sur la substance X que l'on voudra marquer, par exemple sur des coupes de cerveau destinées à l'observation au microscope. Un anticorps n'a pas de couleur. Pour le détecter – et par conséquent démasquer le composé X – il sera couplé à une enzyme qui produira un composé coloré (c'est le cas pour les coupes montrées ici), ou à une substance fluorescente, ou à une molécule radioactive.

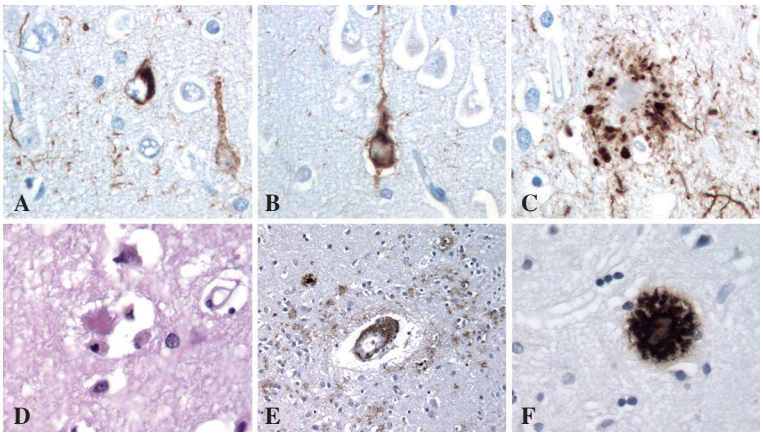

FIG. 2.2 — *Modifications microscopiques du vieillissement cérébral communes à la maladie d'Alzheimer.*

A, B et C : les modifications intracellulaires observées dans les neurones sont ici mises en évidence par un anticorps spécifique de la protéine Tau (colorée en brun sur fond bleu). Tau est le principal constituant d'agrégats fibrillaires, absents dans les neurones de sujets jeunes, mais se concentrant au fur et à mesure de l'avancée en âge, soit dans le corps cellulaire (dégénérescence neurofibrillaire proprement dite en A, au centre), soit dans des prolongements (en A, fins prolongements dispersés aussi nommés neuropil threads). Il s'agit de prolongements dendritiques recueillant la plupart des connexions synaptiques du neurone (partie haute du neurone illustré en B), mais aussi de l'axone (partie basse de la photographie B). Une forme particulière de dégénérescence neurofibrillaire est la couronne de la plaque neuritique (C).

D, E et F : la plaque sénile (D) a un cœur très dense d'aspect dépoli. Un anticorps dirigé contre son constituant principal, le peptide amyloïde β, met également en évidence des dépôts dans la paroi de vaisseaux (E, une petite artère au centre) et des dépôts diffus (aspect plus flou de la coloration brune). La plaque sénile vraie a un cœur très intensément marqué par cette technique (F) et un aspect radié à sa périphérie.

AUTRES LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

Les pigments intracellulaires

Le neurone est une cellule post-mitotique. Lorsqu'une substance devant être détruite ne peut pas être dégradée plus avant par le neurone, elle est accumulée sous une forme non toxique dans le cytoplasme de la cellule. Les deux substances les plus abondantes sont les lipofuscines et la neuromélanine. Les lipofuscines dérivent du métabolisme et de l'oxydation de lipides. Elles sont jaunes, facilement détectables au microscope et sont spontanément fluorescentes si elles sont illuminées par une source lumineuse riche en ultraviolets. Réputées amorphes et neutres dans le fonctionnement du neurone, elles pourraient en fait participer aux phénomènes de la dégénérescence neuronale. La neuromélanine est un pigment noir accumulé dans le cytoplasme de neurones synthétisant différents neurotransmetteurs, en particulier la dopamine. Elle donne leur couleur caractéristique à la substance noire et au locus cœruleus. L'accumulation de ces pigments est constante, culmine chez le sexagénaire et diminue progressivement durant les dernières décennies de la vie des personnes âgées, probablement du fait de la diminution du nombre des neurones dans ces noyaux pigmentés.

Les modifications des vaisseaux cérébraux

Le cerveau du sujet âgé connaît une diminution de la vitesse d'écoulement et du débit sanguin, prouvé par l'imagerie fonctionnelle. Anatomiquement, on découvre dans le cerveau de nombreux sujets âgés des lésions d'athérome des artères cérébrales. Il est très fréquent de constater également des calcifications des vaisseaux du thalamus et du striatum. La microcirculation, correspondant aux plus petites artères et aux capillaires, se modifie aussi durant le vieillissement normal. Les petits vaisseaux de la substance blanche forment des pelotons vasculaires et des boucles beaucoup plus développés que chez les enfants et les adultes jeunes. Néanmoins, la tortuosité des vaisseaux n'est corrélée ni à une plus grande longévité chez les personnes âgées, ni à un risque différent de développer les signes d'une maladie d'Alzheimer ou d'une démence vasculaire [2] (figure 2.3).

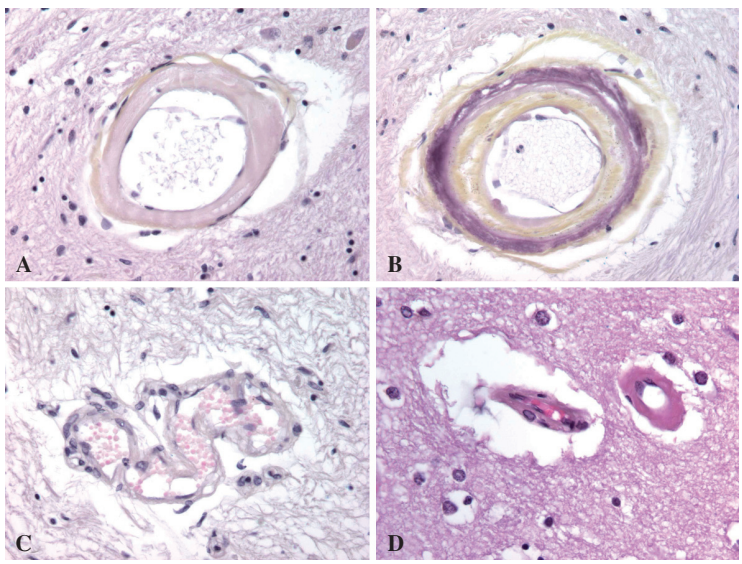

FIG. 2.3 — *Modifications microscopiques des vaisseaux cérébraux associées au vieillissement.*

A : l'hypertension artérielle est une condition très fréquente chez les personnes âgées, elle modifie la paroi des petites artères : celle-ci apparaît anormalement épaisse et vitreuse. **B** : la paroi des petites artères des noyaux gris situés au centre du cerveau se charge très souvent de sels de calcium (ici colorés en violet). **C** : aspect en « boucle » de petits vaisseaux de la substance blanche d'une personne âgée. **D** : les vaisseaux accumulent chez certains patients le peptide amyloïde β, à l'origine d'une fragilisation des vaisseaux (angiopathie amyloïde). La structure du vaisseau est altérée et celui-ci peut saigner spontanément ou lors d'une élévation inopinée de la pression artérielle.

ASPECTS MÉTABOLIQUES ET BIOCHIMIQUES

Le vieillissement s'accompagne de nombreuses modifications qui vont faciliter la survenue de maladies neurodégénératives. Le stress oxydant est sans doute le plus connu. L'augmentation d'espèces radicalaires[3] et la difficulté à les éliminer est une

3. Les espèces radicalaires (ou radicaux libres) sont des espèces chimiques capables d'oxyder les protéines, l'ADN et les lipides (membranes des cellules).

constante du vieillissement. Ce stress oxydant s'accompagne souvent de phénomènes inflammatoires. Ils vont agir sur les protéines du cytosquelette, les lipides et l'ADN. Les modifications des protéines du cytosquelette vont avoir des répercussions sur le transport des neurotransmetteurs et des neurotrophines. Il va se produire des réactions en cascade sur des phénomènes de vasomotricité et de débit sanguin cérébral affectant l'apport de glucose au cerveau. Le déficit de certaines neurotrophines comme le *Nerve Growth Factor* peut affecter le fonctionnement des neurones cholinergiques. Enfin, la réparation de l'ADN et l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique sont perturbées par ces processus inflammatoires et oxydants. La diminution de la réponse immunitaire et cette perméabilité accrue à diverses substances vers le cerveau ne sont pas favorables à un fonctionnement optimal et faciliteront l'apparition de lésions cérébrales plus sévères.

2

LÉSIONS DE VIEILLISSEMENT PATHOLOGIQUE CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES INDEMNES DE TROUBLES COGNITIFS : LÉSIONS « INFRACLINIQUES »

De nombreuses données relatives aux modifications anatomiques du cerveau au cours du vieillissement sont disponibles. En effet, la résolution de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire est à présent si fine que l'on peut détecter d'infimes variations de volume ou de signal. En revanche, peu d'études ont porté sur les modifications histologiques et microscopiques : la seule voie de recueil de ces tissus est l'autopsie et rares sont les personnes indemnes de maladies souhaitant promouvoir la recherche sur le vieillissement cérébral en léguant leur cerveau à des « banques de tissus », après avoir consenti à rencontrer un neurologue et/ou un neuropsychologue durant leurs dernières années de vie pour évaluer leur statut cognitif. Quelques études récentes, essentiellement grâce à l'effort des associations des familles de patients, ont toutefois permis d'avancer dans le démembrement de ces lésions microscopiques. Elles constituent le registre de la « pathologie infraclinique » ou ensemble des lésions observables avant l'émergence de plaintes fonctionnelles et de déficits quantifiables.

LÉSIONS INFRACLINIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Deux classifications internationales visent à regrouper les patients atteints de maladie d'Alzheimer en groupes cohérents. La classification de Braak, établie en Allemagne en 1991, est celle qui reste la plus utilisée en Europe [3]. Elle repose sur la présence ou l'absence de lésions neurofibrillaires et, dans une moindre mesure, amyloïdes, leur extension topographique dans le cortex cérébral et une semi-quantification des lésions. La classification du CERAD, plus utilisée en Amérique du Nord, repose sur la semi-quantification des lésions, en particulier amyloïdes [4]. Détectées initialement par des colorations histochimiques insuffisamment reproductibles, ces lésions sont à présent mises en évidence par la technique plus standardisée de l'immunohistochimie, optimisée par l'usage d'automates de laboratoires. Ces classifications exigent une bonne connaissance de la micro-neuroanatomie, une parfaite maîtrise des outils diagnostiques (en particulier de l'épaisseur de coupe de tissus afin de ne pas majorer ou minorer la densité de lésions par unité de volume tissulaire examiné d'une part, et la reproductibilité de l'immunohistochimie d'autre part) et sa reproductibilité inter-observateurs n'est pas parfaite.

Les lésions intracellulaires

La classification de Braak subdivise les patients en six stades à partir du moment où apparaissent les lésions intracellulaires. Au stade 0, aucune lésion n'est détectée dans des échantillons représentatifs dispersés sur l'ensemble du cortex cérébral ; le cerveau de 14 % de personnes âgées est à ce stade [5]. Le stade I correspond à la présence de ces lésions en faible abondance dans le cortex transentorhinal et le stade II à une atteinte plus nette de cette zone associée à un début d'extension à l'hippocampe. Ces deux stades ont été détectés chez la majorité des patients âgés ne se plaignant d'aucun trouble cognitif, recensés dans la série initiale [3]. Le stade III correspond à l'atteinte des cortex transentorhinal et entorhinal, modérée dans l'hippocampe (secteur CA1 de la couche des cellules pyramidales et du subiculum) ; au stade IV, les lésions sont plus denses en région hippocampique et sont détectées en faible densité dans le cortex associatif. Les seuils retenus par Braak et Braak pour ces stades III et VI correspondaient à des patients non déments mais souffrant de troubles de mémoire. Au stade V, les lésions sont abondantes dans le cortex associatif et au stade VI, le plus évolué, elles le sont également dans le cortex sensoriel primaire. Les limites choisies par les auteurs correspondaient à la population des patients atteints de forme intermédiaire ou tardive de maladie d'Alzheimer. Cette corrélation se vérifie dans les différentes séries parues depuis 1991. Cependant, les stades III et IV constituent encore la zone de pénombre : le même profil lésionnel peut être observé dans les tissus cérébraux provenant de personnes indemnes de troubles mnésiques, de patients atteints de troubles cognitifs légers et de patients chez qui avait pu être porté le diagnostic de maladie d'Alzheimer cliniquement probable.

L'examen post mortem du cerveau de personnes âgées de 75 ans et plus retrouve des lésions de stade 0-I, II et III (près de 30 % pour chaque catégorie) et dans une minorité de cas de stade IV selon la classification de Braak. Dans une cohorte de 59 personnes âgées dont le MMSE était de 26.8 ± 3.9, il s'en trouvait encore 5 au stade V et une au stade VI [5]. Dans ces différents cas, il a été proposé que seule la présence de dégénérescences dans le secteur CA1 de l'hippocampe représenterait un phénomène de vieillissement normal et que toutes les autres lésions seraient réellement des lésions infracliniques, c'est-à-dire liées à une maladie d'Alzheimer non encore repérée cliniquement au moment du décès [6].

Les lésions neurofibrillaires sont constituées par l'agrégation intraneuronale sous forme de paires de filaments appariées en hélice de protéines Tau anormalement phosphorylées. Le rôle physiologique de Tau permet de mieux comprendre son impact sur le fonctionnement cérébral. Les protéines Tau appartiennent à la famille des MAP (*Microtubule-Associated Proteins*). Elles sont principalement neuronales et jouent un rôle dans la polymérisation des microtubules [revues complètes in 7, 8].

Le gène des protéines Tau est localisé sur le chromosome 17, à la position 17q21. À partir du gène, et suite à un épissage alternatif, seront produits six ARN messagers de Tau, traduits ensuite sous forme de six protéines Tau différentes (en fait six isoformes). La longueur de leurs séquences varie de 352 à 441 acides aminés et leur masse moléculaire entre 45 et 65 kDa (figure 2.4).

Le domaine carboxy-terminal des protéines tau joue un rôle majeur car il contrôle la stabilité des microtubules par interaction directe avec les dimères de tubuline (figure 2.4). Les trois isoformes sans la séquence codée par l'exon 10 (10–) possèdent trois domaines de liaison aux microtubules (3R) et les trois isoformes avec la séquence de l'exon 10 (10+) ont quatre régions répétitives (4R). L'interaction avec les dimères de tubuline est alors beaucoup plus forte avec ce quatrième domaine, ce qui stabilise davantage les microtubules (figure 2.4) et peut moduler la longueur des extensions neuritiques, ainsi que la plasticité neuronale.

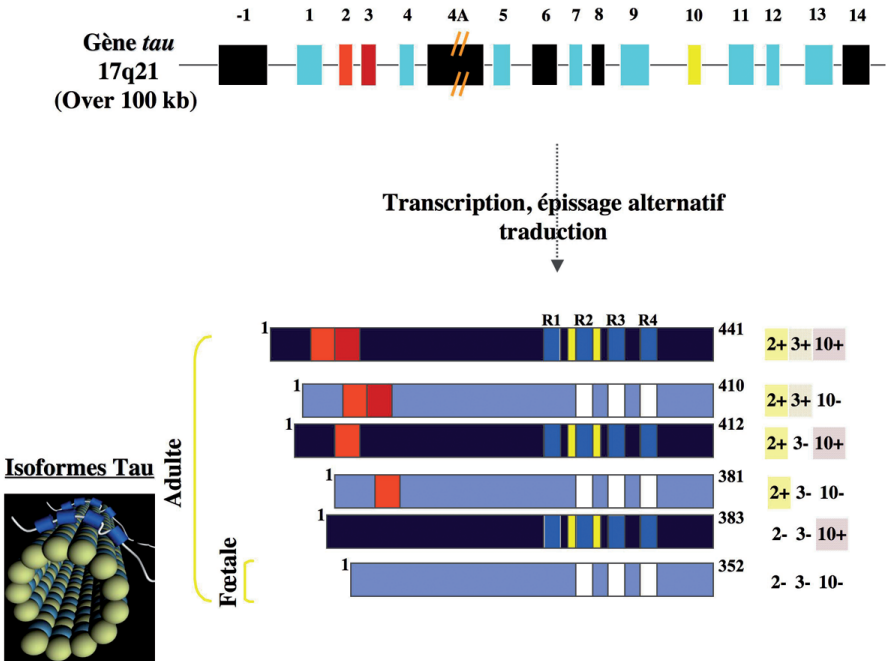

FIG. 2.4 — *Isoformes de protéines Tau.*
Le gène de Tau contient 16 exons, numérotés de –1 à 14. Dans le cerveau humain, six ARNs messagers de Tau après épissage constitutif des exons 4A et 8 sont retrouvés. Les exons –1 et 14 sont transcrits mais non traduits. L'épissage alternatif des exons 2, 3 et 10 mènera à l'expression de six isoformes majeures au niveau du cerveau. L'épissage alternatif de l'exon 10 conduit à l'incorporation de trois à quatre motifs répétés (R1 à R4 : en bleu pour trois motifs et en blanc pour trois motifs suivant les isoformes). La protéine Tau est une MAP capable de lier les microtubules au moyen de domaines de répétition au nombre de trois ou quatre suivant les isoformes (R1 à R4 représentés sur une isoforme 4R). L'ajout d'un quatrième domaine de répétition confèrera une capacité plus importante des isoformes 4R à lier et stabiliser les microtubules (en bas à gauche). Les microtubules sont de véritables « rails moléculaires » par lesquels sont assurés les transports antérograde et rétrograde de vésicules ou d'organites cellulaires.

Les protéines Tau régulent également la stabilité des microtubules en fonction de leur état de phosphorylation. Il existe 80 résidus sérine et thréonine sur la protéine Tau. Plus d'une trentaine se sont révélés être phosphorylés. La phosphorylation consiste en l'apport de groupements phosphate sur les protéines Tau qui diminue/empêche leur liaison aux microtubules. Elle assure la dynamique des microtubules dans un équilibre. Au cours du vieillissement cérébral et dans la maladie d'Alzheimer, cet équilibre semble rompu. Les six isoformes de protéines Tau anormalement phosphorylées s'agrègent sous forme de filaments.

Leur caractérisation biochimique par la technique des immunoempreintes[4] révèle la présence d'un triplet majeur de protéines phosphorylées (tau 60, 64 et 69) accompagné d'un variant mineur à 72-74 kDa. La correspondance entre isoformes de protéine Tau et variants phosphorylés est maintenant clairement établie (figure 2.5).

4. Immunoempreinte (ou *immunoblot*) : séparation en fonction de leur taille des protéines dans un champ électrique et identification après transfert des protéines sur membrane (empreinte) par un anticorps spécifique (immuno).

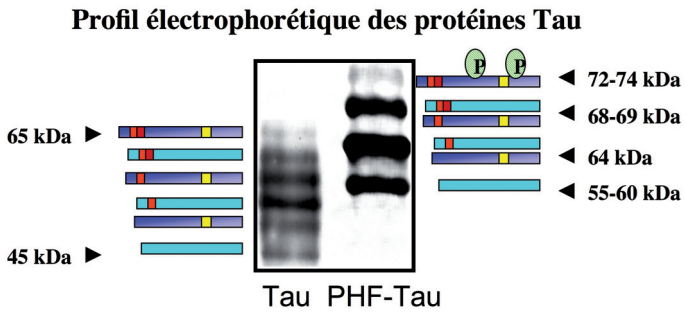

FIG. 2.5 — *Profil électrophorétique des protéines après immunoempreintes.*
L'analyse biochimique par immunoempreinte des filaments de la dégénérescence neurofibrillaire montre un triplet de protéines Tau à 60, 64 et 69 kDa et un variant très mineur à 74 kDa. Ce regroupement des six isoformes de Tau sous la forme d'un triplet est dû à la modification de la masse moléculaire apparente des isoformes de Tau provoquée par la dérégulation de leur état de phosphorylation. Ainsi, la bande à 60 kDa correspond à l'isoforme de Tau la plus courte (2-3-10-), celle de 64 kDa aux isoformes 2-3-10+ et 2+3-10- et la bande à 69 kDa regroupe les isoformes 2+3-10+ et 2+3+10-. La bande mineure à 74 kDa, quant à elle, correspond à l'isoforme de Tau la plus longue 2+3+10+. Le profil normal présente les six isoformes de Tau d'un poids moléculaire compris entre 45 et 65 kDa (à gauche).

2

L'agrégation des isoformes de protéines Tau n'est pas seulement impliquée dans les dégénérescences neurofibrillaires du vieillissement et la maladie d'Alzheimer. Certaines isoformes de protéines Tau sont aussi retrouvées agrégées dans d'autres lésions neuropathologiques dans des maladies neurodégénératives telles que la maladie de Pick, la paralysie supranucléaire progressive et certaines démences frontotemporales.

Par ailleurs, des mutations introniques (séquences non codantes) et exoniques (séquences codantes) ont été localisées sur le gène de la protéine tau à proximité ou au sein même des séquences codant pour les domaines de liaison aux microtubules dans différentes familles. Ces formes familiales autosomiques dominantes se caractérisent cliniquement par une démence de type frontal avec syndrome parkinsonien (*hereditary frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17*). D'un point de vue neuropathologique, elles sont généralement dépourvues de substance amyloïde. Cependant, de nombreux neurones en dégénérescence et des dépôts fibrillaires de type neuritique sont présents avec, comme constituants majeurs, les protéines Tau hyperphosphorylées. Ces résultats indiquent que les protéines Tau sont directement impliquées dans le processus pathologique conduisant à la dégénérescence neurofibrillaire et aux signes cliniques [revues complètes in 7, 8].

Les dépôts extracellulaires

La classification du CERAD prend en compte les trois types de dépôts d'Aβ : la plaque diffuse, la plaque avec cœur dense central et la plaque neuritique [4]. D'une série à l'autre, des plaques diffuses sont mises en évidence dans les tissus cérébraux provenant de presque 50 % de personnes âgées indemnes de tout déficit cognitif, abondantes dans près de la moitié des cas. Les plaques à cœur dense et les plaques neuritiques sont beaucoup plus rarement observées, toujours en faible densité, dans quelques régions et non dans la totalité du cortex cérébral. Un fait important est que, dans le cerveau des personnes ayant atteint le stade IV de Braak pour les lésions neurofibrillaires, des plaques diffuses sont toujours observées, des plaques à cœur dense dans 60 % des cas et des plaques neuritiques dans 40 % de cas, marquant probablement la sortie d'un stade infraclinique au moment du décès.

La distribution topographique des lésions est différente de celle des lésions neurofibrillaires. Les dépôts d'Aβ se concentrent dans le cortex et la substance blanche immédiatement sous corticale du cortex visuel, du cortex frontal et du cortex pariétal associatif. La région hippocampique est épargnée au cours du vieillissement normal.

Les dépôts amyloïdes sont constitués d'un peptide de 40 à 42 acides aminés appelé Aβ ou peptide amyloïde. Ce dernier dérive par différents clivages protéolytiques d'un précurseur appelé APP (*Amyloid Precursor Protein*). Une meilleure compréhension de son métabolisme a été établie grâce aux études réalisées dans les formes familiales de maladie d'Alzheimer. En effet, il existe des formes familiales autosomiques dominantes rares (environ 0,3 % des cas) chez lesquelles les anomalies génétiques, par exemple sur les gènes *app ou présénilines*, conduisent à soit une surexpression du peptide Aβ, soit la formation d'une forme Aβ plus agrégative.

Le précurseur du peptide Aβ est une protéine transmembranaire de 695 à 770 acides aminés. Le peptide Aβ résulte de l'action combinée de deux activités protéolytiques distinctes, la bêta et la gamma-secrétase qui libèrent respectivement les extrémités amino et carboxyterminales du peptide (figure 2.6). C'est la voie dite amyloïdogénique de maturation de l'APP [9]. La coupure gamma-sécrétase conditionne la nature de l'extrémité carboxyterminale du peptide Aβ avec 40 ou 42 acides aminés. Ces dernières s'agrégent plus facilement et sont généralement augmentées de manière sélective dans la maladie. D'autre part, une coupure alternative intervient au milieu de la séquence Aβ par une activité alpha-secrétase (figure 2.6) qui est responsable de la voie de maturation dite non amyloïdogénique [9]. Cette coupure non seulement prévient la production de peptide Aβ, mais aussi libère un fragment secrété appelé sAPP-alpha qui est trophique et neuroprotecteur.

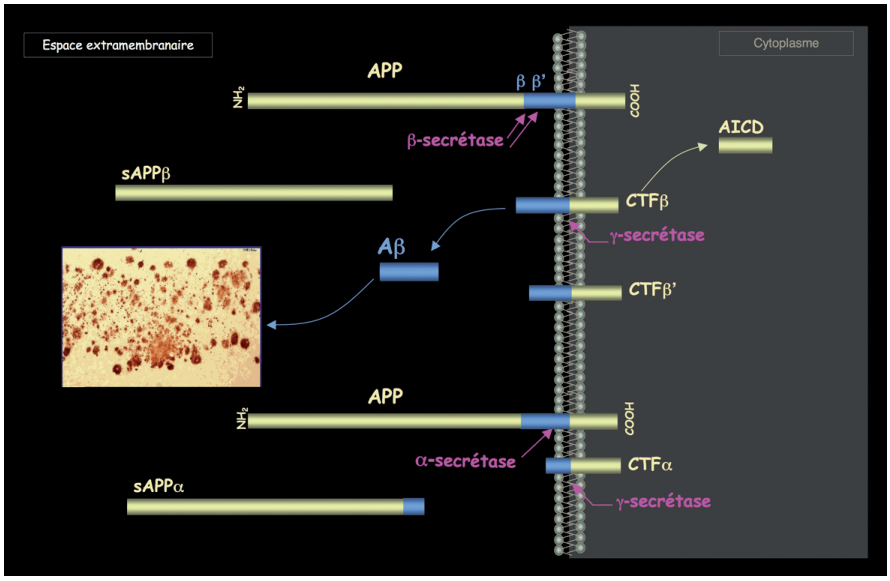

FIG. 2.6 — *Métabolisme du précurseur du peptide Aβ.*
Suite à la combinaison des clivages béta et gamma-secrétases sur l'APP, il y a libération du peptide amyloïde (Aβ) au niveau extracellulaire et de l'AICD (fragment intracellulaire provenant des fragments carboxy-terminaux de l'APP – CTF?) en intracellulaire. Il s'agit de la voie amyloïdogénique. L'alpha-secrétase clive l'APP au sein même du peptide Aβ et ne permet pas sa production.

Le peptide Aβ est normalement formé mais le challenge consiste à identifier et caractériser les enzymes « pathogènes » c'est-à-dire les bêta et gamma-secrétases ainsi que l'enzyme « bénéfique », l'alpha-sécrétase. De plus, de nombreuses études tendent à mieux cerner les processus par lesquels le peptide Aβ est dégradé par la cellule.

La nature de la bêta-sécrétase est maintenant consensuelle. Il s'agit d'une protéase acide appelée BACE1 (bêta-APP *Cleaving Enzyme* 1).

La gamma-sécrétase est l'enzyme qui libère l'extrémité C-terminale des peptides amyloïdes. Il existe de nombreuses études suggérant que les présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2), ces protéines responsables de la majorité des formes familiales de maladie d'Alzheimer, sont elles-mêmes porteuses de l'activité gamma-sécrétase. Ces présénilines forment un complexe enzymatique avec d'autres partenaires comme la nicastrine (NCT), Aph-1 (*Anterior Pharynx Defective 1 Homolog*) and Pen-2 (*Presenilin Enhancer 2 Homolog*) [9].

2

Il existe plusieurs alpha-secrétases qui sont toutes des métalloprotéases qui appartiennent à la famille des disintégrines comme ADAM10 (*A Disintegrin And Metalloprotease 10*) et ADAM17 (appelée aussi TACE, pour *Tumor Necrosis Alpha Converting Enzyme*).

Les taux endogènes de peptides Aβ sont régis par la balance entre les processus de formation du peptide et ceux de sa dégradation. Les enzymes de dégradation du peptide Aβ sont la néprilysine, l'enzyme de conversion de l'endothéline et l'enzyme de dégradation de l'insuline.

L'angiopathie amyloïde : dépôts d'Aβ dans la paroi des vaisseaux méningés et des vaisseaux corticaux perforants

Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, le déclin cognitif n'est pas corrélé à la quantité d'Aβ accumulée dans les parois vasculaires. Dans de rares cas, ces dépôts fragilisent la paroi des vaisseaux et entraînent des saignements graves (hématomes lobaires) potentiellement mortels.

Des dépôts sont également observés chez les personnes âgées. Ils sont détectés par immunohistochimie dans la paroi des artères sous-arachnoïdiennes dans 75 % des cas et dans le cortex cérébral dans 62 % des cas [5].

Les grains argyrophiles

Les grains argyrophiles sont des agrégats principalement constitués de protéines Tau, observés dans le cytoplasme des neurones du lobe temporal, chez des patients déments en moyenne plus âgés que ceux atteints de maladie d'Alzheimer. Il ne s'agit pas de dégénérescences neurofibrillaires, de plaques neuritiques ou de *neuropile threads* mais d'authentiques lésions différentes du point de vue biochimique. Chez ces patients, les grains argyrophiles du cortex temporal interne sont observés en même temps que d'autres agrégats, situés eux dans le cytoplasme de cellules non neuronales localisées dans la substance blanche : les corps bobinés oligodendrogliaux. Chez les patients atteints de cette maladie peu fréquente, la démence à grains argyrophiles, la quantité d'agrégats est en fin de compte souvent faible [10]. Néanmoins, on a mis en évidence ce type de lésions dans le cerveau de personnes âgées indemnes de tout déclin cognitif (jusqu'à 30 % dans une série), voire en quantité assez importante chez 6 % des personnes très âgées non démentes [11].

LÉSIONS INFRACLINIQUES DES MALADIES À CORPS DE LEWY

Les maladies à corps de Lewy correspondent à deux maladies neurodégénératives parmi les plus fréquentes dans les pays industrialisés : la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy. Elles ont de nombreux points communs quant à leur expres-

sion clinique et la thérapeutique. Elles partagent aussi des lésions microscopiques, les corps et neurites de Lewy, expression de mécanismes physiopathologiques communs. Elles appartiennent à un groupe plus étendu de maladies caractérisées par l'agrégation d'une même protéine : la synucléine-α. Cependant, maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy sont de loin les plus fréquentes, les autres « synucléinopathies » connues à ce jour sont bien plus rares.

L'alpha-synucléine est une protéine présynaptique de 140 acides aminés, présente essentiellement dans le système nerveux central. Elle a plusieurs rôles supposés : protéine chaperonne, interactions avec la synphiline et les vésicules phospholipidiques acides et aussi inhibition de la phospholipase D2. Plusieurs facteurs peuvent moduler son agrégation en corps de Lewy : la présence de mutations retrouvées dans les formes familiales de maladie de Parkinson, sa concentration et la présence de synphiline. Par ailleurs, l'alpha-synucléine provoque la mort sélective des neurones dopaminergiques, cet effet augmente avec la concentration. L'alpha-synucléine est dégradée par un système protéolytique appelé protéasome dont certains constituants, comme l'*Ubiquitine C-Terminal Hydrolase L1*, sont codés par des gènes présentant une liaison génétique avec certains syndromes parkinsoniens.

Les lésions infracliniques de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est fréquente chez les personnes âgées : elle touche près de 5 % de la population à 85 ans. De ce fait, il est fréquent d'observer des lésions de maladie de Parkinson ou des lésions infracliniques dans le cerveau de personnes âgées.

Du point de vue neuropathologique, ces lésions permettent de comprendre les phénomènes physiopathologiques majeurs de la maladie de Parkinson. Il s'agit surtout de la perte de l'innervation dopaminergique du striatum par les neurones à dopamine de la pars compacta de la substance noire. Cette petite zone se caractérise par une perte neuronale très importante. La perte neuronale touche également des populations de neurones très particulières, rassemblant la plupart des neurones pigmentés de mélanine du système nerveux central : le locus cœruleus, le raphe dorsal et le noyau dorsal du vague. La perte neuronale est difficile à quantifier sur des échantillons autopsiques, mais des inclusions spécifiques sont aisément mises en évidence : le corps de Lewy et le neurite de type Lewy.

Le corps de Lewy a été découvert en 1912 dans la substantia innominata de patients atteints de maladie de Parkinson, puis dans des régions beaucoup plus étendues : noyau basal de Meynert, noyaux amygdaliens, locus cœruleus, raphe, noyau dorsal du vague, noyau tegmental ventral, noyau pédonculo-pontin, hypothalamus et thalamus. Il est intracellulaire, mesure au plus 30 µm ; unique ou multiple, il est constitué de nombreuses protéines dont l'ubiquitine, la synucléine et la protéine p62. Ce corps de Lewy dit « classique » ou « mésencéphalique » est observé dans la substance noire de 8,3 % des personnes âgées ne souffrant pas de trouble neurologique [12].

Les agrégats de synucléine, dans les formes infracliniques de la maladie de Parkinson, suivent des voies stéréotypées et hiérarchisées. Les premiers neurones touchés sont situés dans le noyau dorsal du vague, la zone réticulaire intermédiaire, le locus cœruleus, le raphe et ensuite seulement la substance noire. Il est remarquable que les agrégats les plus précocement observés soient ceux du bulbe olfactif. La synucléine est d'ailleurs détectée très précocement dans le neuro-épithélium olfactif même [13].

Les lésions infracliniques de la démence à corps de Lewy

Rapportée en 1961, cette maladie neurodégénérative que l'on a cru rare et concentrée au Japon [14] s'est avérée être la deuxième ou troisième cause de démence d'origine dégénérative dans les pays industrialisés. Cela explique la possibilité

d'observer des lésions de démence à corps de Lewy dans le cerveau de personnes âgées.

Chez les malades atteints de démence à corps de Lewy, les signes cliniques (voir chapitre 10, p. 154) sont en rapport avec la topographie des lésions microscopiques : les neurites de Lewy et les corps de Lewy de type cortical. Le corps de Lewy de type cortical n'a pas de halo, il est plus petit que le corps de Lewy « classique » mésencéphalique. Néanmoins, ce type d'inclusion est rarement mis en évidence dans le cortex des personnes âgées ne souffrant d'aucun trouble cognitif. Dans ce cas, le corps de Lewy de type cortical est observé dans les régions les plus densément atteintes au cours de la démence à corps de Lewy : le cortex temporal, la région hippocampique et le gyrus cingulaire (circonvolution cérébrale située tout en dedans du lobe frontal et du lobe pariétal, immédiatement au-dessus du corps calleux).

L'agrégation de la synucléine-α s'associe presque toujours à des dépôts focaux d'Aβ, plus rarement à des lésions neurofibrillaires (figure 2.7).

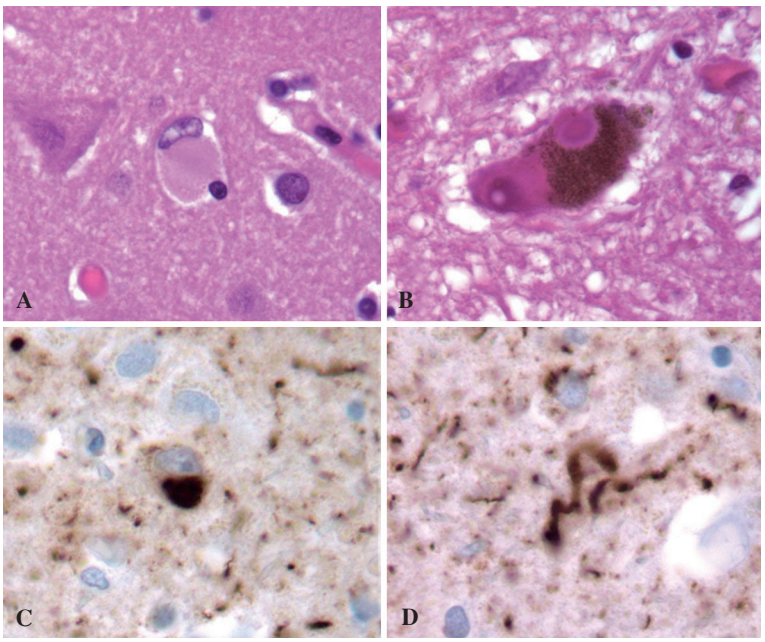

FIG. 2.7 — *Lésions infracliniques de maladie des corps de Lewy.*
Le corps de Lewy de type cortical (**A**) est une inclusion située dans le cytoplasme de neurones. Sa teinte rosée est proche de la tonalité générale du cortex cérébral ; le reconnaître est difficile, contrairement au corps de Lewy classique ou mésencéphalique (**B**) qui est entouré d'un halo clair contrasté par rapport aux pigments noirâtres de neuromélanine. La mise en évidence de ces lésions est simplifiée par l'immunomarquage de la synucléine-α (ici en brun sur fond bleu), le constituant principal des corps de Lewy situées dans le corps cellulaire des neurones (**C**) et des neurites de type Lewy (prolongements cellulaires dilatés, **D**).

LÉSIONS INFRACLINIQUES VASCULAIRES

Chez 50 à 60 % des personnes âgées de plus de 75 ans ne souffrant d'aucun trouble neurologique, en particulier cognitif, au moins un infarctus cérébral peut être mis en

évidence, plusieurs dans 25 % des cas [5, 11]. Les localisations les plus fréquentes sont le thalamus, le noyau caudé et le striatum (50 % des cas), ils sont plus rarement situés dans la substance blanche ou le cortex. Ce type d'infarctus ne dépasse qu'exceptionnellement 0,5 cm de diamètre maximal (figure 2.8).

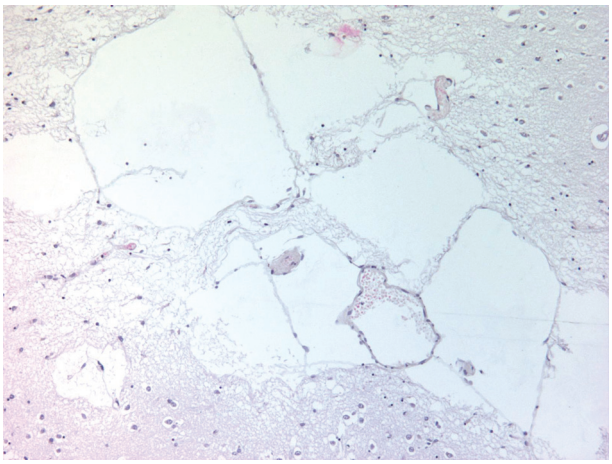

FIG. 2.8 — *Une lacune est une perte de substance de petite taille située dans la substance blanche, l'équivalent d'un infarctus.*
Le tissu cérébral ne reçoit plus d'irrigation sanguine et disparaît, laissant un « trou » ou lacune, où demeurent cependant des très petits vaisseaux qui ne font que traverser la région sans lui fournir de sang. Les lacunes n'ont pas de traduction clinique à condition qu'elles soient peu nombreuses, petites et situées en dehors des zones les plus vitales du cerveau.

CONCLUSION

Le vieillissement cérébral normal incorpore un ensemble de conclusions provenant de l'étude d'individus dont le statut cognitif est normal. Cependant, les analyses anatomopathologiques et biochimiques montrent la présence de certains stigmates de maladies neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. L'étude de ce continuum entre les individus sains et malades permettra de mieux comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui conduisent à la mort neuronale, la formation des dégénérescences neurofibrillaires et des corps de Lewy. Cela est possible grâce aux analyses post mortem de tissu cérébral de sujets âgés et le développement de modèles expérimentaux de ces pathologies neurodégénératives, basés en grande partie sur les connaissances des formes génétiques.

L'évolution des techniques permet donc de mieux définir les contours encore flous du vieillissement cérébral normal.

RÉFÉRENCES

[1] Conde JR, Streit WJ. Microglia in the aging brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006 ; *65* : 199-203.

[2] Thore CR, Anstrom JA, Moody DM et al. Morphometric analysis of arteriolar tortuosity in human cerebral white matter of preterm, young, and aged subjects. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007 ; *66* : 337-45.

[3] Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991 ; *82* : 239-59.

[4] Mirra SS, Heyman A, McKeel D et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991 ; *41* : 479-86.

[5] Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesbery WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999 ; *58* : 376-88.

[6] Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR et al. "Preclinical" AD revisited : neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology* 2000 ; *55* : 370-6.

[7] Buée L, Bussière T, Buée-Scherrer V et al. Tau isoforms in neurodegenerative disorders. *Brain Res Rev* 2000 ; *33* : 95-130.

[8] Sergeant N, Delacourte A, Buée L. Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta, Mol Biol Dis* 2005 ; *1739 (2-3)* : 179-97.

[9] Citron M. Strategies foe disease modification in Alzheimer's disease. *Nature Rev Neurosci* 2004 ; *5* : 677-85.

[10] Braak H, Braak E. Argyrophilic grain disease : frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *J Neural Transm* 1998 ; *105* : 801-19.

[11] Knopman DS, Parisi JE, Salviati A et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003 ; *62* : 1087-95.

[12] Mikolaenko I, Pletnikova O, Kawas CH et al. Alpha-synuclein lesions in normal aging, Parkinson disease, and Alzheimer disease : evidence from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). *J Neuropathol Exp Neurol* 2005 ; *64* : 156-62.

[13] Duda JE, Shah U, Arnold SE et al. The expression of alpha, beta, and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 1999 ; *160* : 515-22.

[14] Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990 ; *237* : 197-204.

3 | L'ATTENTION

Louis Bherer[1]

Vieillissement de l'attention sélective
Vieillissement de l'attention partagée
Neuroscience du vieillissement attentionnel
Optimisation des processus attentionnels chez la personne âgée
Modérateurs du vieillissement attentionnel
Conclusion

1. L'auteur tient à remercier le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) pour son soutien financier et Christine Gagnon pour son aide lors de la préparation du manuscrit.

L'attention désigne notre capacité à orienter nos ressources mentales vers une source d'information. Cette aptitude est omniprésente dans la plupart des activités cognitives puisqu'elle intervient autant dans des situations très simples (exemple : freiner au feu rouge) que plus complexes (exemples : parler en conduisant, résoudre un problème mathématique). L'attention intervient aussi pour contrôler des processus cognitifs de plus haut niveau, comme lorsqu'il faut mémoriser une nouvelle information (exemple : retenir une consigne donnée par son médecin). On parle alors du contrôle attentionnel. On peut aisément concevoir qu'une baisse d'efficacité des processus attentionnels puisse avoir des conséquences fâcheuses dans plusieurs sphères de vie d'une personne âgée, ce qui explique l'augmentation importante du nombre d'études portant sur le vieillissement des processus attentionnels au cours des dernières années. De plus, comme l'attention est impliquée dans les traitements cognitifs de plus haut niveau (exemple : mémoire, résolution de problèmes), une meilleure compréhension du vieillissement attentionnel pourrait nous aider à mieux comprendre le déclin cognitif affectant les processus supérieurs. Enfin, et comme c'est le cas dans plusieurs domaines de la cognition, les enjeux sociaux du vieillissement de la population et l'avancement des neurosciences ont motivé les chercheurs à étudier le vieillissement attentionnel.

L'abondance des études dans le domaine du vieillissement attentionnel nous empêche de faire une revue exhaustive des résultats empiriques. Nous tenterons plutôt de tracer les grandes lignes des principales découvertes récentes dans le domaine. En premier lieu, nous allons aborder le vieillissement de l'attention comme la capacité à sélectionner une source d'information dans l'environnement (attention sélective), et subséquemment, nous allons considérer l'attention comme la capacité à partager nos ressources mentales entre deux sources d'informations ou deux tâches concurrentes (attention partagée ou divisée). Il sera ensuite question des découvertes dans le domaine des neurosciences qui ont permis de mieux connaître les bases neurologiques du vieillissement de l'attention. Quatrièmement, nous aborderons brièvement les recherches portant sur l'optimisation des processus attentionnels chez les personnes âgées. Enfin, nous verrons que les études récentes qui s'intéressent aux effets de l'expertise ou de la condition physique sur les performances cognitives ont permis d'identifier des modérateurs potentiels du vieillissement des processus attentionnels.

VIEILLISSEMENT DE L'ATTENTION SÉLECTIVE

L'attention sélective désigne notre capacité à traiter de façon efficace et rapide une information particulièrement pertinente pour une tâche en cours. Elle implique deux facettes, et donc au moins deux types de processus mentaux sous-jacents : la capacité à orienter nos ressources mentales vers une source d'information ou un stimulus particulier (exemple : un son, une image, etc.) et la capacité à inhiber les informations non pertinentes, parfois nuisibles ou interférentes, pour la tâche en cours. Cette vision un peu simplifiée de l'attention sélective, qu'on retrouve dans la plupart des livres de psychologie cognitive, se complexifie rapidement dès lors qu'on s'intéresse aux différents mécanismes cognitifs supportant l'attention sélective. En effet, l'attention sélective fait intervenir des mécanismes volontaires permettant d'orienter consciemment nos ressources mentales vers une information, et involontaires, c'est-à-dire agissant indépendamment de notre contrôle. L'attention sélective volontaire est contrôlée par les attentes des participants. Il s'agit donc d'un processus dirigé par un but qui intervient du haut vers le bas (*top-down*) dans l'architecture cognitive. C'est lui qui intervient principalement lorsqu'on cherche un objet dans un environnement complexe (exemple : un produit particulier dans un magasin à rayons). L'attention sélective peut aussi être sollicitée indépendamment de notre

contrôle par un stimulus de l'environnement très saillant. Ce processus de capture attentionnelle provoquée par un stimulus externe intervient du bas vers le haut (*bottom-up*) dans l'architecture cognitive. Évidemment, bien que cette dichotomie des processus d'attention sélective semble suggérer qu'ils interviennent de façon indépendante, il n'en est rien, et de plus en plus de modèles théoriques tentent de rendre compte de l'interaction entre les deux types de phénomènes attentionnels pour expliquer le vieillissement de l'attention.

RECHERCHE VISUELLE

En laboratoire, l'attention sélective est souvent étudiée à l'aide du paradigme de recherche visuelle. Dans ce type de tâche, on demande aux participants de trouver une cible, comme une lettre par exemple, à travers des stimuli appelés distracteurs. En manipulant le degré de ressemblance physique (couleur, orientation) ou conceptuelle (lettres, chiffres, etc.) entre la cible et les distracteurs, on peut identifier les mécanismes cognitifs qui supportent l'attention sélective. Pour étudier le vieillissement attentionnel, les chercheurs ont comparé les performances des participants jeunes et âgés dans les tâches de recherche visuelle en s'intéressant aux changements liés à l'âge dans la vitesse de détection de la cible (mesure du temps de réaction) et sur l'effet du nombre d'items distracteurs (en calculant la pente de la fonction de ralentissement selon le nombre d'items). Les études classiques portant sur la vitesse de détection [1] suggéraient que le vieillissement entraîne une baisse d'attention sélective. Plusieurs études récentes, utilisant des tâches de recherche visuelle, ont confirmé cette observation puisque les personnes âgées sont souvent plus lentes et moins précises que les jeunes adultes [2]. Toutefois, ces résultats doivent être nuancés par le fait que le déficit des personnes âgées dépend aussi de la nature de la tâche. En effet, le déficit des aînés apparaîtra plus marqué [3] si la cible partage plusieurs attributs avec les distracteurs (barre verticale à travers des traits verticaux), que si la cible est plus distincte (barre verticale à travers des traits horizontaux). Cela serait dû à une difficulté des aînés à organiser les stimuli visuels de l'environnement [4]. En effet, les personnes âgées sont encore plus désavantagées que les jeunes à mesure que le nombre de distracteurs augmente et surtout lorsque les distracteurs diffèrent entre eux [5].

Les différences liées à l'âge dans les tâches de recherche visuelle suscitent encore aujourd'hui beaucoup d'intérêt chez les chercheurs. On se demande entre autres si une baisse d'efficacité des processus perceptuels, ou encore le ralentissement général des fonctions mentales et motrices souvent observé avec l'âge, pourrait expliquer l'effet du vieillissement dans les tâches d'attention sélective. En effet, plusieurs études récentes suggèrent que les mécanismes supportant l'attention sélective sont relativement épargnés par l'âge puisque les règles qui déterminent l'efficacité de la recherche visuelle seraient les mêmes pour les jeunes adultes que pour les adultes plus âgés. Par exemple, les personnes âgées bénéficient au même titre que les jeunes d'informations visant à faciliter la recherche visuelle [6, 7], lorsqu'on les informe au préalable de la couleur ou de la localisation de la cible, ou encore lorsque les distracteurs se ressemblent. En règle générale, plus une cible se distingue des items distracteurs et plus les distracteurs sont similaires, formant un groupe d'items homogènes, plus la détection de la cible est facile. Le fait que ces règles déterminent aussi bien les variations de performances des jeunes adultes et des aînés suggère que les mécanismes d'attention sélective sont relativement épargnés par l'âge.

Une approche plus récente dans l'étude de l'attention sélective a toutefois permis d'isoler des différences réelles liées à l'âge. Cette nouvelle approche consiste à interpréter les performances des participants non pas sur la base des caractéristiques des

stimuli (cibles et distracteurs), mais plutôt sous l'angle des processus impliqués dans la tâche (*top-down* vs *bottom-up*) qui varient selon les consignes et les attentes du participant. Cette approche s'appuie sur l'hypothèse d'une diminution des processus de contrôle exécutif avec l'âge issue des études d'imagerie cérébrale. Nous y reviendrons. Selon cette hypothèse, on peut s'attendre à ce que les aînés éprouvent plus de difficulté en recherche visuelle lorsque la recherche repose sur des processus contrôlés ou volontaires. Pourtant, l'utilisation de consignes ou d'indices pour favoriser la détection d'une cible ne semble pas affectée par l'âge. En effet, les participants âgés peuvent, comme les jeunes, se préparer à détecter une cible visuelle ayant une forme, une couleur ou une orientation donnée [8], ou encore utiliser des indices de probabilité d'apparition d'une cible [9]. Il semble donc que certains mécanismes de contrôle volontaire (*top-down)* qui guident l'attention sélective soient préservés avec l'âge. Toutefois, les aînés seraient plus sensibles au phénomène de capture attentionnelle. C'est le cas notamment lorsqu'une cible doit être identifiée à travers des distracteurs en mouvement [10] qui nuisent au focus attentionnel.

Certains mécanismes attentionnels implicites, c'est-à-dire qui surviennent hors du champ de conscience du participant, semblent également épargnés par l'âge. De tels mécanismes interviennent dans les cas où l'information accumulée peut faciliter ou nuire aux performances ultérieures. Par exemple, dans une tâche où le participant doit indiquer l'orientation d'une cible, les performances seront facilitées si la couleur ou la position de la cible dans le champ visuel sont répétées entre deux essais consécutifs. Ces effets de répétition sont équivalents entre les aînés et les jeunes, suggérant que cet aspect du contrôle attentionnel *top-down* (mais implicite) est préservé au cours du vieillissement [11]. Ce type de contrôle attentionnel est implicite et se distingue de celui plus explicite discuté précédemment qui entre en jeu lorsqu'on doit maintenir et utiliser une consigne ou un indice pour faciliter la performance (chercher une cible d'une couleur connue). Évidemment, les deux types de contrôle de l'attention interviennent dans les situations d'attention sélective. On peut comparer les effets d'une composante implicite et explicite de contrôle attentionnel *top-down* en examinant l'effet d'une consigne ou d'un indice (*top-down* explicite) sur la performance en recherche visuelle, à l'effet provoqué par la répétition des caractéristiques d'une cible (*top-down* implicite). Dans ce cas, les processus *top-down* implicite et explicite auront une contribution additionnelle sur les performances, et ce de façon équivalente chez les aînés et les jeunes [12]. Par contre, les personnes âgées mettent plus d'emphase sur les aspects explicites du contrôle de l'attention, probablement pour compenser une baisse d'efficacité à dissocier la cible des distracteurs. Quoi qu'il en soit, les études utilisant les paradigmes de recherche visuelle suggèrent que les mécanismes *top-down* impliqués dans l'attention sélective sont relativement préservés au cours du vieillissement normal.

ATTENTION SPATIALE

Un autre aspect important de l'attention sélective est la capacité à distribuer spatialement le focus attentionnel. Ici, ce qui intéresse les chercheurs n'est pas la capacité de détecter un objet ou un son, mais plutôt d'orienter notre attention dans l'environnement pour mieux réagir à un événement qui n'est pas encore survenu. Pour évaluer cet aspect de l'attention en laboratoire, on présente un indice au participant lui indiquant à quel endroit surviendra une cible à laquelle il doit répondre (figure 3.1). Plusieurs études ont comparé les participants jeunes et âgés à ce type de tâche [13]. Les premières études dans ce domaine, conduites au début des années 1990, montraient que les aînés font plus d'erreurs que les jeunes si un stimulus à traiter est présenté à un endroit éloigné du focus de l'attention [14]. D'autres études ont montré que les personnes âgées maintiennent un focus attentionnel plus étroit mais seulement si la localisation du stimulus dans

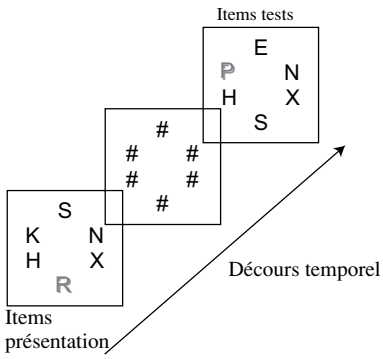

FIG. 3.1 — *Tâche de recherche visuelle.*
Dans une tâche de recherche visuelle qui combine un effet facilitateur implicite (*bottom-up*) et explicite (*top-down*), l'item cible de l'ensemble de présentation apparaît en rouge (gris dans la figure) à travers des distracteurs noirs. L'effet *top-down* peut être manipulé en variant la probabilité qu'une cible soit présente, créant ainsi un effet d'attente volontaire chez le participant (d'après Madden et al. [9]).

l'environnement est très imprévisible [15]. Toutefois, d'autres analyses n'ont pas montré de différence liée à l'âge sur la capacité à orienter l'attention spatiale [16]. Il est possible que ces résultats contradictoires soient liés au fait que, dans la plupart des études d'attention, la variable qu'on mesure est la vitesse de réponse et que très peu d'études tenaient compte du ralentissement général au début des années 1990, alors que la théorie du ralentissement général n'avait pas encore eu l'impact qu'on lui connaît aujourd'hui [17]. Il demeure tout de même des études récentes appuyant l'hypothèse que les aînés doivent maintenir un champ attentionnel plus restreint pour augmenter la saillance des stimuli et ainsi compenser un déclin de nature perceptive [18].

Enfin, quelques études ont aussi comparé les performances de participants jeunes et âgés dans des tâches qui nécessitent la détection d'un objet formé par des caractéristiques présentées dans plus d'un site du champ visuel fonctionnel, ou lorsqu'il faut porter attention à plusieurs objets à différents endroits du champ visuel. Les résultats de ces études sont importants car celles-ci étudient les habiletés de recherche dans un contexte spatial où l'attention est orientée vers un ou plusieurs objets distants dans le champ visuel, comme il arrive fréquemment dans la vie de tous les jours (exemple : en conduite automobile ou au cinéma). Ces études ont permis d'observer que les personnes âgées, comme les jeunes adultes, peuvent porter attention à plusieurs objets présentés à divers endroits du champ visuel [19], et ce même si les objets sont en mouvement [20]. Ainsi, bien que les personnes âgées tendent à répondre plus lentement que les jeunes dans les tâches d'attention et que, de façon générale, elles peuvent porter attention à moins d'items en même temps que les jeunes en raison d'une baisse de mémoire de travail, il semble que l'habileté des aînés à orienter leur attention dans l'environnement ne soit pas réduite. On peut donc conclure que l'âge a peu d'effet sur les mécanismes cognitifs qui supportent l'attention spatiale.

INHIBITION

L'inhibition désigne la capacité à ne pas orienter notre attention vers une source d'information (exemple : un son, une lumière) qui attire automatiquement notre attention. L'inhibition intervient également pour interrompre une activité en cours, comme pour freiner à une intersection lorsqu'un piéton s'engage sur la voie. Il s'agit donc d'une

habileté attentionnelle qui joue un rôle central dans plusieurs activités de la vie de tous les jours. Dans les tâches d'attention sélective décrites dans la section précédente, l'attention sert à détecter une cible définie par une caractéristique particulière d'un objet, ou par une position du champ visuel. L'inhibition joue aussi un rôle important dans ce type de tâche, car la sélectivité dans la prise d'information implique également que le participant puisse inhiber le contexte formé par les distracteurs. Dans les tâches de mémoire à court terme et de mémoire de travail, l'inhibition gère le contenu de la mémoire en supprimant les sources d'information non pertinentes pour la tâche en cours. Plusieurs études portant sur la mémoire des personnes âgées ont proposé que l'inhibition diminue avec l'âge (voir chapitre 4, p. 54-55) et cette baisse d'inhibition pourrait expliquer les déficits des aînés dans plusieurs tâches cognitives selon Hasher et Zacks. Toutefois, les résultats des études utilisant les paradigmes d'attention sont plus nuancés.

Une méthode efficace pour étudier l'inhibition est de présenter au participant des stimuli distracteurs pendant une activité en cours. Dans la tâche de lecture avec distracteurs par exemple, des mots non pertinents pour le sens du texte sont présentés en italiques (figure 3.2). La lecture des personnes âgées sera plus affectée par les éléments distracteurs que celle des jeunes adultes, surtout si la position spatiale des distracteurs est imprévisible et s'ils partagent une relation conceptuelle avec le sens du texte [21]. Une autre méthode très répandue en psychologie qui permet d'étudier l'inhibition est la tâche de Stroop [22], dans laquelle le participant doit inhiber la lecture automatique d'un mot de couleur pour nommer la couleur de l'encre (répondre « rouge », si le mot « bleu » est écrit en rouge). À l'origine, on croyait que les aînés avaient plus de difficulté que les jeunes à inhiber la lecture automatique, car ils étaient plus lents pour nommer la couleur de l'encre si le mot désignait une couleur différente [23]. Toutefois, des études récentes ont permis d'observer que ce déficit apparent lié à l'âge n'est en fait que le fruit du ralentissement des aînés qui s'accentue lorsque la difficulté de la tâche augmente [24]. Malgré ces résultats nuancés, les chercheurs dans le domaine de l'attention s'entendent pour conclure que l'âge affecte en général les performances dans les tâches d'inhibition [25]. Il est possible toutefois que les divergences de résultats dépendent des tâches utilisées, puisqu'on retrouve une multitude de tâches d'inhibition qui pourraient faire appel à des mécanismes d'inhibition distincts [26].

Bernadette travaillait comme bénévole dans un bureau *in itf galerie du collège* d'information du musée. Elle enleva la neige sur ses *xvt galerie du collège* chaussures et prit place dans son bureau en *bsht galerie du collège* attendant l'arrivée des visiteurs du musée.

FIG. 3.2 — *Exemple d'un texte contenant des éléments distracteurs en italique.*
Les personnes âgées seront plus désavantagées que les jeunes adultes par les éléments distracteurs si leur position est imprévisible et qu'ils partagent des liens conceptuels avec le sens du texte à lire (d'après Carlson et al. [21]).

ATTENTION SOUTENUE

L'attention soutenue est la capacité à maintenir un niveau d'attention permettant de détecter un événement imminent et dont la probabilité peut être faible ou élevée. Deux types de tâches ont permis d'identifier des déficits d'attention soutenue chez les

personnes âgées. Dans le premier type, les participants doivent détecter des cibles rares, comme le mouvement anormal d'une aiguille sur un cadran. Ces tâches permettent d'évaluer la vigilance ou la capacité à maintenir un niveau d'éveil suffisamment élevé pour détecter des événements rares. La plupart des études utilisant ces paradigmes auprès des aînés montrent une diminution de l'attention soutenue associée à l'âge [27].

L'attention soutenue peut également favoriser la préparation d'une action motrice. Cette attention préparatoire désigne notre capacité à développer et maintenir un schéma d'action pour favoriser une réponse optimale, comme le feu orange ou jaune nous permet de nous préparer à freiner au feu rouge [28]. Plusieurs études ont observé que les personnes âgées tiraient moins profit d'une information préalable pour préparer une réponse motrice simple dans les tâches de temps de réaction [29]. Ainsi, l'âge aurait un impact sur l'attention préparatoire. Une série d'études récentes a permis d'observer que le déficit lié à l'âge sur la préparation est de nature attentionnelle et va au-delà du simple ralentissement d'un geste moteur. De plus, le déficit lié à l'âge serait de nature stratégique, puisque les personnes âgées tendent à se préparer moins efficacement pour les événements incertains mais peuvent se préparer aussi rapidement que les jeunes lorsque les événements sont très probables [30].

VIEILLISSEMENT DE L'ATTENTION PARTAGÉE

Une autre fonction importante de l'attention consiste à tenir compte de plusieurs sources d'information en même temps. On parle alors d'attention divisée ou d'attention partagée. Un nombre impressionnant d'études relatives aux effets de l'âge sur l'attention divisée a été publié au cours des dernières années. Les questions qui ont intéressé les chercheurs portent sur la capacité à alterner l'attention successivement entre deux tâches et à partager les ressources attentionnelles entre deux tâches concurrentes.

TÂCHES D'ALTERNANCE

Pour évaluer notre capacité à orienter notre attention vers différentes tâches, les chercheurs ont mis au point les tâches d'alternance. Ces tâches impliquent souvent de devoir faire différentes opérations mentales sur les mêmes stimuli. Par exemple, on peut demander aux participants tantôt de dire si le nombre présenté « 777 » est plus grand ou plus petit que 5 (dans l'exemple, la réponse est « plus grand »), tantôt de dire si le nombre d'items est plus grand ou plus petit que 5 (dans l'exemple, la réponse est « plus petit »). Le fait de devoir alterner entre deux tâches augmente momentanément le délai de réponse et le nombre d'erreurs produites dans la nouvelle tâche. En règle générale, on s'intéresse à la diminution de performance observée au premier essai de la nouvelle tâche, donc provoquée par l'alternance entre les tâches, ainsi qu'à la diminution générale de performance provoquée par le fait de devoir se préparer à faire l'une des deux tâches. Cette diminution générale des performances s'observe en comparant les performances des participants pour une tâche donnée lorsqu'elle est effectuée seule ou dans la situation qui nécessite d'alterner entre les tâches.

Plusieurs études ont utilisé le paradigme d'alternance entre tâches auprès des personnes âgées et ont permis d'observer que les aînés ont plus de difficulté que les jeunes à alterner rapidement entre plusieurs tâches et qu'ils ont aussi plus de difficulté que les jeunes à se préparer à exécuter plusieurs tâches [31]. Toutefois, si on donne plus de temps aux aînés pour mieux préparer la tâche à venir, qu'on leur permet de pratiquer les tâches pendant plusieurs blocs d'essais et que les tâches ne requièrent pas trop de

mémoire (impliquant peu de choix de réponse), les différences liées à l'âge sur la capacité à alterner rapidement entre deux tâches tendent à diminuer [32]. Il semble donc que l'effet de l'âge sur la capacité à alterner entre deux tâches dépende de la nature de la tâche, des conditions permettant une bonne préparation et de la familiarité des participants avec les tâches. En revanche, la difficulté générale des aînés à préparer plusieurs tâches à la fois semble robuste, probablement due à une baisse d'efficacité de la mémoire à court terme.

TÂCHES D'ATTENTION PARTAGÉE

Pour évaluer notre aptitude à partager notre attention entre deux tâches concurrentes, les chercheurs ont mis au point le paradigme de tâche double. Celui-ci est différent du paradigme d'alternance en ce sens que l'accent est mis non pas sur la rapidité à alterner entre deux tâches, mais plutôt à exécuter plusieurs tâches en même temps. Les différences liées à l'âge ont souvent été observées dans ce type de tâche suggérant qu'avec l'âge, la capacité de partager efficacement notre attention entre plusieurs tâches diminue [33]. Toutefois, les différences liées à l'âge dépendent ici aussi de la nature des tâches impliquées [34], notamment les tâches qui demandent beaucoup de contrôle (exemple : comparer des items en mémoire), par opposition aux tâches impliquant des processus plus automatisés (exemple : détecter un mot), ainsi que les tâches impliquant une forte contribution motrice (exemple : si les deux tâches requièrent des réponses motrices *vs*. une seule) tendent à démontrer les plus grandes différences liées à l'âge.

Pour certains chercheurs [35], la méthode la plus appropriée pour étudier l'interférence entre deux tâches concurrentes est de combiner des tâches très simples qui permettent de manipuler le chevauchement temporel entre les tâches. Par exemple, dans le paradigme classique de période réfractaire psychologique (PRP), on demande au participant d'exécuter deux tâches très simples en rapide succession, comme d'indiquer si un son est aigu ou grave, en appuyant sur les touches du clavier à l'aide de la main droite, et d'identifier la lettre apparaissant à l'écran à l'aide de la main gauche. En diminuant le délai séparant les deux tâches, donc en augmentant le chevauchement temporel, on peut étudier la capacité des répondants à exécuter les deux tâches en même temps. Plusieurs études récentes ont comparé les personnes jeunes et âgées à l'aide de ce paradigme. Ces études ont permis d'observer que les personnes âgées ont plus de mal à exécuter rapidement une tâche tout de suite après (50-100 ms) l'exécution d'une première tâche [36], mais que le déficit des aînés est plus marqué lorsque les deux tâches requièrent une réponse manuelle [37]. Certains auteurs ont proposé que les différences liées à l'âge dans les tâches de PRP puissent provenir d'un ralentissement général, d'un déficit spécifique à une tâche donnée et/ou de la mise en place de stratégies plus conservatrices [38]. Par exemple, en utilisant des tâches verbales de décision lexicale (dire si les lettres présentées forment un mot), une tâche dans laquelle les aînés excellent, les différences liées à l'âge diminuent [39]. Il semble donc encore une fois que la nature de la tâche et l'effet potentiel de l'âge sur les processus impliqués dans les tâches influencent de façon majeure les différences liées à l'âge dans les tâches d'attention divisée. Il pourrait alors être intéressant d'étudier l'aptitude des aînés à alterner leur attention entre des tâches très simples demandant un minimum de traitement et pour lesquelles la vitesse de réponse n'est pas la seule variable dépendante. Par exemple, nous avons récemment demandé à des personnes jeunes et âgées d'effectuer une tâche de production d'intervalles en appuyant sur une touche du clavier pour initier et interrompre un délai de 2 secondes. Les productions des aînés et des jeunes sont comparables à cette tâche. Toutefois, l'apparition d'une pause imprévue pendant la production a pour effet de créer un partage de l'attention entre la production de l'inter-

valle de temps et l'anticipation de la pause, ce qui produit une augmentation du délai produit (surproduction). Cette augmentation était plus importante chez les personnes âgées, indiquant que même avec un minimum de ressources cognitives impliquées dans les tâches et des tâches très simples sur le plan cognitif, le partage attentionnel peut être touché au cours du vieillissement [40].

NEUROSCIENCE DU VIEILLISSEMENT ATTENTIONNEL

Les études récentes avec les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle, qui permettent de localiser les régions cérébrales impliquées lors des tâches cognitives, offrent une piste d'explication aux différences de performance liées à l'âge qui sont plus accentuées dans les tâches faisant appel à des processus attentionnels contrôlés comme dans les tâches d'attention partagée ou d'inhibition. En effet, ces tâches d'attention impliquent souvent les régions préfrontales et frontales du cortex cérébral. Comme nous le verrons, ces régions sont parfois plus activées chez les aînés que les jeunes pendant une tâche d'attention, suggérant une plus grande difficulté à exécuter la tâche. D'autres études rapportent une activation réduite chez les aînés, comme si ceux-ci avaient plus de difficulté à mettre en œuvre les processus sollicités par la tâche. Ces différences liées à l'âge ont souvent été associées à des changements structuraux survenant avec l'âge, comme une baisse linéaire du volume de la matière grise (baisse de 5 % par décennie dès la vingtaine) qui serait due en partie à une diminution de la densité synaptique retrouvée principalement dans le cortex préfrontal et les structures temporales moyennes [41]. Une diminution de la matière blanche touchant la boucle frontostriatale pourrait aussi expliquer les différences liées à l'âge dans les tâches d'attention qui seraient dues à une difficulté à recruter des régions corticales impliquées dans la tâche ou à une plus grande sensibilité des aînés à l'interférence entre différentes sources d'information.

ATTENTION SÉLECTIVE : RECHERCHE VISUELLE ET INHIBITION

Les études d'imagerie en attention sélective utilisant la recherche visuelle permettent d'observer que comparativement aux jeunes, les aînés recrutent d'avantage les régions frontopariétales et moins les régions du cortex visuel, ce qui suggère une activité corticale compensatoire à un déclin des processus perceptuels supportés par les régions sensorielles (déficit de nature *bottom-up*). Madden et al. [42] rapportent à ce sujet que la différence associée à l'âge au niveau de l'activation cérébrale serait spécifiquement observée dans les conditions où la recherche visuelle peut être facilitée par un indice qui rend la cible plus prévisible. La différence liée à l'âge concernerait donc les mécanismes *top-down*.

Les études comparant les aînés et les jeunes dans la tâche de Stroop [43] ont permis d'observer une plus grande activation chez les aînés dans les régions corticales activées chez les jeunes dans la condition d'inhibition, soit le cortex cingulaire antérieur et les régions frontales latérales. Ces observations suggèrent que l'inhibition est plus difficile pour les aînés. Toutefois, il faut demeurer prudent car les études dans ce domaine sont peu nombreuses et certaines ont observé une augmentation constante de l'activation du cortex cingulaire antérieur chez les personnes âgées et ce, même dans la condition de la tâche de Stroop qui ne sollicite pas l'inhibition, ce qui suggère que même les conditions plus faciles d'une tâche qui requiert peu d'attention peuvent exiger plus de contrôle attentionnel pour les personnes âgées que pour les jeunes.

ATTENTION PARTAGÉE : ALTERNANCE ET DOUBLE TÂCHE

Une des rares études comparant des participants jeunes et âgés dans une tâche d'alternance (dire si un nombre ou le nombre d'items le composant est plus grand ou plus petit que 5) rapporte une activation bilatérale du cortex préfrontal ventrolatéral et du cortex frontal médian pour les aînés et les jeunes. Toutefois, les foyers d'activation sont aussi très importants chez les aînés dans la condition simple (une seule tâche à la fois), ce qui expliquerait l'absence de différences liées à l'âge dans la condition d'alternance [44]. Ces résultats sont conformes à une explication selon laquelle les aînés engagent des processus compensatoires impliquant les régions frontales même dans les conditions simples d'une tâche d'attention, laissant peu de variabilité pour observer des effets différentiels associés aux conditions plus difficiles de la tâche [45].

Les études utilisant le paradigme de PRP en imagerie cérébrale nous informent aussi quant aux régions impliquées dans les déficits d'attention partagée des aînés. Dans les essais avec de courts intervalles entre les tâches, les jeunes recrutent davantage les régions frontales moyennes droites [46]. Les régions ventrales et dorsales du cortex préfrontal seraient également impliquées dans les situations de tâche double [47]. Dans l'une des rares études comparant les personnes jeunes et âgées en double tâche, Erickson et al. [48] observent un sous-recrutement chez les aînés des régions ventrolatérales et dorsolatérales du cortex préfrontal dans les essais nécessitant de produire une réponse à deux tâches concurrentes, suggérant que la difficulté des aînés à synchroniser l'exécution de tâches multiples pourrait s'expliquer par une diminution d'efficacité des régions cérébrales associées à cette habileté.

OPTIMISATION DES PROCESSUS ATTENTIONNELS CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Depuis le début du nouveau millénaire, un nombre impressionnant d'études ont porté sur la plasticité cognitive chez la personne âgée. Si les études d'entraînement mnésique existent depuis longtemps, ce n'est que tout récemment que les chercheurs ont tenté d'optimiser les processus attentionnels des aînés. L'intérêt des recherches dans ce domaine est de voir si les performances cognitives des aînés peuvent être améliorées par la pratique intensive ou par l'entraînement cognitif. Évidemment, les retombées de ces études sont majeures sur le plan de la pratique clinique et pour le bien-être des aînés en général, mais aussi sur le plan théorique car elles nous informent sur le potentiel cognitif réel des personnes âgées, au-delà des simples effets de familiarisation aux tâches ou d'apprentissage lors des premiers stades d'acquisition d'une tâche nouvelle.

Les études de stimulation cognitive ou d'entraînement cognitif auprès des personnes âgées ne seront pas abordées en détail ici car elles font l'objet d'un chapitre spécifique de ce volume (voir chapitre 14, p. 227). Il est tout de même intéressant d'en résumer les grandes lignes afin de compléter notre portrait du vieillissement de l'attention. Il importe d'abord de préciser qu'on distingue deux types d'études importantes : les études dans lesquelles les participants ne font que pratiquer de façon répétitive une même tâche attentionnelle et les études d'entraînement cognitif. Les résultats des études sur l'effet de la pratique indiquent que la pratique intensive permet d'améliorer les performances des aînés autant que celles des jeunes, dans les tâches d'attention sélective, du type recherche visuelle [49], dans les tâches d'attention soutenue [50], dans les tâches de flexibilité avec le paradigme d'alternance [32], ou encore dans les tâches d'inhibition comme l'épreuve de Stroop [51].

Les études d'entraînement cognitif rapportent des résultats encore plus impressionnants. Une procédure d'entraînement cognitif se distingue de la simple pratique intensive par l'utilisation de stratégies visant à pousser les performances des participants au maximum et/ou par l'utilisation de rétroactions ou de consignes permettant aux participants d'ajuster leurs stratégies en fonction de leurs performances. Ces études ont permis d'observer l'impressionnante plasticité des processus attentionnels chez les personnes âgées. En effet, l'attention des personnes âgées peut être améliorée de façon significative. Dans plusieurs études, l'amélioration observée permet de compenser les différences liées à l'âge dans les tâches attentionnelles. Ces résultats ont été observés dans les tâches d'attention sélective [52], de préparation attentionnelle [53] et d'attention divisée [54].

MODÉRATEURS DU VIEILLISSEMENT ATTENTIONNEL

Plusieurs études récentes ont permis d'observer qu'il existe des modérateurs du déclin cognitif associé au vieillissement normal [55]. Ces études ont aussi permis d'identifier des aspects du style de vie et de la santé des personnes âgées qui peuvent contribuer à modérer le déclin des fonctions attentionnelles. On sait depuis longtemps que le nombre d'années de scolarité ou la stimulation cognitive lors d'activités de détente (jeux, lecture, etc.) ont un impact sur les performances cognitives générales des personnes âgées. De plus, les études récentes auprès d'experts jeunes et âgés ont permis d'observer que dans certaines situations précises, les personnes âgées ne montrent pas de déficits particuliers par rapport aux jeunes adultes dans des tâches d'attention. Par exemple, certaines études suggèrent que les professionnels en technologie médicale préservent mieux les fonctions attentionnelles supportant la recherche visuelle [56]. On a également observé un effet protecteur de l'expertise sur le déclin attentionnel lié à l'âge en comparant des pilotes professionnels jeunes et âgés [57]. Les chercheurs ont observé que dans certaines combinaisons de tâche double, les performances des pilotes ne déclinaient pas avec l'âge en attention divisée, contrairement à ce qu'on observe en général chez les personnes âgées. Le peu d'études dans ce domaine nous empêche de tirer des conclusions définitives quant à l'effet potentiellement protecteur ou modérateur de l'expertise sur le déclin des processus attentionnels dans le vieillissement normal. Il reste aussi à déterminer si un tel effet protecteur provient d'une plus grande contribution des processus automatiques, donc non attentionnels, chez les experts, ou si l'accumulation des connaissances dans un domaine d'expertise donné permettrait de réduire le niveau d'attention demandé par une tâche et favoriserait ainsi les performances des experts. Les études futures nous permettront d'en connaître davantage à ce sujet.

Un autre facteur qui peut jouer un rôle majeur dans le vieillissement attentionnel est la condition physique d'une personne. En effet, plusieurs études récentes ont montré que le niveau de santé physique, plus spécifiquement la santé cardiorespiratoire, aurait un impact majeur sur les fonctions attentionnelles et surtout sur le contrôle attentionnel [58]. Les études épidémiologiques et longitudinales ont montré depuis longtemps que les personnes âgées en bonne forme physique montrent généralement de meilleures performances cognitives que les sédentaires. Les études transversales comparant des personnes jeunes et âgées ayant des niveaux de condition physique différents appuient aussi l'effet protecteur de l'activité physique contre le déclin cognitif associé à l'âge. Toutefois, les études récentes dans lesquelles des personnes âgées sédentaires participent à un programme de remise en forme (marche, danse aérobie, natation) ont permis de confirmer que c'est bien l'amélioration de la condition de santé cardiorespiratoire qui produit une amélioration des performances attentionnelles. L'entraînement

physique s'accompagne d'une amélioration des performances chez les aînés dans les tâches d'attention sélective [59], d'inhibition [60], d'attention préparatoire [61], d'alternance [59] et d'attention divisée [62]. Une méta-analyse récente [63] sur les études d'intervention en activité physique a permis de confirmer que la condition de santé physique d'une personne âgée est un modérateur important de ses performances attentionnelles.

CONCLUSION

Plusieurs études récentes ont porté sur le vieillissement des processus attentionnels et les connaissances dans ce domaine avancent rapidement. Il est donc possible que le portrait actuel du vieillissement attentionnel qui s'en dégage soit appelé à changer. À ce jour, les études d'attention sélective ont permis d'identifier des processus préservés avec l'âge, notamment l'habileté à utiliser les informations de l'environnement pour augmenter la détectabilité d'une cible. Les processus *top-down* (implicites et explicites) d'attention sélective seraient donc épargnés, ce qui permettrait de compenser la diminution d'efficacité des processus perceptuels (*bottom-up*). Toutefois, un déclin de l'inhibition peut contribuer à diminuer les performances des aînés en attention sélective. L'effet de l'âge sur les processus d'inhibition est en partie confirmé par les études récentes mais des exceptions sont rapportées, suggérant qu'il existe plus d'un type d'inhibition, et que les processus d'inhibition ne sont pas tous également touchés par l'âge. L'habileté à maintenir un niveau d'attention optimal semble également diminuer avec l'âge, entraînant ainsi des baisses de performance dans les tâches de vigilance et la mise en place de stratégies particulières, parfois compensatrices, dans les tâches de préparation à répondre. Enfin, les tâches d'alternance et d'attention divisée ont permis d'observer un déficit des aînés à rapidement se désengager d'une tâche en cours pour exécuter rapidement une nouvelle tâche, ou lorsque vient le temps de partager l'attention entre deux tâches concurrentes. Les études en neuro-imagerie fonctionnelle tentent depuis peu d'identifier les régions cérébrales impliquées dans les déficits attentionnels des personnes âgées, avec un succès encore modeste. Dans certains cas, les études ont toutefois permis d'observer que même les conditions simples d'une tâche demandent beaucoup d'attention pour les personnes âgées, ce qui suggère que des processus attentionnels additionnels peuvent être nécessaires pour l'accomplir. Cela pourrait expliquer les résultats négatifs observés chez les aînés dans les conditions plus complexes, souvent cruciales pour vérifier la contribution de mécanismes attentionnels particuliers.

Les grandes avancées des dernières années dans l'étude du vieillissement proviennent des recherches sur la pratique intensive et l'entraînement attentionnel. Les études sur les effets de la pratique sont importantes pour identifier les différences liées à l'âge dans les tests d'attention qui ne seraient que le fruit d'une plus lente familiarisation aux tâches, témoignant d'un effet qui repose davantage sur un déficit d'apprentissage plutôt qu'un déficit d'attention comme tel. Les études d'entraînement sont non moins importantes pour évaluer d'une part si des stratégies optimales peuvent favoriser l'attention des aînés et, d'autre part, si les processus attentionnels peuvent bénéficier d'une plasticité cognitive même à un âge avancé. Les résultats de ces études sont encourageants et suggèrent que l'attention des personnes âgées peut être significativement améliorée. En combinant les connaissances qui émanent de ces études aux observations en provenance des études sur les modérateurs du vieillissement attentionnel (expertise, style de vie, condition physique), il est permis d'espérer que nous serons bientôt en mesure de mieux dissocier les effets inéluctables du vieillissement normal sur les processus attentionnels de ceux associés aux styles de vie, à la santé, au manque de familiarité avec les tâches ou à la maladie.

RÉFÉRENCES

[1] Rabbitt P. An age-decrement in the ability to ignore irrelevant information. *J Gerontol* 1965 ; *20* : 233-8.

[2] McDowd JM, Shaw RJ. Attention and aging : A functional perspective. *In* Craik FIM, Salthouse TA (eds.), *The handbook of aging and cognition*, 2nd ed., Erlbaum, Hillsdale, 2000 : 221-92.

[3] Farkas MS, Hoyer WJ. Processing consequences of perceptual grouping in selective attention. *J Gerontol* 1980 ; *35* : 207-16.

[4] Gilmore GC, Tobias, TR, Royer FL. Aging and similarity grouping in visual search. *J Gerontol* 1985 ; *40* : 586-92.

[5] Hommel B, Li KZH, Li SC. Visual search across the life span. *Psychol Aging* 2004 ; *40* : 545-58.

[6] Humphrey DG, Kramer AF. Age differences in visual search for feature, conjunction, and triple-conjunction targets. *Psychol Aging* 1997 ; *12* : 704-17.

[7] Madden DJ, Pierce TW, Allen PA. Adult age differences in the use of distractor homogeneity during visual search. *Psychol Aging* 1996 ; *11* : 454-74.

[8] Whiting WL, Madden DJ, Pierce TW, Allen PA. Searching from the top down : Ageing and attentional guidance during singleton detection. *Q J Exp Psychol* 2005 ; *58A* : 72-97.

[9] Madden DJ, Whiting WL, Cabeza R, Huettel SA. Age-related preservation of top-down attentional guidance during visual search. *Psychol Aging* 2004 ; *19* : 304-9.

[10] Watson DG, Maylor EA. Aging and visual marking : Selective deficits for moving stimuli. *Psychol Aging* 2002 ; *7* : 321-39.

[11] McCarley JS, Kramer A F, Colcombe AM, Scialfa CT. Priming of pop-out in visual search : A comparison of young and old adults. *Aging Neuropsych Cognition* 2004 ; *11* : 80-8.

[12] Madden DJ, Whiting WL, Spaniol J, Bucur B. Adult age differences in the implicit and explicit components of top-down attentional guidance during visual search. *Psychol Aging* 2005 ; *20* : 317-29.

[13] Posner MI, Snyder CRR, Davidson BJ. Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol Gen* 1980 ; *109 (2)* : 160-74.

[14] Hartley AA, McKenzie CR. Attentional and perceptual contributions to the identification of extrafoveal stimuli : Adult age comparisons. *J Gerontol* 1991 ; *46* : 202-6.

[15] Madden DJ, Gottlob LR. Adult age differences in strategic and dynamic components of focusing visual attention. *Aging Neuropsych Cognition* 1997 ; *4* : 185-210.

[16] Hartley AA. Evidence for the selective preservation of spatial selective attention in old age. *Psychol Aging* 1993 ; *8* : 371-9.

[17] Madden DJ. Selective attention and visual search : Revision of an allocation model and application to age differences. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1992 ; *18* : 821-36.

[18] Cornelissen FW, Kooijman AC. Does age change the distribution of visual attention ? A comment on McCalley, Bouwhuis, and Juola (1995). *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2000 ; *55B* : 187-90.

[19] Hahn S, Kramer AF. Attentional flexibility and aging : You don't need to be 20 years of age to split the beam. *Psychol Aging* 1995 ; *10* : 597-609.

[20] Trick LM, Perl T, Sethi N. Age-related differences in multiple-object tracking. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005 ; *60B* : 102-5.

[21] Carlson MC, Hasher L, Zacks RT, Connelly SL. Aging, distraction, and the benefits of predictable location. *Psychol Aging* 1995 ; *10* : 427-36.

[22] Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935 ; *18* : 643-61.

[23] Spieler DH, Balota DA, Faust ME. Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1996 ; *22* : 461-79.

[24] Verhaeghen P, De Meersman L. Aging and the Stroop effect : A meta-analysis. *Psychol Aging* 1998 ; *13* : 120-6.

[25] Persad CC, Abeles N, Zacks RT, Denburg NL. Inhibitory changes after age 60 and their relationship to measures of attention and memory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002 ; *57* : 223-32.

[26] Kramer AF, Humphrey DG, Larish JF et al. Aging and inhibition : Beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychol and Aging* 1994 ; *9* : 491-512.

3

[27] Giambra LM, Quilter RE. Sustained attention in adulthood : A unique large-sample longitudinal multicohort analysis using the Macworth Clock-Test. *Psychol Aging*, 1988 ; *3* : 75-83.

[28] Niemi P, Näätänen R. Foreperiod and simple reaction time. *Psychol Bull* 1981 ; *89* : 133-62.

[29] Gottsdanker R. Age and simple reaction time. *J Gerontol* 1982 ; *37 (3)* : 342-8.

[30] Bherer L, Belleville S. Age-related differences in response preparation : the role of time uncertainty. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2004 ; *59* : 66-74.

[31] Kray J, Li KZ, Lindenberger U. Age-related changes in task-switching components : The role of task uncertainty. *Brain and Cognition* 2002 ; *49* : 363-81.

[32] Kramer AF, Hahn S, Gopher D. Task coordination and aging : Explorations of executive control processes in the task switching paradigm. *Acta Psychol* 1999 ; *101* : 339-78.

[33] Verhaeghen P, Steitz DW, Sliwinski MJ, Cerella J. Aging and dual-task performance : a meta-analysis. *Psychol Aging* 2003 ; *18 (3)* : 443-60.

[34] Riby LM, Perfect TJ, Stollery BT. The effects of age and task domain on dual task performance : A meta-analysis. *Eur J Cog Psych* 2004 ; *16* : 863-891.

[35] Pashler H, Johnston JC. Attentional limitations in dual-task performance. In Pashler H (ed.), *Attention*. Psychology Press/Erlbaum, Hove, 1998 :155-189.

[36] Allen PA, Smith AF, Vires-Collins H, Sperry S. The psychological refractory period : Evidence for age differences in attentional time-sharing. *Psychol Aging* 1998 ; *13 (2)* : 218-29.

[37] Hartley AA. Age differences in dual-task interference are localized to response generation processes. *Psychol Aging* 2001 ; *16* :47-54.

[38] Glass JM, Schumacher EH, Lauber EJ et al. Aging and the psychological refractory period : Task-coordination strategies in young and old adults. *Psychol Aging* 2000 ; *15 (4)* : 571-95.

[39] Lien MC, Allen P, Ruthruff E et al. Visual word recognition without central attention : Evidence for greater automaticity with advancing age. *Psychol Aging* 2006 ; *21* : 431-47.

[40] Bherer L, Desjardins S, Fortin C. Age-related differences in timing with breaks. *Psychol Aging* 2007 ; *22* : 398-403.

[41] Raz N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance : Integration of structural and functional findings. *In* Craik FIM, Salthouse TA (eds.), *Handbook of Aging and Cognition*. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey, 2000 : 1-90.

[42] Madden DJ, Spaniol J, Whiting WL et al. Adult age differences in the functional neuroanatomy of visual attention : A combined fMRI and DTI study. *Neurobiol Aging* 2007 ; *28* : 459-76.

[43] Milham MP, Erickson KI, Banich MT et al. Attentional control in the aging brain : Insights from an fMRI study of the Stroop task. *Brain Cogn* 2002 ; *49 (3)* : 277-96.

[44] DiGirolamo GJ, Kramer AF, Barad V et al. General and task-specific frontal lobe recruitment in older adults during executive processes : A fMRI investigation of task-switching. *NeuroReport* 2001 ; *12* : 2065-71.

[45] Reuter-Lorenz P, Lustig C. Brain aging : Reorganizing discoveries about the aging mind. *Curr Opin Neurobiol* 2005 ; *15* : 245-51.

[46] Jiang Y, Saxe R, Kanwisher N. Functional magnetic resonance imaging provides new constraints on theories of the psychological refractory period. *Psychol Sci* 2004 ; *15* : 390-6.

[47] Schubert T, Szameitat AJ. Functional neuroanatomy of interference in overlapping dual task : an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003 ; *17* : 733-46.

[48] Erickson KI, Colcombe SJ, Wadhwa R et al. Training-induced plasticity in older adults : effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiol Aging* 2007 ; *28* : 272-83.

[49] Ho G, Scialfa CT. Age, skill transfer, and conjunction search. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002 ; *57B* : 277-87.

[50] Parasuraman, R, Giambra LM. Skill development in vigilance : Effects of event rate and age. *Psychology and Aging* 1991 ; *6* : 155-69.

[51] Davidson DJ, Zacks RT, Wiliams CC. Stroop interference, practice, and aging. *Aging Neuropsych Cognition* 2003 ; *10 (2)* : 85-98.

[52] Baron A, Mattila WR. Response slowing of older adults : Effects of time-limit contingencies on single and dual-task performances. *Psychol Aging* 1989 ; *4 (1)* : 66-72.

[53] Bherer L, Belleville S. The effect of training on preparatory attention in older adults : evidence for the role of uncertainty in age-related preparatory deficits. *Aging Neuropsych Cog* 2004 ; *11 (1)* : 37-50.

[54] Bherer L, Kramer AF, Peterson MS et al. Training effects on dual-task performance : Are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychol Aging* 2005 ; *20 (4)* : 695-709.

[55] Kramer AF, Bherer L, Colcombe S et al. Influence of structured and unstructured environments on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004 ; *59* : 940-57.

[56] Hoyer WJ, Ingolfsdottir D. Age, skill, and contextual cuing in target detection. *Psychol Aging* 2003 ; *18* : 210-8.

[57] Tsang PS, Shaner TL. Age, attention, expertise, and time-sharing performance. *Psychol Aging* 1998 ; *13* : 323-47.

[58] Renaud M, Bherer L. L'impact de la condition physique sur le vieillissement cognitif/ Impact of physical fitness on cognitive aging. *Psych NeuroPsych Vieillissement* 2005 ; *3 (3)* : 199-206.

[59] Colcombe SJ, Kramer KF, Erickson KI et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; *101 (9)* : 3316-21.

[60] Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ et al. Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature* 1999 ; *400* : 418-9.

[61] Renaud M, Bherer L, Langlois F et al. The effect of physical fitness training on cognition and sleep in sedentary older adults. 68th Annual Convention of the Canadian Psyschological Association ; 2007 June 7-9 ; Ottawa, Canada.

[62] Hawkins HL, Kramer AF, Capaldi D. Aging, exercise and Attention. *Psychol Aging* 1992 ; *7 (4)* : 643-53.
[63] Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults : A meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003 ; *14* : 125-30.

4 | LA MÉMOIRE

Laurence Taconnat, Michel Isingrini

Effets du vieillissement sur les différents systèmes de mémoire
Mémoire épisodique et vieillissement
Conclusion

Il est admis que le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités mnésiques. Celle-ci constitue la principale plainte des personnes âgées. Pour comprendre cette altération, les recherches, dans ce domaine, se sont principalement centrées sur les modifications touchant les structures de la mémoire et sur l'efficacité des processus et des mécanismes de contrôle cognitif impliqués dans cette fonction. Dans une approche plus globale, les recherches ont également relié le déclin de la mémoire à une dégradation de certaines ressources cognitives comme la vitesse de traitement, les fonctions d'inhibition ou encore les ressources attentionnelles. Ces approches ont en commun d'interpréter les effets du vieillissement par une diminution de la capacité à initier des opérations cognitives efficaces au moment de l'encodage et de la récupération en mémoire. En conséquence, plusieurs auteurs estiment que les effets de l'âge sur les fonctions cognitives, et plus spécifiquement sur la mémoire, sont principalement associés à une altération des mécanismes relatifs au contrôle cognitif.

Récemment, on a pu constater une augmentation de l'intérêt des chercheurs pour expliquer les variations des performances mnésiques dans le vieillissement en termes de modifications cérébrales. La plupart des études relevant de cette problématique se sont focalisées sur le rôle du cortex préfrontal, considéré comme la région cérébrale la plus associée aux fonctions exécutives, aux comportements stratégiques et à la mémoire de travail. Les recherches dans ce domaine ont montré de façon répétée que les altérations du cortex préfrontal avaient une incidence négative sur le fonctionnement de la mémoire, notamment dans ses aspects stratégiques. Le fait que le vieillissement se caractérise par une dégradation spécifique du cortex préfrontal a permis de proposer l'hypothèse neuropsychologique dite exécutivo-frontale du vieillissement mnésique, selon laquelle le déclin des performances en mémoire chez les sujets âgés serait étroitement lié à l'altération du fonctionnement exécutif frontal.

Dans ce chapitre, après avoir présenté les principaux effets du vieillissement sur les différents systèmes de mémoire, ainsi que sur les processus d'encodage et de récupération, nous présenterons plus en détail les hypothèses susceptibles d'expliquer ces effets.

EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR LES DIFFÉRENTS SYSTÈMES DE MÉMOIRE

L'approche contemporaine de la mémoire postule l'existence de plusieurs systèmes identifiés par les concepts de mémoire de travail, de mémoire épisodique, de mémoire sémantique, de mémoire implicite et de mémoire procédurale [1]. La mémoire de travail sous-tend les capacités permettant de stocker et de manipuler la quantité limitée d'informations nécessaires à la réalisation d'une tâche en cours. Les autres systèmes de mémoire concernent essentiellement le stockage des informations à long terme. La mémoire épisodique est impliquée dans le souvenir des expériences personnelles, et la mémoire sémantique dans le stockage des connaissances. Ces systèmes sont dits déclaratifs, en ce sens qu'ils impliquent une récupération explicite de l'information mémorisée. Au contraire, la mémoire non déclarative, regroupant la mémoire implicite et la mémoire procédurale, peut influencer le comportement du sujet en dehors de tout souvenir conscient. La première fait référence à un processus par lequel la présentation préalable d'un stimulus facilite, de façon non intentionnelle, la performance dans une tâche portant sur ce même stimulus. La seconde concerne l'acquisition des capacités perceptives, motrices et cognitives. Ces cinq systèmes ne sont pas affectés de façon homogène par le vieillissement.

MÉMOIRE DÉCLARATIVE

La mémoire épisodique rétrospective et prospective

La mémoire épisodique rétrospective

Elle concerne le souvenir des faits passés inclus dans un contexte spatio-temporel précis. Elle est classiquement évaluée en laboratoire à l'aide des tâches de rappel libre, de rappel indicé et de reconnaissance. Une diminution de la performance apparaît au cours du vieillissement normal dans ces trois types de tâches quel que soit le matériel utilisé, familier ou non. Toutefois, si l'influence de l'âge sur la situation de rappel libre constitue un fait particulièrement reproductible, les données sont plus contradictoires concernant la reconnaissance. Un examen précis de cette tâche a cependant révélé que la performance décline significativement avec l'âge lorsqu'elle est évaluée à l'aide de mesures intégrant les fausses reconnaissances [2]. En effet, les fausses reconnaissances semblent constituer une caractéristique essentielle des effets du vieillissement sur la mémoire [3]. Elles apparaissent principalement lorsque l'information apprise et l'information restituée à tort présentent des similarités importantes.

Un des aspects de la mémoire épisodique particulièrement sensible au vieillissement concerne la mémoire de source, correspondant au souvenir des informations liées au contexte d'encodage. En effet, le déclin de la mémoire de source observé dans le vieillissement est considéré comme un facteur important dans l'explication du déficit de la mémoire épisodique. La mémoire de source concerne la capacité à se souvenir où, comment et quand une information a été apprise. La récupération de cette information intégrée au contexte d'apprentissage caractérise les souvenirs épisodiques. En vertu du principe de la spécificité de l'encodage, on admet que le déclin de la mémoire épisodique s'explique en grande partie par le fait que les sujets âgés présentent des difficultés, au moment du test, à actualiser les informations contextuelles encodées susceptibles de leur servir d'indice pour la récupération de l'information cible. Les données rapportées ont dans leur ensemble confirmé l'apparition, au cours du vieillissement, de difficultés spécifiques dans le souvenir des caractéristiques du contexte [4].

La mémoire prospective

Celle-ci est définie comme le souvenir d'une action à réaliser dans le futur. Cette activité est sollicitée quotidiennement, comme par exemple lorsqu'il s'agit de se souvenir de prendre un médicament à certaines périodes de la journée ou encore de transmettre un message. Les plaintes relatives aux situations concrètes de la vie quotidienne mentionnées par les sujets âgés concernent le plus souvent cette activité mnésique. L'importance de l'effet du vieillissement sur la mémoire prospective dépend de facteurs tels que le fait d'évaluer la performance en milieu naturel ou en laboratoire, la présence ou non d'un indice environnemental pour déclencher la réponse, la complexité du contexte dans lequel la tâche est réalisée. Lorsque la mémoire prospective est évaluée en milieu naturel, les sujets âgés compensent leurs difficultés par l'utilisation d'aide-mémoire externes. Dans la plupart des cas, ils ont donc appris à mettre en œuvre des stratégies appropriées afin de palier un déficit de mémoire prospective dans leur vie quotidienne. Cependant, des différences jeunes-âgés sont susceptibles d'apparaître dans les situations où tout recours à une aide externe est impossible. Globalement, les différences liées à l'âge sont plus faibles dans les situations où l'information à mémoriser est associée à un événement (« lorsque tu rencontreras Pierre, transmets-lui ce message ») que dans celles qui dépendent du temps (« n'oublie pas de téléphoner dans une demi-heure ») [5]. Ces observations sont relatives au fait que dans le premier cas, les sujets bénéficient d'un indice (l'événement) dont l'apparition leur indique qu'ils doivent mettre en place une action, alors que dans le second, l'action doit

être initiée sans l'aide d'indice. Celle-ci est donc davantage dépendante du contrôle interne des sujets. Or, les sujets âgés présentent des difficultés spécifiques dans les tâches contrôlées et dans l'initiation des processus sans aide externe.

La mémoire sémantique

Alors que la mémoire épisodique est clairement affectée par l'âge, la mémoire sémantique apparaît relativement stable au cours du vieillissement. Par exemple, on observe que les performances des sujets âgés sont équivalentes, voire supérieures à celles des sujets jeunes dans les tâches évaluant les connaissances et le vocabulaire. Il est admis que les connaissances sont stockées dans la mémoire sémantique sous la forme de réseaux organisés formés de concepts interconnectés. Quand un concept est activé (par une exposition au mot correspondant par exemple), une activation des liaisons existant entre ce concept et les concepts qui lui sont sémantiquement associés s'établit, rendant ces derniers plus accessibles à un futur traitement. L'efficience de l'organisation et de l'activation de l'information au sein du réseau sémantique peut être évaluée à l'aide du paradigme d'amorçage sémantique. Dans cette situation expérimentale, deux mots sont présentés séquentiellement et leur niveau d'association est manipulé. Le premier mot (amorce) est présenté pour une durée variable (par exemple de 150 ms à 450 ms) avant que n'apparaisse le second mot (cible) pour lequel le sujet doit émettre une décision lexicale. Cette tâche consiste à indiquer le plus rapidement possible si la suite de lettres présentée correspond bien à un mot. On observe que la décision lexicale est plus rapide lorsque le second mot *(infirmière)* est sémantiquement lié au premier *(docteur)*, comparé à un mot non lié *(livre)*. La différence entre les temps de réponse dans ces deux conditions fournit une mesure de l'effet d'amorçage sémantique. Globalement, cet effet est similaire chez les sujets jeunes et âgés. Cette observation plaide en faveur d'un maintien au cours du vieillissement de l'organisation et du fonctionnement de la mémoire sémantique [6].

L'expérience quotidienne indique également qu'au cours de l'avancée en âge, des difficultés apparaissent lorsqu'il s'agit de récupérer des mots, suggérant que certains aspects de la mémoire sémantique sont touchés malgré le fait que son organisation demeure stable. Ainsi, les sujets âgés répondent plus lentement lorsqu'il s'agit de nommer des images, de produire des mots peu fréquents en réponse à une définition ou expérimentent plus souvent le phénomène « du mot sur le bout de la langue » [7]. Ces difficultés suggèrent que le vieillissement s'accompagne d'un déficit spécifique à l'accès au code phonologique nécessaire à la récupération d'un mot ou d'un concept.

La mémoire de travail

Dans le modèle proposé par Baddeley [8], la mémoire de travail est décrite comme une structure intégrant d'une part trois systèmes de stockage, la *boucle phonologique*, le *calepin visuo-spatial* et le *buffer épisodique*, dévolus respectivement au stockage de l'information verbale, visuo-spatiale et multimodale, et d'autre part, un *centre exécutif* dont la fonction est d'assurer la sélection et la mise en œuvre de processus de contrôle utiles au maintien de l'information dans les systèmes de stockage et à son transfert éventuel vers la mémoire à long terme. Le centre exécutif est donc responsable de la répartition des ressources cognitives entre le traitement et le stockage de l'information. En général, les différences jeunes-âgés sont relativement faibles dans les mesures d'empan direct dans lesquelles on demande au sujet de restituer immédiatement et dans l'ordre une série de chiffres ou de lettres. Elles sont plus importantes lorsque ces mêmes tâches d'empan sont associées à des consignes impliquant, en plus de l'opération de mémorisation, une manipulation mentale spécifique du matériel. Par exemple, on observe un effet de l'âge dans une tâche d'empan calculatoire, associant des opérations de mémoire et de calcul mental et consistant pour le sujet à réaliser des séries de

simples opérations tout en retenant simultanément le deuxième chiffre des opérations. Cette procédure permet de calculer un empan de mémoire de travail, qui se trouve être déficitaire chez les sujets âgés.

Ces données témoignent de l'existence d'un effet du vieillissement sur la mémoire de travail. Cependant, cet effet s'exprime plus particulièrement lorsque la charge mentale est importante suggérant que le vieillissement normal s'accompagne d'un déficit du centre exécutif de la mémoire de travail. On peut donc s'attendre à observer un effet significatif de l'âge sur les mesures qui portent directement sur les capacités de ce système. Cette question a été jusqu'ici étudiée à l'aide de trois approches reposant sur l'utilisation de la procédure de la charge attentionnelle, de la tâche de génération aléatoire et sur l'exploration de l'hypothèse d'un déficit spécifique des capacités d'inhibition au cours du vieillissement. Quelques études ont été menées pour tester directement l'hypothèse d'une altération liée à l'âge dans la capacité à coordonner deux tâches à l'aide du paradigme de la charge mentale. Cette capacité est définie comme étant une fonction essentielle du centre exécutif de la mémoire de travail. Ces études ont cherché à mettre en évidence une interaction entre l'âge et la charge mentale susceptible d'indiquer que les sujets âgés sont particulièrement pénalisés dans la réalisation d'une tâche de vérification de phrases lorsque l'encombrement de la mémoire de travail augmente. D'une façon générale, ces études n'ont pas permis d'observer les résultats attendus. Elles ont cependant révélé l'existence d'une interaction significative entre l'âge et la complexité du matériel qui peut être compatible avec l'hypothèse d'une altération de la fonction coordinatrice du centre exécutif. Cette hypothèse a été confirmée par des travaux basés sur l'utilisation de procédures comme celle de production de séquences aléatoires de lettres ou de chiffres. Enfin, l'hypothèse d'une altération spécifique, au cours du vieillissement, de la capacité d'inhibition associée à la mémoire de travail a fait l'objet d'un intérêt soutenu depuis la publication de l'article de référence de Hasher et Zacks [9], dans lequel les auteurs postulent que ce déficit est central dans l'explication du vieillissement cognitif. La difficulté d'inhibition entraînerait chez les sujets âgés la présence en mémoire de travail d'une quantité importante d'informations non pertinentes interférant avec la réalisation de la tâche en cours [revue complète in 10].

MÉMOIRE NON DÉCLARATIVE

La mémoire procédurale

La mémoire procédurale concerne des habiletés aussi variées par exemple que la danse, le jeu d'échec, la programmation d'un ordinateur ou la dactylographie. On admet que ces habiletés présentent une large composante automatique et n'impliquent pas la conscience du sujet. Deux approches ont été développées dans ce domaine. La première porte sur la question de savoir si l'expertise déjà acquise dans un domaine particulier est sensible au vieillissement. La comparaison d'individus âgés experts et d'individus âgés néophytes met en évidence de meilleures performances chez les premiers, indiquant que l'expertise acquise dans un domaine est préservée des effets du vieillissement [11] La deuxième, que nous présenterons ici, teste l'hypothèse d'un effet du vieillissement sur l'acquisition de nouvelles habiletés. Des tâches comme le dessin en miroir, la poursuite d'une cible ou bien le test de la Tour de Hanoï sont utilisées en laboratoire pour étudier la mise en place de nouveaux apprentissages procéduraux. D'une façon générale, les résultats des recherches se sont révélés contradictoires, certains travaux ayant montré que les sujets âgés sont moins performants que les sujets jeunes au cours d'apprentissages moteurs ou perceptifs alors que d'autres études n'ont pas trouvé d'effet de l'âge [12]. Les résultats sont également variables concernant l'apprentissage de nouvelles habiletés cognitives.

L'examen précis de ces travaux suggère que cet effet de l'âge n'apparaîtrait que dans des conditions d'apprentissage particulières, comme lorsque la tâche est complexe ou que l'attention du sujet est divisée. Dans une approche récente, certains travaux ont montré que les apprentissages d'habiletés cognitives pouvaient être décomposés en une première phase impliquant des processus contrôlés et une seconde phase reposant sur une automatisation des réponses [13]. La première phase mobiliserait les ressources de la mémoire de travail, de la mémoire épisodique, des fonctions exécutives et de l'intelligence fluide. Or, dans la mesure où il est admis que le vieillissement a un effet délétère sur ces fonctions, on peut supposer que les effets significatifs de l'âge observés dans les apprentissages procéduraux sont la conséquence du déficit des ressources cognitives impliquées dans la première phase de l'acquisition de procédure. Dans ce sens, une étude récente sur l'apprentissage de procédure cognitive a montré que le passage de la phase contrôlée à la phase d'automatisation des réponses était significativement plus lent chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes [14, 15].

La mémoire implicite

4

La mémoire implicite est généralement évaluée à l'aide du paradigme d'amorçage de répétition, qui désigne le processus par lequel la présentation préalable d'un stimulus facilite, de façon non consciente, la réalisation de diverses tâches dans lesquelles ce même stimulus est impliqué. Les tâches les plus couramment utilisées correspondent aux situations de décision lexicale, d'identification perceptive, de dénomination d'images, de complètement de mots et de production de connaissances ou d'exemplaires de catégories. Elles se différencient des tests explicites qui impliquent l'évocation intentionnelle d'un événement spécifique.

Dans leur majorité, les travaux réalisés dans le domaine du vieillissement ont corroboré l'hypothèse d'une préservation de ce type d'amorçage chez les sujets âgés. Des données allant dans ce sens ont été rapportées pour des situations d'amorçage perceptif regroupant des tâches telles que le complètement de trigrammes ou de fragments de mots, de décision lexicale et d'identification perceptive et pour des situations d'amorçage conceptuel telles que la production d'exemplaires de catégories et de connaissances [16, 17]. Par exemple, Isingrini et al. [18] ont montré que l'âge affecte significativement la performance dans une tâche explicite de rappel indicé quand les sujets doivent se souvenir intentionnellement (mesure explicite) d'un mot cible à l'aide d'un indice représenté par la catégorie sémantique de ce mot (par exemple *instrument de musique* pour le mot *violon*) alors que ce n'est pas le cas lorsque, pour les mêmes items, les sujets ont pour consigne de produire le premier mot qui leur vient à l'esprit en présence de la catégorie sémantique (mesure implicite).

Cependant, quelques travaux ont rapporté un effet de l'âge significatif sur les mesures implicites de mémoire. Dans une méta-analyse, Light et al. [19] ont montré que bien que l'effet du vieillissement sur l'amorçage de répétition soit particulièrement faible par rapport aux tâches explicites de rappel et de reconnaissance, il est cependant d'ampleur significative.

MÉMOIRE ÉPISODIQUE ET VIEILLISSEMENT

MÉCANISMES EXPLICATIFS

Les effets du vieillissement les plus importants apparaissent en mémoire épisodique. C'est donc principalement dans ce domaine que s'est développée la recherche portant

sur l'identification des facteurs susceptibles d'expliquer l'effet de l'âge. Ces facteurs ont été étudiés selon deux types d'approche. Les travaux issus de la première (approche analytique) permettent de dresser un profil relativement précis des effets du vieillissement sur les opérations d'encodage et de récupération impliqués dans la mémoire. La seconde (approche globale) s'appuie sur l'idée selon laquelle des facteurs généraux, de nature cognitive ou neurocognitive, non spécifiquement liés aux mécanismes mêmes de la mémoire, expliquent en grande partie les effets de l'âge sur cette fonction. Après avoir présenté les principaux effets du vieillissement sur l'encodage et la récupération en mémoire, nous présenterons, dans le cadre de l'approche globale, trois hypothèses explicatives des effets du vieillissement sur la mémoire, l'hypothèse du ralentissement de traitement, l'hypothèse de réduction des ressources attentionnelles et enfin l'hypothèse neuropsychologique exécutivo-frontale.

Le processus d'encodage

L'encodage est la première étape de la mémorisation. Elle est déterminante pour le stockage et pour la récupération volontaire de l'information mémorisée. On qualifie d'encodage élaboré un encodage basé sur les relations existant entre l'information à mémoriser et les détails périphériques ou contextuels de cette information. Ces détails peuvent concerner aussi bien les aspects externes au sujet, comme les aspects perceptifs de l'information ou le contexte spatio-temporel dans lequel l'événement s'est déroulé, que les aspects internes, comme une idée ou une émotion apparue au moment de l'acquisition de cette information.

Pour expliquer les effets de l'âge sur la mémoire épisodique, un grand nombre de travaux se sont largement appuyés sur l'hypothèse selon laquelle le déficit observé chez les sujets âgés serait consécutif aux difficultés qu'ils présentent dans la réalisation de traitements suffisamment élaborés au moment de la mémorisation. Cette hypothèse est associée au modèle de la profondeur de traitement qui postule qu'une information peut être encodée selon différents niveaux, superficiel (de type structural) ou profond (de nature sémantique), ce dernier niveau permettant l'élaboration d'une trace mnésique plus durable. L'utilisation de la technique dite de la *tâche orientée* à l'encodage permet de contraster expérimentalement ces deux types de traitement et d'en apprécier les effets sur la performance mnésique. Son application à l'étude du vieillissement a donné des résultats contradictoires qui paraissent s'expliquer par les modes d'opérationnalisation utilisés pour induire chez le sujet la réalisation d'un traitement élaboré [20]. Par exemple, les résultats obtenus avec l'épreuve de rappel libre ont permis de mettre en évidence une interaction entre l'âge et la nature du traitement, indiquant que les sujets âgés ne bénéficient pas autant que les sujets jeunes de l'aide apportée par un encodage profond, lorsque la tâche orientée proposée consiste en l'évaluation du degré d'agrément des items ou en l'élaboration d'une image mentale du mot présenté (ces deux opérations nécessitant le traitement sémantique du stimulus). En revanche aucune interaction entre ces deux facteurs n'apparaît lorsqu'il est demandé au sujet de réaliser une tâche objectivement observable comme produire des mots sémantiquement liés aux mots cibles ou bien encore produire l'item cible à partir d'un mot associé. Dans une recherche récente, Taconnat et Isingrini [21], en utilisant le paradigme de *l'effet production* (c'est-à-dire le fait que des mots produits à l'aide d'indices au moment de la mémorisation sont ensuite mieux rappelés que des mots simplement lus), ont montré que les sujets âgés bénéficient de cet effet de façon équivalente aux sujets jeunes lorsque la règle de production guide le traitement sémantique, c'est-à-dire lorsque le mot à produire est un associé sémantique de l'indice (*port-bat*___). Par contre, ils observent également que ce bénéfice n'apparaît plus chez les sujets âgés lorsqu'ils doivent initier eux-mêmes ce traitement dans une condition de soutien cognitif faible à partir d'une règle de production non sémantique (râteau-bat___). Ce résultat suggère

que l'utilisation de stratégies mnésiques pertinentes à l'encodage est déficitaire chez les sujets âgés [22], particulièrement lorsque celles-ci doivent être auto-initiées [23].

Le processus de récupération

La récupération est un processus particulièrement affecté par le vieillissement, mais les différences liées à l'âge peuvent être plus ou moins importantes selon la tâche utilisée, comme, par exemple, le rappel ou la reconnaissance. Cette observation est généralement interprétée comme un indicateur des difficultés que rencontrent les sujets âgés dans la mise en œuvre spontanée de stratégies efficaces de récupération. Ces difficultés transparaissent dans le fait que l'influence de l'âge est plus importante dans le rappel libre, où le sujet doit récupérer un épisode antérieur sans aucune aide extérieure, que dans les tâches de rappel indicé ou de reconnaissance où une information est fournie (respectivement sous la forme d'un indice ou sous la forme du stimulus lui-même) susceptible de faciliter les opérations mentales de recherche du stimulus. Au contraire, dans le rappel libre, le sujet doit récupérer l'information en initiant et en exécutant lui-même une opération de reconstruction de l'épisode d'apprentissage.

Les mesures de la mémoire épisodique ont ces dernières années évolué vers la prise en compte de deux composantes essentielles que sont les réponses dépendant de la récupération contrôlée et celles qui s'appuient sur un accès direct à la trace par un simple jugement de familiarité. Ces deux formes de réponses se distinguent également par la forme de la conscience associée au souvenir. On parle de conscience autonoétique pour la première et de conscience noétique pour la seconde [24]. À l'aide du paradigme *R/K* [25], il est maintenant devenu classique d'évaluer séparément ces deux formes d'accès à l'information stockée par une approche de nature introspective qui vise à évaluer les états de conscience accompagnant la reconnaissance. Dans ces études, le sujet doit donner une indication qualitative sur la nature des opérations mentales qu'il a effectuées au moment de la récupération de l'item. Les réponses sont ainsi classées en réponses *Remember* (*R*) lorsque la reconnaissance est accompagnée du souvenir de la représentation élaborée au moment de l'apprentissage et en réponses *Know* (*K*) lorsque l'item est reconnu en dehors de tout accès à l'information relative au contexte d'apprentissage, et donc par simple jugement de familiarité. Plusieurs travaux réalisés dans le domaine du vieillissement ont montré que le nombre de réponses *R* diminuait avec l'âge alors que le nombre de réponses *K* restait stable, ou même augmentait légèrement [26]. Cette observation suggère que le vieillissement affecte principalement la possibilité de reconstruction des souvenirs épisodiques intégrant les détails contextuels à l'information cible. Or, la récupération, et donc les performances en mémoire épisodique, dépendent de façon prépondérante de cette possibilité.

RÔLE DES RESSOURCES DE TRAITEMENT

La réduction de la vitesse de traitement

Cette approche théorique repose sur des observations déjà anciennes selon lesquelles le vieillissement s'accompagne d'un ralentissement général de traitement qui inclut l'ensemble des processus perceptifs, moteurs et cognitifs. Ainsi, plusieurs travaux ont montré, dans diverses tâches cognitives, que le temps de réponse des sujets âgés était environ 1,5 fois plus long que celui des sujets jeunes. On suppose l'existence d'une base neuronale à ce ralentissement dont la nature exacte reste à préciser. En accord avec cette hypothèse, certains travaux ont montré à l'aide de l'électroencéphalographie que la latence des potentiels évoqués associés aux activités cognitives est plus longue chez les sujets âgés comparée aux sujets jeunes [27].

Salthouse [28] défend l'idée que le ralentissement de traitement permet d'expliquer la modification des performances liée à l'âge dans une grande variété de tâches cognitives et notamment de mémoire. Pour explorer cette hypothèse, on évalue classiquement la vitesse de traitement à l'aide de la mesure des temps de réponse dans des tâches de comparaisons simples (lettres, symboles), et l'on étudie les liens entre les performances obtenues à ce type de tâches et les performances obtenues à des tâches cognitives. De nombreux travaux ont montré que la réduction de la vitesse de traitement est responsable d'une part très importante des effets de l'âge sur plusieurs tâches cognitives incluant des tâches de mémoire [29].

Plusieurs critiques ont cependant été portées ces dernières années à l'hypothèse du ralentissement de traitement comme facteur explicatif des effets de l'âge sur les tâches cognitives. Elles concernent la méconnaissance des mécanismes spécifiques qui sous-tendent un changement dans la vitesse de traitement. Par exemple, on ignore si le ralentissement est de même ampleur pour différentes fonctions cognitives ou encore s'il est lié uniquement au ralentissement des réponses motrices [27]. Enfin d'autres travaux ont mis en évidence que le ralentissement de traitement associé au vieillissement pourrait s'expliquer en partie par des déficits sensoriels, touchant essentiellement les modalités visuelle et auditive [30].

La réduction des ressources attentionnelles

Craik (1986) a formulé l'hypothèse selon laquelle la quantité de ressources attentionnelles disponibles pour initier les opérations cognitives est réduite chez les sujets âgés. Cela entraîne un déficit touchant les opérations d'encodage et de récupération en mémoire les plus coûteuses en ressources attentionnelles. Une démonstration convaincante de cette hypothèse a été apportée par la recherche d'Anderson et al. [31] montrant, à l'aide d'un paradigme d'attention divisée, que la performance à une tâche secondaire est plus affectée chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes lors des opérations d'encodage et de récupération en mémoire.

Cette hypothèse est également associée à l'*hypothèse du support environnemental* [32]. Celle-ci postule que la présence d'une aide environnementale apportée sous la forme d'un support cognitif au moment de l'encodage (tâche orientée vers un traitement profond à l'encodage) ou de la récupération en mémoire (indice présenté au moment du rappel), permet de réduire les différences de performances entre les sujets jeunes et âgés. Cette hypothèse permet d'expliquer l'effet différentiel de l'âge sur la tâche de rappel et de reconnaissance. Il serait le reflet des difficultés que rencontrent les sujets âgés lorsqu'ils doivent élaborer par eux-mêmes une stratégie de recherche en mémoire sans soutien environnemental comme dans la tâche de rappel libre où aucun indice n'oriente la récupération, contrairement à la situation de reconnaissance. D'une façon générale, selon ce point de vue, les tâches de mémoire les plus touchées par le vieillissement seraient celles qui impliquent l'investissement en ressources attentionnelles le plus important et qui sont le moins associées à un support environnemental supposé guider la recherche en mémoire.

L'hypothèse du déficit attentionnel est étroitement liée à la théorie portant sur l'opposition entre processus contrôlés et automatiques. Selon cette théorie, le vieillissement affecterait spécifiquement les tâches impliquant des processus contrôlés [33]. Appliqué à la mémoire, ce point de vue est associé à l'hypothèse selon laquelle la récupération de l'information stockée en mémoire est réalisée soit par l'intermédiaire d'un processus contrôlé soit par un accès direct et automatique sur la base de la familiarité. Le vieillissement n'agirait significativement que sur la récupération contrôlée, nécessitant la récupération à la fois de l'item appris et des circonstances (détails contextuels) dans lesquelles il a été appris. Celle-ci impliquerait un effort intentionnel pour initier la recherche en mémoire, un contrôle conscient et une mobilisation de l'attention tout au

long de la tâche. Les travaux ayant utilisé la procédure de dissociation des processus (*Process Dissociation Procedure)* présentent des résultats qui ont conforté ce point de vue. Cette procédure permet d'évaluer séparément la composante contrôlée de récupération en mémoire et celle d'un accès automatique par familiarité. Plusieurs auteurs, utilisant ce paradigme ont montré que les sujets âgés présentent un déclin uniquement pour le score relatif à la recherche contrôlée [34].

L'interprétation neuropsychologique

L'hypothèse exécutivo-frontale

L'hypothèse d'un déficit des fonctions exécutives, consécutif à un dysfonctionnement préfrontal, a été posée comme une caractéristique essentielle du vieillissement cognitif normal, et plus particulièrement de la mémoire [35]. Selon cette conception les fonctions exécutives correspondraient aux premières fonctions cognitives à décliner au cours du vieillissement. En conséquence, les habiletés cognitives dépendant de ces fonctions seraient celles qui sont le plus fortement et précocement affectées par l'âge. Les fonctions exécutives représentent un groupe de ressources de contrôle et de régulations indispensables à la production de réponses adaptées dans une large gamme d'activités cognitives (exemple : mémoire, compréhension, résolution de problèmes, gestions des relations sociales…). Elles incluent l'adaptation à la nouveauté, la planification et la mise en œuvre de stratégies nouvelles, le contrôle et la régulation de l'action, la capacité à tenir compte de l'information en retour pour ajuster et adapter la réponse et la capacité d'inhibition des informations non pertinentes à la tâche. Miyake et al. [36] ont répertorié trois de ces fonctions : le *shifting* (processus de réorientation mentale), défini comme la capacité à changer de stratégie mentale lorsque celle utilisée n'est plus appropriée pour la résolution de la tâche en cours, l'*updating* (processus de mise à jour et de contrôle des représentations mentales) défini comme la capacité à coder et à contrôler l'information entrant en mémoire de travail selon la pertinence de l'information pour la tâche en cours et l'*inhibition* de réponses prégnantes, définie comme la capacité à annuler délibérément une réponse dominante qui s'impose spontanément au sujet lorsqu'elle n'est pas pertinente pour l'activité en cours.

Du point de vue neuroanatomique, les fonctions exécutives sont principalement associées aux structures préfrontales dorsolatérales. Par ailleurs, l'examen du profil mnésique des patients cérébrolésés frontaux et les études de neuro-imagerie ont permis de montrer l'existence d'un lien étroit entre la mémoire et l'activité frontale [37]. L'idée qui prévaut, sur la façon dont ce dernier intervient dans le fonctionnement mnésique, demeure celle d'un système de contrôle ou de supervision, permettant une optimisation des opérations de mémoire [38]. Cette conception s'appuie sur les observations selon lesquelles l'altération des structures frontales n'entraîne pas une perte des capacités de stockage mais conduit à des modifications dans les processus stratégiques qui accompagnent l'activité mnésique, notamment dans l'initiation, l'exécution et le contrôle des stratégies qui interviennent lors de l'encodage et de la récupération de l'information en mémoire [39].

Compte tenu de l'étroite relation existant entre le cortex préfrontal et les fonctions exécutives, l'hypothèse d'un déficit exécutif accompagnant le vieillissement cognitif implique que des modifications neurologiques apparaissent avec l'âge dans cette structure de façon spécifique. Un certain nombre d'observations sont en accord avec cette prédiction [40]. De plus, sur le plan comportemental, à l'appui de l'hypothèse du déficit exécutif, plusieurs travaux ont rapporté un effet significatif du vieillissement sur les tests neuropsychologiques classiquement utilisés comme indicateurs privilégiés des fonctions exécutives, tels que les épreuves du *Wisconsin Card Sorting Test*, de la Tour de Hanoï, etc. [41].

Concernant la mémoire, l'hypothèse exécutive du vieillissement repose, d'une part, sur la similitude observée entre le profil mnésique des patients cérébrolésés frontaux et celui des sujets âgés, et d'autre part, sur le fait que les difficultés mnésiques de ces derniers, dans plusieurs études, sont apparues corrélées aux mesures de fonctionnement frontal évaluées par les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle ou par la performance aux tests neuropsychologiques de fonctionnement exécutif. Ainsi, par exemple, les sujets âgés comme les sujets cérébrolésés frontaux présentent un déficit plus marqué dans les tâches de mémoire nécessitant l'intervention importante de processus contrôlés, comme la tâche de rappel libre. Les recherches utilisant la neuro-imagerie appliquée à la mémoire ont confirmé l'implication du cortex préfrontal droit dans la récupération en mémoire épisodique et du cortex préfrontal gauche dans l'encodage [37]. Concernant le vieillissement, plusieurs résultats issus de la neuro-imagerie fonctionnelle indiquent que les sujets âgés présentent une moindre activation de ces régions cérébrales par rapport aux sujets jeunes, en liaison avec le fait qu'ils élaborent des stratégies d'encodage et de récupération moins efficientes [42].

Le rôle des fonctions exécutives dans les stratégies mnésiques

Le déficit des fonctions exécutives associé au vieillissement est susceptible de rendre compte des déficits de mémoire épisodique observés chez les sujets âgés. Pour cette raison, un certain nombre d'études ont été réalisées pour explorer le rôle de ces fonctions dans l'initiation des processus essentiels au fonctionnement de la mémoire épisodique que sont les opérations d'*encodage et de récupération*. Moscovitch et Winocur [39] ont proposé l'idée selon laquelle le cortex préfrontal n'interviendrait pas directement dans la mémoire, mais *travaillerait avec* pour en faciliter le fonctionnement. Le rôle de cette structure résiderait donc dans l'implémentation de stratégies destinées à optimiser les performances mnésiques.

En tant que procédures d'optimisation des performances cognitives, les stratégies cognitives correspondent à des processus de contrôle initiés par les sujets pour résoudre une tâche. Elles reposent sur les choix de méthodes que le sujet adopte pour parvenir à un but prédéfini. Dans le contexte de l'hypothèse neuropsychologique qui vient d'être présentée, le déclin lié à l'âge en mémoire épisodique pourrait donc refléter les difficultés des sujets âgés dans l'initiation et l'exploitation de stratégies efficaces à l'encodage et à la récupération, susceptibles d'être médiatisées par une détérioration des fonctions exécutives. Or, plusieurs données laissent apparaître qu'il existe une corrélation particulièrement forte entre l'intégrité des fonctions exécutives et l'utilisation adéquate de stratégies mnésiques [38].

Les stratégies d'encodage sont des opérations cognitives mises en œuvre au moment de l'apprentissage et destinées à améliorer la mise en mémoire. Par exemple, l'organisation d'informations devant être mémorisées facilite significativement leur rappel, de même que la production d'images mentales, la prise en compte de la signification, ou encore l'intégration dans une phrase de stimuli verbaux isolés. Par exemple, une étude a été réalisée pour examiner à la fois les modifications liées à l'âge sur une tâche de rappel de paires de mots après l'utilisation d'une stratégie particulière induite par une consigne d'apprentissage et le rôle des fonctions exécutives dans ces modifications [43]. Les stratégies d'encodage étaient manipulées de façon à ce que les sujets (1) associent des couples de mots en construisant des phrases qui les intègrent, (2) répètent simplement les mots à haute voix, ou (3) les encodent librement. Tous les sujets étaient invités à *penser tout haut* afin que la nature de leurs stratégies puisse être vérifiée. L'examen des types de stratégies utilisées révèle une absence de différence liée à l'âge dans leur initiation. En revanche, on observe une interaction entre l'âge et le type de stratégie utilisée, dans le sens où la stratégie la plus complexe (production de phrases)

aboutit aux différences jeunes-âgés les plus importantes sur la tâche de rappel. Cela indique que les différences proviennent de la capacité à utiliser ces stratégies au moment du rappel des informations. Les auteurs montrent que la diminution des performances aux tâches de mémoire de travail et de fonctions exécutives est une variable qui explique ces différences liées à l'âge. Une étude récente a clairement mis en lien le déficit d'encodage auto-initié avec celui des fonctions exécutives. Dans cette étude, des mesures des fonctions exécutives ont été recueillies sur des sujets jeunes et âgés qui devaient également lire des paires de mots ou produire un mot à partir d'une rime (exemple : *galette-palette vs. galette-pal____*). Dans tous les cas, le deuxième mot était à apprendre. Ils devaient ensuite rappeler, sans l'aide d'indices, tous les mots dont ils se souvenaient. Un effet production a été observé dans les deux groupes (i.e. les mots produits sont mieux rappelés que les mots lus), mais significativement plus faible chez les sujets âgés. Ce profil de résultats est interprété en termes de déficit de traitement sémantique auto-initié [21]. En effet, même lorsqu'ils produisent des mots à partir de rimes, une tâche qui ne guide pas le traitement sémantique, les sujets jeunes traitent les informations à un niveau conceptuel, plus efficace pour la mémorisation. En revanche, les sujets âgés ne mettent en œuvre que les traitements explicitement guidés par la tâche, donc ici de nature phonologique, moins efficaces pour la mémorisation. Dans cette étude, les résultats ont montré que l'ampleur de l'effet production était corrélée spécifiquement aux fonctions exécutives, qui se sont également révélées être le seul médiateur des effets de l'âge cette mesure [44].

Dans un autre domaine, Bunce [45] a pu montrer que la capacité à apprendre une liste de mots non organisables (absence de support cognitif) était particulièrement diminuée chez les sujets âgés présentant un faible niveau de fonctionnement exécutif. Cependant, la présentation d'un matériel organisable en catégories sémantiques (présence d'un support cognitif) était susceptible de modérer ces difficultés, permettant aux sujets âgés d'améliorer leurs performances à un test de reconnaissance, mais pas de rappel. De plus, cet auteur observe que les sujets âgés de haut niveau exécutif sont moins pénalisés lorsqu'il s'agit de mémoriser un matériel sans la présence d'un support cognitif. Ce type de résultat confirme le rôle des fonctions exécutives dans la mise en œuvre spontanée, ou auto-initiée, de stratégies d'organisation.

Des études réalisées à l'aide de techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont appuyé ces conclusions, indiquant que la réalisation d'un encodage profond et efficace était associée à une augmentation de l'activation du cortex préfrontal gauche. Par exemple, Logan et al. [42] ont clairement mis en évidence des différences liées à l'âge et au type d'encodage dans l'activation de certaines aires préfrontales gauches lorsque l'encodage des informations était auto-initié, c'est-à-dire réalisé sans l'aide de tâche orientée appropriée, alors que ces différences n'apparaissent pas si la nature de l'encodage à réaliser est guidée par une consigne. Cette observation indique que lorsqu'un traitement approprié est guidé par la tâche, les sujets peuvent compenser leurs déficits. Les résultats comportementaux (performances à une tâche de reconnaissance) obtenus dans cette étude confirment que les différences jeunes-âgés sont plus importantes lorsque le traitement doit être auto-initié que lorsqu'il est guidé par la tâche.

La récupération en mémoire est considérée comme *stratégique* lorsque la tâche offre peu d'indices pouvant favoriser la recherche d'informations apprises. D'une manière générale, la plupart des actes de récupération commence par une activité délibérée de recherche. Les processus de contrôle apparaissent alors nécessaires au moment de la récupération en mémoire où la quantité d'informations stockées excède largement l'information spécifique recherchée à un moment donné. Ces processus interviennent pour rechercher, sélectionner et contrôler les informations. Plusieurs auteurs supposent qu'ils sont sous la dépendance des fonctions sous-tendues par le cortex préfrontal [38].

Les processus de contrôle seraient particulièrement sollicités dans les tâches de mémoire explicite, et en particulier, de rappel libre. Cette tâche se caractérise par la nécessité de réactualiser le contexte d'apprentissage, puisqu'il n'est pas fourni par l'environnement, contrairement aux tâches de rappel indicé ou de reconnaissance par exemple. En effet, bien que la récupération du contexte (ou de la source) ne soit pas obligatoire pour la récupération des informations, la disponibilité des indices contextuels améliore le rappel. De ce fait, les processus de récupération sont facilités lorsque les indices présents à l'encodage sont à nouveau présents au moment du test, que ce soit parce qu'ils sont effectivement présentés (support environnemental présent), ou parce qu'ils sont réactivés de manière auto-initiée (support environnemental absent). Or, du fait de la diminution de leurs ressources de traitement, la réactivation auto-initiée du contexte d'apprentissage est difficile pour les sujets âgés, ce qui expliquerait leurs difficultés spécifiquement dans les tâches offrant peu de support environnemental.

Il semblerait que la récupération du contexte d'encodage, plus que la récupération de l'information elle-même, soit sous la dépendance des fonctions exécutives. Par exemple, Glisky et al. [46] ont montré que les difficultés des sujets âgés pour retrouver les conditions dans lesquelles une information avait été apprise, en l'occurrence présentée par une voix d'homme ou une voix de femme, étaient la conséquence d'un affaiblissement des fonctions exécutives. Utilisant le paradigme *R/K* (décrit plus haut) dans une étude sur le vieillissement, Bugaiska et al. [26] ont récemment confirmé que le nombre de réponses *R,* basées sur la réactualisation contrôlée du contexte d'encodage, diminuait avec l'âge et que cette diminution était spécifiquement corrélée à une augmentation du nombre d'erreurs au *Wisconsin Card Sorting Test*. Ces deux études suggèrent que l'altération des fonctions exécutives observée dans le vieillissement pourrait être responsable des difficultés liées à l'âge dans la mise en œuvre de processus contrôlés de récupération. Des conclusions similaires peuvent être tirées d'une étude où la quantité d'indices fournis à la récupération a été manipulée, et qui montre que l'augmentation des différences liées à l'âge lorsqu'on réduit l'information apportée par l'indice est principalement associée à une réduction des fonctions exécutives dans le vieillissement [47].

L'étude des faux souvenirs constitue une autre approche intéressante pour examiner l'initiation et l'exploitation de stratégies optimales à la récupération des informations. Les faux souvenirs, et en particulier les fausses reconnaissances, peuvent être en partie la conséquence de la confusion entre deux informations comportant des caractéristiques communes, ou la confusion des sources d'acquisition des informations [48]. Ces confusions pourraient provenir de difficultés dans la prise en compte des aspects discriminants des informations étudiées. Toutefois, il semblerait que ce ne soit pas l'encodage de détails perceptifs discriminants qui soit altéré dans le vieillissement mais plutôt l'utilisation de ces détails au moment de la récupération. Comme pour l'utilisation de stratégies à l'encodage, l'utilisation de stratégies à la récupération semble fortement dépendante des fonctions exécutives. Par exemple, si l'on compare le nombre de fausses reconnaissances de sujets âgés de faible niveau exécutif, de sujets âgés de haut niveau et de sujets jeunes, on observe un profil de performances similaire chez les sujets âgés de haut niveau et les sujets jeunes. En revanche, les sujets âgés de faible niveau présentent un nombre de fausses reconnaissances significativement plus élevé que celui des deux autres groupes [49]. Ce résultat indique que le niveau de performance aux tâches mesurant les fonctions exécutives est associé à la capacité à utiliser des stratégies de rejet de leurres nécessaire pour éviter les fausses reconnaissances.

L'hypothèse métamnésique

La métamémoire correspond aux connaissances explicites et implicites que le sujet développe sur l'état de ses propres capacités mnésiques. On admet que ces connaissances jouent un rôle régulateur essentiel dans le fonctionnement mnésique. De ce point de vue, la métamémoire est définie comme un système de contrôle ou de régulation du fonctionnement mnésique [50]. Selon cette conception, la compréhension des processus métamnésiques apparaît d'un intérêt majeur pour la compréhension du fonctionnement de la mémoire humaine et de ses altérations. Ainsi, un dysfonctionnement de la métamémoire pourrait déboucher sur des déficits de mémoire aussi importants que ceux entraînés par un dysfonctionnement touchant directement les processus de la mémoire.

Deux niveaux de régulation métamnésique ont été opérationnalisés [51]. Un premier, appelé *monitoring*, évalué à l'aide de paradigmes de prédictions de performance en mémoire (prédictions de rappel, *Judgement of Learning*, *Feeling of Knowing*), correspond aux connaissances du sujet sur l'état de l'objet en cours de traitement (par exemple, estimer sa propre capacité à reconnaître ou à rappeler ultérieurement un item appris). Le second niveau, appelé *control,* correspond à la connaissance et la sélection des procédures qui doivent être mises en œuvre pour une meilleure réussite de la tâche en cours (par exemple, prendre plus de temps pour apprendre certains items considérés comme plus difficiles à mémoriser). Il existe de plus une relation étroite entre le *monitoring* et le *control*, dans le sens où les connaissances de l'état de l'objet *(monitoring)* constituent une source d'information indispensable à la mise en œuvre des stratégies d'ajustement liées à l'apprentissage ou à la recherche en mémoire *(control)*. Le lien entre ces deux variables est connu sous le concept de *monitoring-affects-control*.

Dans le contexte du vieillissement, l'étude des effets de l'âge sur les processus métamnésiques présente un double intérêt. Le premier est de vérifier l'existence d'un effet du vieillissement sur cette fonction cognitive liée à la mémoire et d'en comprendre les déterminants. Le second est de tester l'hypothèse métamnésique du vieillissement selon laquelle les modifications de la mémoire qui apparaissent chez les sujets âgés sont en partie consécutives à une altération des processus métamnésiques de *monitoring* et de *control*. Étant donné que l'on assiste au cours du vieillissement normal à une diminution progressive du contrôle exécutif afférant à la mémoire, les difficultés de mémoire liées au vieillissement pourraient donc, dans le contexte de la métamémoire, s'expliquer de la façon suivante :

– le vieillissement normal serait associé à une dégradation du cortex frontal ;

– cette dégradation entraînerait un déficit du contrôle exécutif ;

– concernant la mémoire, ce déficit se traduirait par une moindre efficience des processus métamnésiques nécessaires aux tâches de rappel et de reconnaissance.

La mesure de *Feeling of Knowing* (FOK) de nature épisodique [50] est apparue comme un candidat intéressant pour tester l'hypothèse selon laquelle l'association entre le déficit exécutif et le déficit métamnésique représente un facteur essentiel d'explication du vieillissement de la mémoire. Selon cette hypothèse, on peut s'attendre à observer un effet de l'âge sur le FOK épisodique qui serait médiatisé par l'altération des fonctions exécutives accompagnant le vieillissement. Plusieurs travaux récents ont confirmé cette hypothèse. Cependant, là encore, concernant les mesures de monitoring métamnésique, l'effet du vieillissement s'est révélé hétérogène. Ainsi, les études qui ont testé l'effet du vieillissement sur des mesures de FOK en mémoire sémantique n'ont pas permis d'observer d'effet significatif de l'âge [52].

Selon le concept de *monitoring-affects-control*, l'autorégulation de son propre comportement, et donc la mise en place de stratégies adaptées, est basée sur des jugements métacognitifs, comme par exemple le sentiment de savoir (FOK). Les individus

pourraient donc optimiser leurs chances de réussite à une tâche en faisant intervenir un certain nombre de jugements métamnésiques leur permettant de moduler leurs stratégies d'apprentissage. Dans ce sens, plusieurs études ont montré que la gestion des stratégies d'encodage, comme par exemple le temps d'étude, dépendait de jugements métacognitifs. Par exemple, Souchay et al. [53] ont étudié directement l'influence du *monitoring*, évalué à l'aide du FOK, sur l'utilisation de stratégies d'apprentissage dans une procédure de *monitoring-affects-control* dans le vieillissement normal. Ils ont en particulier examiné si le niveau du *Judgement of Learning* ou du FOK pouvait influencer le temps que les sujets passaient ensuite à apprendre les items cibles. Les résultats montrent que les items qui reçoivent un faible score de *monitoring* (les sujets disent avoir peu de chance de se souvenir de cet item ultérieurement) sont ceux qui sont significativement étudiés plus longtemps à l'essai suivant. Ils indiquent également que l'ampleur de cette relation est significativement plus faible chez les sujets âgés, mettant en évidence le fait que ces derniers utilisent à un degré moindre le produit du monitoring pour optimiser leur fonctionnement mnésique.

CONCLUSION 4

L'analyse des effets du vieillissement sur les différents aspects de la mémoire nous amène au constat que ceux-ci ne présentent pas un caractère particulièrement homogène. Le vieillissement s'accompagne d'effets variables selon les situations utilisées pour interroger la mémoire. Ainsi, les effets sont particulièrement marqués en mémoire de travail et dans les tâches de mémoire épisodique. Les difficultés des sujets âgés en mémoire épisodique portent sur le souvenir de l'information cible, mais aussi, et plus particulièrement sur le souvenir de l'information relative au contexte d'apprentissage. En revanche, l'effet du vieillissement sur l'organisation et le fonctionnement de la mémoire sémantique paraît mineur. Enfin, on a pu observer que les différences liées à l'âge sont également hétérogènes concernant la mémoire non déclarative. Elles sont faibles dans les mesures d'amorçage de répétition mais semblent exister dans les apprentissages procéduraux. Si l'effet du vieillissement est particulièrement marqué pour la mémoire épisodique, on notera qu'il n'est pas non plus, dans ce cas, très unitaire. Ainsi, l'effet de l'âge est plus important dans les tâches de rappel que dans les tâches de reconnaissance. On suppose que cette différence reflète les difficultés des sujets âgés lorsqu'ils doivent élaborer par eux-mêmes une stratégie de recherche en mémoire sans soutien environnemental.

Il est important de souligner que, malgré l'étude séparée qui en est faite en laboratoire, les différentes composantes de la mémoire se trouvent intégrées dans son fonctionnement quotidien. Les travaux portant sur l'évocation de souvenirs associés aux épisodes de la vie réelle permettent d'appréhender ce fonctionnement intégré concernant les composantes épisodique et sémantique. On parle alors de mémoire de souvenirs lointains, et plus précisément de mémoire autobiographique lorsque les souvenirs portent sur un épisode spécifique relatif à un événement vécu personnellement par le sujet [54]. Les recherches récentes réalisées dans ce domaine ont permis de montrer qu'il était possible de distinguer dans l'évocation autobiographique une composante épisodique et une composante sémantique. Ainsi, à l'aide d'un questionnaire autobiographique semi-structuré permettant d'évaluer séparément le rappel d'informations autobiographiques générales (composante sémantique) et celui d'événements spécifiques personnels détaillés situés dans le temps et l'espace (composante épisodique), Piolino et al. [54] ont montré que les aspects épisodiques de la mémoire autobiographique déclinent au cours du vieillissement alors que les aspects sémantiques sont préservés. L'observation de cet effet différentiel du vieillissement corrobore, à travers

une situation d'étude de la mémoire davantage écologique, la dissociation liée à l'âge entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique observée dans les tâches classiques de laboratoire.

Concernant les facteurs susceptibles d'expliquer le déficit mnésique lié à l'âge, les observations rapportées ces dernières années semblent compatibles avec l'idée que le vieillissement normal s'accompagne d'un déficit exécutif lié au dysfonctionnement du cortex préfrontal et que ce dernier joue un rôle important dans l'explication des effets du vieillissement sur la mémoire épisodique. Ce rôle résiderait principalement dans la mise en place de stratégies efficaces d'encodage et de récupération en l'absence de soutien environnemental. Cette conception se rapproche d'un modèle récent, dit de la neuromodulation [56] qui postule que le déficit cognitif observé au cours du vieillissement résulterait d'un déclin de la synthèse et de la transmission des neuromédiateurs, en particulier de la dopamine au niveau du cortex préfrontal principalement. Ce déclin entraînerait une activité désordonnée des neurones (bruit neuronal) empêchant le traitement spécifique et approprié des informations et potentiellement l'utilisation de stratégies mnésiques pertinentes.

4

Le développement du modèle exécutif du vieillissement normal, associé à une meilleure compréhension des facteurs psychologiques et neuropsychologiques impliqués dans le vieillissement de la mémoire a permis ces dernières années de préciser les différences entre la maladie d'Alzheimer et le vieillissement normal. Les données récentes de l'approche neurocognitive convergent pour indiquer que la dégradation de l'hippocampe constitue un phénomène prépondérant à l'origine des troubles de la mémoire observés dans la maladie d'Alzheimer. Ce phénomène apparaît moins fondamental dans l'explication des difficultés de mémoire liées au vieillissement normal [40, 55]. Cette observation, associée à l'explication fronto-exécutive du vieillissement cognitif normal, suggère que le profil du déficit mnésique dans le vieillissement normal est qualitativement plus proche d'un syndrome frontal alors que celui de la maladie d'Alzheimer ressemblerait plus à un syndrome amnésique.

RÉFÉRENCES

[1] Schacter DL, Tulving E. *Systèmes de mémoire chez l'homme et chez l'animal.* Solal, Marseille, 1994.

[2] Isingrini M, Taconnat L. Aspects du Vieillissement normal de la mémoire. *Psychologie Française* 1997 ; *42* : 319-31.

[3] Taconnat L, Rémy P. Les faux souvenirs au cours du vieillissement normal : données empiriques et modèles théoriques. *L'Année Psychologique* 2006 ; *106* : 457-86.

[4] Spencer WD, Raz N. Differential effects of aging on memory for content and context : A meta-analysis. *Psychology and Aging* 1995 ; *10* : 527-39.

[5] Henry JD, MacLeod MS, Phillips LH, Crawford JR. A meta-analytic review of preospective memory and aging. *Psychology and Aging* 2004 ; *19* : 27-39.

[6] Wingfield A, Stine-Morrow EAL. Language and speech, The organization of memory in old age. *In* Craik FIM, Salthouse TA (eds.), *The handbook of aging and cognition*. Lawrence Erlbaum Associates, London, 2000 : 359-416.

[7] Heine MK, Ober BA, Shenaut GK. Naturally occurring and experimentally induced tip-of-the tongue experiences in three adult age groups. *Psychology and Aging*, 1999 ; *14* : 445-57.

[8] Baddeley A. The episodic buffer : a new component of working memory? *Trends in Cognitive Science* 2000 ; *4* : 417-23.

[9] Hasher L, Zacks RT. Working memory, comprehension and aging : A review and a new view. *In* Bower GM (ed.), *The Psychology of Learning and Motivation, Advances in research and Theory*. Academic Press, San Diego, 1988 : 193-225.

[10] Collette F, Peters F, Hogge M, Majerus S. Mémoire de travail et vieillissement normal. *In* Aubin G, Coyette F, Pradat-Diehl P, Vallat-Azouvi C (eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail*. Solal, Marseille, 2007.

[11] Lemaire P, Bherer L. *Psychologie du vieillissement : Une perspective cognitive*. De Boeck Université, Bruxelles, 2005.

[12] Seildze RD. Older adults can learn new motor skills. *Behavioural Brain Research* 2007 ; *183* : 118-22.

[13] Beaunieux H, Hubert V, Witkowski T et al. Which processes are involved in cognitive procedural learning? Memory 2006 ; *14* : 521-39.

[14] Hubert V. *L'apprentissage procédurale cognitif : études comportementales et en neuroimagerie fonctionnelle chez des sujets jeunes et âgés*. 2006, thèse de doctorat de l'Université de Caen.

[15] Charness N, Campbell J. Acquiring skill at menal calculation in adulthood : A task decomposition. *Journal of Experimental Psychology : General* 1988 ; *117* : 115-29.

[16] Isingrini M. Vieillissement et tâches implicites de mémoire. *Psychologie Française* 1998 ; *43* : 37-52.

[17] Fleischman DA, Gabrieli JDE, Wilson RS et al. Repetition priming and recognition memory in younger and older persons : temporal stability and performance. *Neuropsychology* 2005 ; *19* : 750-9.

[18] Isingrini M, Vazou F, Leroy P. Dissociation of implicit and explicit memory tests : Effect of age and divided attention on category exemplar generation and cued recall. *Memory and Cognition* 1995 ; *23* : 462-7.

[19] Light LL, Prull MW, La Voie D, Healy MR. Dual-process theories of memory in old age. *In* Perfect TJ, Taylor EA (eds.), *Models of cognitive aging*. Oxford University Press, Oxford, 2002.

[20] Craik FIM, Jennings JM. Human Memory. *In* Craik FIM, Salthouse TA (eds.), *The handbook of aging and cognition*. Erlbaum, Hillsdale, 1992.

[21] Taconnat L, Isingrini M. Cognitive operations in the generation effect : Role of aging and divided attention. *Journal of Experimental Psychology : Learning, Memory and Cognition* 2004 ; *30* : 827-37.

[22] Dunlosky J, Hertzog C, Powell-Momam A. The contribution of mediator-based deficiencies to age differences in associative learning, *Developmental Psychology* 2005 ; *41* : 389-400.

[23] Saczynski JA. Spontaneous productionand use of mnemonic strategies in older adults. *Experimental Aging research* 2007 ; *33* : 273-94.

[24] Tulving E. Memory and consciousness, *Canadian Psychology* 1985 ; *26* : 1-12.

[25] Gardiner JM. Functional aspects of recollective experience. *Memory and Cognition* 1988 ; *16 :* 309-13.

[26] Bugaiska A, Clarys D, Jarry C et al. The effects of aging on recollective experience : The processing speed and executive function hypothesis. *Consciousness & Cognition* 2007 ; *16* : 797-808.

[27] Kemmer L, Coulson S, De Ochoa E, Kutas M. Syntactic processing with aging : An event related potential study. *Psychophysiology* 2004 ; *41* : 372-84.

[28] Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review* 1996 ; *3 :* 403-28.

[29] Perrotin A, Isingrini M, Souchay C et al. Episodic feeling of knowing accuracy and cued recall in the elderly : Evidence for double dissociation involving executive functioning and processing speed. *Acta Psychologica* 2006 ; *122* : 56-73.

[30] Lindenberger U, Baltes PB. Sensory functioning and intelligence in old age : A strong connection. *Psychology and Aging* 1994 ; 9 : 339-55.

[31] Anderson ND, Craik FIM, Naveh-Benjamin M. The attentional demands of encoding and retrieval in younger and older adults : Evidence from divided attention costs. *Psychology and Aging* 1998 ; *13* : 405-23.

[32] Craik FIM. A functional account of age differences in memory. *In* Klix F, Hagendorf H (eds.), *Human memory and cognitive capabilities : Mechanisms and performances*. North-Holland, Amsterdam, 1986 : 409-22.

[33] Hasher LM, Zacks R. Automatic and effortful processes in memory. *Journal of Experimental Psychology : General* 1979 ; *108* : 356-88.

[34] Jennings JM., Jacoby LL. An opposition procedure for detecting age-related deficits in recollection : Telling effects of repetition. *Psychology and Aging* 1997 ; *12* : 352-61.

[35] West RL. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin* 1996 ; *120* : 272-92.

[36] Miyake A, Friedman N, Emerson M et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex frontal lobe tasks : A latent variable analysis. *Cognitive Psychology* 2000 ; *41* : 49-100.

[37] Cabeza R. Functional neuroimaging of cognitive aging. *In* Cabeza R, Kingstone A (eds.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition*. MIT Press, Cambridge, 2002.

[38] Velanova K, Lustig C, Jacoby LL, Buckner RL. Evidence for frontally mediated controlled processing differences in older adults. *Cerebral Cortex* 2007 ; *17* : 1033-46.

[39] Moscovitch M, Winocur G. The frontal cortex and working with memory. *In* Stuss DT, Knight RT (eds.), *Principles of frontal lobe function*. Oxford University Press, New York, 2002.

[40] Raz N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance : integration of structural and functional findings. *In* Craik FIM, Salthouse TA (eds.), *The handbook of aging and cognition*. Lawrence Erlbaum Associates, London, 2000.

[41] Isingrini M. Fonctions exécutives, mémoire et métamémoire dans le vieillissement normal. *In* Meulemans T, Collette F, Van der Linden M (eds.), *Neuropsychologie des fonctions exécutives*. Solal, Marseille, 2004.

[42] Logan JM, Sanders AL, Snyder AZ et al. Under-recruitment and nonselective recruitment : Dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron* 2002 ; *33* : 827-40.

[43] Bryan J, Luszcz MA, Pointer S. Executive function and processing resources as predictors of adult age differences in the implementation of encoding strategies. *Aging ; Neuropsychology and Cognition* 1999 ; *6 :* 273-87.

[44] Taconnat L, Baudouin A, Fay S et al. Aging and implementation of encoding strategies : The role of executive functions. *Neuropsychology* 2006 ; *20* : 658-65.

[45] Bunce D. Cognitive support at encoding attenuates age differences in recollective experience among adults of lower frontal lobe function. *Neuropsychology* 2003 ; *17* : 353-61.

[46] Glisky EL, Polster MR, Routhieaux BC. Double dissociation between item and source memory. Neuropsychology 1995 ; 9 : 229-35.

[47] Taconnat L, Clarys D, Vanneste S et al. Aging and strategic retrieval in a cued-recall test : The role of executive functions and fluid intelligence. *Brain & Cognition* 2007 ; *64* : 1-6.

[48] Dehon H, Bouhy D. Peut-on perdre le contrôle de sa mémoire ? L'impact du vieillissement sur les erreurs mnésiques. *In* Brédart S, Van der Linden M (eds.), *Souvenirs récupérés, souvenirs oubliés et faux souvenirs*. Solal, Marseille, 2004 : 121-51.

[49] Butler KM, McDaniel MA, Dornburg CC et al. Age differences in veridical and false recall are not inevitable : The role of frontal lobe function. *Psychonomic Bulletin & Review* 2004 ; *11* : 921-5.

[50] Souchay C, Isingrini M, Espagnet L. Aging, episodic memory feeling-of-knowing, and frontal functionning. *Neuropsychology* 2000 ; *2* : 299-309.

[51] Nelson TO, Narens L. Metamemory : A theoretical framework and some new findings. *In* Bower GH (ed.), *The psychology of learning and motivation*. Academic Press, New York, 1990 ; *26* : 125-73.

[52] Souchay C, Moulin CJ, Clarys D et al. Diminished episodic memory awareness in older adults : Evidence from feeling of knowing and recollection. *Consciousness and Cognition* 2007 ; 16 : 769-84.

[53] Souchay C, Isingrini M, Clarys D et al. Executive functioning and judgement-of learning versus feeling-of-knowing in older adults. *Experimental Aging Research* 2004 ; *30* : 47-62.

[54] Piolino P, Desgranges B, Clarys D et al. Autobiographical memory, autonoetic, consciousness and self perspective in aging. *Psychology and Aging* 2006 ; *21* : 510-25.

[55] Kalpouzos G, Chételat G, Baron JC et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging* 2007.

[56] Li SC., Lindenberger U, Frensch PA. Unifying cognitive aging : From neuromodulation to representation to cognition. *Neurocomputing : An International Journal* 2000 ; *32-33* : 879-90.

5 RAISONNEMENT ET RÉSOLUTION DE PROBLÈMES

Delphine Gandini, Patrick Lemaire[1]

Brefs rappels de psychologie cognitive du raisonnement et de la résolution de problèmes
Effets du vieillissement sur le raisonnement et la résolution de problèmes
Conclusion

1. Les travaux empiriques conduits par l'un des auteurs ou les deux, décrits dans ce chapitre, ont été en partie financés par des subventions de divers organismes ici remerciés : ministère de la Recherche, CNRS, Agence nationale de la recherche scientifique.

Les psychologues du vieillissement cognitif qui veulent comprendre les effets de l'âge sur nos capacités de raisonnement et de résolution de problèmes s'appuient sur les travaux de psychologie cognitive fondamentale. Leur démarche est simple et claire. La plupart des études reprennent les tâches mises au point par la psychologie cognitive fondamentale, testent les variables qui influencent les performances des participants jeunes et comparent les performances des participants adultes d'âges différents. Ils cherchent ainsi à voir si les effets expérimentaux, mis en évidence dans des recherches de laboratoire, restent constants ou changent avec l'avancée en âge. Ils peuvent ainsi déterminer comment évoluent ces performances au cours du vieillissement et si les manières de résoudre ces tâches changent avec l'âge. En d'autres termes, au-delà d'une différence quantitative de performances liée à l'âge, il s'agit de savoir comment les personnes âgées accomplissent des tâches de résolution de problèmes et de raisonnement, mais aussi, plus généralement, quelles sont les caractéristiques de la pensée au cours du vieillissement. Dans ce chapitre, nous allons d'abord faire un bref rappel des éléments fondamentaux de la psychologie cognitive du raisonnement et de la résolution de problèmes. Nous verrons que les performances cognitives dans ces domaines sont très fortement influencées par les caractéristiques des problèmes à résoudre et par les stratégies utilisées. Ensuite, nous verrons comment l'effet des caractéristiques des problèmes change au cours du vieillissement et comment les personnes âgées résolvent des problèmes et raisonnent. En particulier, nous verrons que l'effet de la structure des problèmes s'amplifie avec l'âge et que les modes de pensée changent au cours du vieillissement. Dans une dernière partie, en abordant les différences interindividuelles au cours du vieillissement, nous montrerons que certaines caractéristiques individuelles modèrent le déclin cognitif lié à l'âge. L'objectif général de ce chapitre est de faire le point sur ce que l'on sait actuellement concernant les effets du vieillissement normal sur le raisonnement et la résolution de problèmes. Par ailleurs, afin de comprendre les perspectives actuelles de recherches dans ce domaine, nous présentons les approches adoptées par les recherches actuellement en cours. En particulier, nous montrerons que les recherches actuelles ne visent pas uniquement à déterminer si les personnes âgées sont moins performantes que les jeunes. Elles visent également à comprendre comment les personnes âgées accomplissent les tâches cognitives. En d'autres termes, ces recherches actuelles adoptent une perspective stratégique, récemment apparue comme fructueuse pour mieux comprendre le vieillissement cognitif, apporter des réponses nouvelles à d'anciennes questions (exemple : le vieillissement est-il caractérisé par des variations quantitatives ou qualitatives ? Existe-t-il des mécanismes de compensation pour faire face au vieillissement et, si oui, lesquels et comment les mettre à jour ? Pourquoi certaines personnes connaissent un meilleur vieillissement cognitif que d'autres ?), ainsi qu'à poser des questions sur le vieillissement cognitif normal qu'il était difficilement imaginable de poser il y a encore très peu de temps.

5

BREFS RAPPELS DE PSYCHOLOGIE COGNITIVE DU RAISONNEMENT ET DE LA RÉSOLUTION DE PROBLÈMES

La démarche de la psychologie cognitive en raisonnement et en résolution de problèmes est la même que dans les autres domaines de la cognition [revue complète in 1]. Les chercheurs donnent aux participants des tâches de raisonnement et de résolution de problèmes et mesurent les performances (temps de résolution et pourcentages d'erreurs) des participants. Les effets de plusieurs variables sur les performances sont analysés. Ces variables peuvent faire référence aux caractéristiques des problèmes ou des situations. Les participants peuvent résoudre des problèmes généraux ou spécifiques, abstraits ou concrets. Les problèmes généraux (Tour de Hanoï, Tour de Londres,

Test du tri de cartes de Wisconsin, Problème des 9 points, Jeu d'échec) sont censés rassembler les caractéristiques communes à de nombreux problèmes, rencontrés aussi bien dans des situations de vie quotidienne (comment préparer un repas ?) que dans des situations académiques formelles (comment résoudre un problème de mathématiques ?) ou professionnelles (comment concevoir un pont au-dessus d'une rivière ?). Les problèmes spécifiques sont supposés mobiliser des compétences cognitives générales (capacités mnésiques, capacités d'encodage, de faire des analogies…), mais aussi des connaissances spécifiques à un domaine (problèmes de mathématiques, de physique, réparation d'une voiture). Les effets des caractéristiques des problèmes sur les performances des participants sont interprétés en termes de mécanismes cognitifs. Les recherches conduites en psychologie cognitive du raisonnement et de la résolution de problèmes depuis ces vingt dernières années ont mis en évidence l'influence majeure de deux types de variables sur les performances des participants. Il s'agit de la structure des problèmes et des stratégies utilisées par les participants.

EFFETS DE LA STRUCTURE DES PROBLÈMES

La structure d'un problème fait référence aux éléments de base de ce problème, ainsi qu'aux relations entre ces éléments. Chaque problème, qu'il s'agisse d'un problème de raisonnement inductif ou déductif, d'un problème général ou spécifique à un domaine, se caractérise par une structure. Par exemple, en raisonnement conditionnel, on distingue les énoncés selon la règle logique qu'ils contiennent. Ainsi, un énoncé modus ponens (« si je travaille beaucoup, je réussis ; je travaille beaucoup ; donc… ») est différent d'un énoncé modus tollens (« si je travaille beaucoup, je réussis ; je ne réussis pas »). Les données de la psychologie cognitive montrent que les participants réussissent nettement mieux les premiers que les derniers [2].

Deux problèmes peuvent aussi différer par leur contenu alors que leur structure formelle est strictement la même. Par exemple, dans la tâche de sélection de cartes de Wason [3], on donne quatre cartes à un participant. Une lettre est inscrite sur un côté de chaque carte et un chiffre sur l'autre. Les participants doivent indiquer quelle(s) carte(s) retourner pour savoir si la règle suivante est vraie : « *Si une carte comporte une voyelle sur une face, alors elle a un chiffre pair sur l'autre face.* » Les quatre cartes que voient les participants présentent par exemple les lettres E et K et les chiffres 4 et 7. Seuls 4 % des individus sont capables de donner la bonne réponse (c'est-à-dire retourner une voyelle et un chiffre impair). En revanche, lorsque les participants doivent tester la règle suivante : « *Si une personne boit une bière, alors elle doit avoir au moins 20 ans* » et ont quatre cartes, chacune portant les éléments « bière », « coca », « 16 ans » et « 22 ans », 74 % d'entre eux réussissent le problème [4].

L'effet de la structure des problèmes est également observé dans des domaines spécifiques. Par exemple, en arithmétique [5, 6], de nombreux travaux ont montré que les participants mettent moins de temps à récupérer en mémoire la réponse correcte à un problème dont les opérandes sont petits (exemple : 3×4) qu'à un problème dont les opérandes sont grands (exemple : 8×7). Les participants vont plus vite pour résoudre des additions à deux chiffres sans retenue (exemple : 46 + 53) que des additions similaires avec retenue (exemple : 63 + 39). L'effet de la structure des problèmes a été répliqué dans des domaines aussi spécifiques que la géométrie, la physique, le raisonnement et l'orientation spatiale ou bien encore les jeux d'échecs ou de bridge.

Pour les psychologues cognitivistes, la question est alors de savoir pourquoi des problèmes de structure différente entraînent des performances différentes. Deux hypothèses non exclusives ont été testées. Selon la première, les participants résolvent chaque type de problèmes avec des stratégies différentes, et chaque stratégie produit des performances différentes. Selon la seconde, les participants utilisent les mêmes stratégies pour résoudre chaque type de problème, mais exécutent les stratégies avec

différents niveaux d'efficacité. Pour tester ces deux hypothèses, les chercheurs ont dû mettre au point des techniques permettant d'observer directement, chaque fois que possible, les stratégies utilisées par les participants sur chaque problème et ne plus se cantonner à l'analyse globale des performances. Ainsi, par exemple, en arithmétique, l'observation directe des stratégies est aisée et non ambiguë. Lorsque les participants résolvent un problème comme 8 + 4 en comptant 8 + 2 + 2 sur leurs doigts versus en récupérant la solution directement en mémoire, la différence entre stratégie de récupération et stratégie de comptage est évidente. Ce type d'observations a permis de tester le rôle des variations stratégiques sur les performances des participants.

VARIATIONS STRATÉGIQUES

Lemaire et Siegler [7] ont proposé un cadre conceptuel faisant la distinction entre quatre dimensions stratégiques. Ainsi, selon ce cadre, dans toute tâche cognitive, il importe de déterminer le répertoire stratégique (quelles stratégies peuvent être et sont utilisées ?), l'exécution stratégique (comment sont exécutées les stratégies, ou avec quels niveaux de vitesse et de précision ?), la distribution stratégique (avec quelles fréquences les stratégies disponibles sont-elles utilisées ?) et la sélection stratégique (comment sont choisies les stratégies pour résoudre chaque problème ?). Les variations stratégiques ont été largement étudiées dans la résolution de problèmes spécifiques à certains domaines, comme le domaine du calcul mental. Ainsi, par exemple, pour trouver la solution à un problème arithmétique aussi simple que 4x6, les participants utilisent la récupération directe de la réponse correcte en mémoire (24), additionnent le premier opérande le nombre de fois indiqué par le second (4 + 4 + 4 + 4 + 4 + 4) ou l'inverse (6 + 6 + 6 + 6) ou encore procèdent à différentes formes de décomposition (exemple : 12 + 12 ou $2 \times 6 \times 2$). Chacune de ces stratégies aboutit à des performances différentes, la récupération étant la plus rapide, l'addition du plus petit opérande autant de fois qu'indiqué par le plus grand étant la plus longue. Les participants ont tendance à utiliser la taille des opérandes pour sélectionner, sur chaque problème, une stratégie et ont tendance à choisir la stratégie qui leur permettra d'aller le plus vite et/ou de faire le moins d'erreurs [8].

L'importance du rôle des variations stratégiques sur les performances a été établie dans de nombreux domaines de la cognition, depuis les activités cognitives de bas niveau (comme la reconnaissance des formes) jusqu'aux activités de haut niveau (comme le raisonnement). Cette variabilité stratégique est une des caractéristiques fondamentales de la cognition humaine que les travaux sur le vieillissement cognitif commencent à prendre en compte.

EFFETS DU VIEILLISSEMENT SUR LE RAISONNEMENT ET LA RÉSOLUTION DE PROBLÈMES

ÉVOLUTION DES PERFORMANCES AVEC L'ÂGE

Depuis très longtemps, dans les tâches de raisonnement et de résolution de problèmes, les performances des personnes âgées sont connues pour être inférieures à celles des personnes jeunes. Cela est logique dans la mesure où ces tâches mobilisent des habiletés cognitives intégrées comprenant des processus élémentaires connus pour se dégrader avec l'âge. Toutefois, le résultat important émergeant des travaux les plus récents concerne l'impact hétérogène du vieillissement. En effet, dans certaines conditions, les participants âgés ont des performances comparables à celles des jeunes, alors que, dans d'autres, elles sont nettement inférieures.

Prenons un premier exemple dans le domaine du raisonnement déductif. En 1992, Salthouse [9] a testé des participants âgés de 20 à 75 ans. Dans cette tâche, les participants voyaient des prémisses et une question. Ils devaient dire si la réponse à la question était « oui » ou « non ». Le nombre de prémisses était manipulé afin de déterminer si les performances des participants jeunes et âgés étaient comparables sur des problèmes faciles (à une ou deux prémisses) et sur des problèmes difficiles (à trois prémisses). Voici un exemple de problème à une prémisse (« *C et D vont dans le même sens. Si C augmente, est-ce que D diminue* ? »), à deux prémisses (« *H et I vont dans le même sens ; G et H vont dans un sens opposé. Si G augmente, est-ce que I diminue* ? ») et à trois prémisses (« *W et X vont en sens opposé. V et W vont dans le même sens. X et Y vont en sens opposé. Si V augmente, est-ce que Y augmente aussi* ? »). Il est aisé de comprendre que plus le nombre de prémisses augmente plus le problème est difficile, même pour des sujets jeunes. Le maintien actif en mémoire de travail de toutes les prémisses et leur mise en relation pour répondre à la question cible sont les deux processus clés. Les résultats relatifs aux différences entre les jeunes et les âgés sont très clairs (figure 5.1). Ils montrent que, sur les problèmes faciles à une ou deux prémisses, il n'y a pas de différence entre les jeunes et les âgés. En revanche, sur les problèmes difficiles à trois prémisses, les personnes âgées ont de moins bonnes performances que les personnes jeunes. Les chercheurs ont pu tirer deux conclusions importantes de ces données. D'abord, le fait que les âgés réussissent la tâche de raisonnement déductif sur des problèmes comportant peu de prémisses suggère que le raisonnement déductif ne se détériore pas avec l'âge. S'il se détériorait au point que les personnes âgées ne soient plus capables de faire une inférence déductive, elles ne pourraient réussir la tâche. Ensuite, le fait que le vieillissement pénalise les performances des personnes âgées sur les problèmes où le nombre de prémisses à traiter devient important suggère que leur difficulté résulte de leurs capacités amoindries en mémoire de travail. En effet, les plus faibles capacités de mémoire de travail des personnes âgées les conduisent à moins bien encoder et retenir les prémisses et à avoir plus de difficultés à inférer les diverses conséquences de ces prémisses. En d'autres termes, la trace des prémisses en mémoire de travail est plus faible chez les personnes âgées, dès que le nombre de prémisses à prendre en compte excède les capacités de la mémoire de travail. Ces traces plus faibles rendent plus difficiles les inférences à partir de ces prémisses.

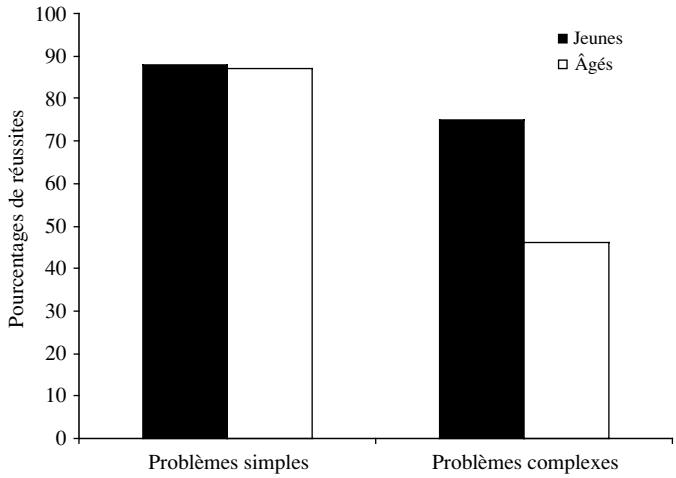

FIG. 5.1 — *Performances des personnes jeunes et âgées dans une tâche de raisonnement déductif portant sur des items simples ou complexes (d'après [9]).*

Prenons un deuxième exemple dans le domaine de la résolution de problèmes. Dans une étude où Lemaire et Lecacheur [10, 11] ont demandé à des participants jeunes et âgés de convertir en euros des montants exprimés en francs, les personnes âgées effectuaient ces conversions aussi vite que les personnes jeunes lorsque les montants étaient inférieurs à 200 francs et plus lentement lorsque les montants étaient supérieurs à 200 francs.

De manière générale, en résolution de problèmes et en raisonnement, nous retrouvons le même pattern général de résultats que dans les autres domaines cognitifs [12]. Ce pattern, appelé dans la littérature interaction Âge × Complexité, fait apparaître une variation des différences jeunes-âgés en fonction de la complexité du problème à résoudre. Ainsi, ces différences sont faibles, voire inexistantes lorsque les individus résolvent des items faciles et plus importantes lorsqu'ils résolvent des items difficiles. Cela s'explique en partie par la surcharge cognitive en mémoire de travail que représente le traitement d'un item plus difficile. Cette surcharge pénalise davantage les personnes âgées car elles disposent de moins de ressources cognitives. Notons toutefois qu'il peut exister des exceptions à cette interaction. L'existence d'une telle interaction est importante car elle montre que les personnes âgées peuvent compenser leurs déclins cognitifs, y compris lorsqu'elles doivent accomplir des tâches cognitives plus difficiles.

5

Une illustration intéressante a été rapportée par Geary et Lin [13] dans leur étude sur le calcul mental. Les auteurs ont comparé le temps mis par des participants jeunes et âgés pour résoudre des soustractions de deux nombres avec (34 – 7) ou sans (58 – 4) retenue. Ils ont observé que, pour les soustractions avec retenue, les jeunes et les âgés obtenaient des performances comparables, tandis que les âgés étaient nettement plus longs que les jeunes pour résoudre des soustractions sans retenue (figure 5.2).

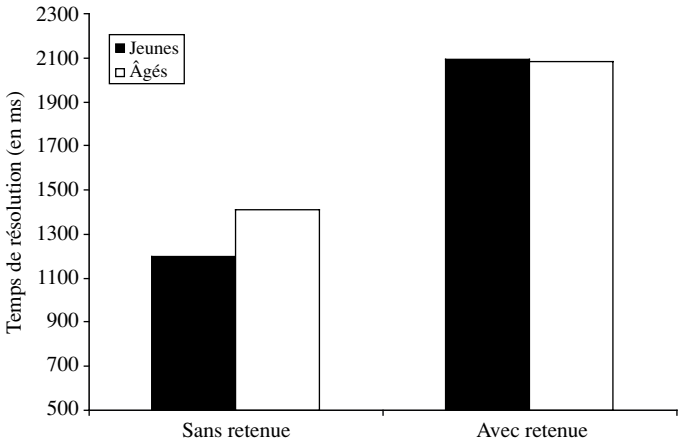

FIG. 5.2 — *Temps de résolution de soustractions avec et sans retenue par des participants jeunes et âgés (d'après [13]).*

En conclusion, ces exemples montrent que la diminution des performances cognitives avec l'âge ne s'observe pas systématiquement, y compris dans un même domaine cognitif. C'est pourquoi, pour bien évaluer les effets du vieillissement sur la cognition humaine, quelle que soit l'activité cognitive étudiée, il importe de comparer les performances des personnes jeunes et âgées sur différents types d'items.

ÉVOLUTION DES VARIATIONS STRATÉGIQUES AVEC L'ÂGE

La question des différences de performances cognitives liées à l'âge se pose dans les mêmes termes que celle, mentionnée plus haut, relative aux différences de performances liées aux conditions expérimentales. En lien avec le modèle des variations stratégiques proposé par Lemaire et Siegler [7], elle se pose dans les termes suivants. Pour toute tâche cognitive, les sujets jeunes et âgés :

– utilisent-ils les mêmes stratégies et, si oui, les utilisent-ils dans les mêmes proportions ?

– exécutent-ils les stratégies disponibles avec des niveaux comparables d'efficacité ?

– sélectionnent-ils les stratégies disponibles sur chaque item à partir des mêmes bases ?

En d'autres termes, il s'agit de déterminer si les variations stratégiques médiatisent les effets du vieillissement sur la cognition humaine. Cela signifie que les chercheurs essaient de savoir si les personnes âgées obtiennent de moins bonnes performances cognitives parce qu'elles utilisent des stratégies différentes pour accomplir les tâches étudiées, parce qu'elles utilisent les mêmes stratégies mais avec des fréquences différentes, parce qu'elles exécutent les stratégies moins efficacement et/ou parce qu'elles ne sélectionnent pas les bonnes stratégies sur chaque item. Répondre à ces questions relatives aux effets du vieillissement sur les variations stratégiques permet d'atteindre deux buts. D'abord, cela permet de mieux comprendre les effets du vieillissement sur les performances cognitives, au-delà du simple fait de dire « les personnes âgées ont des scores moins bons que les personnes jeunes ». Ensuite, cela permet de répondre à la question plus générale de l'évolution des modes de pensée avec l'âge. Une différence de stratégies entre les jeunes et les âgés permet non seulement de localiser plus précisément les effets du vieillissement mais aussi de découvrir qu'au cours de la vie adulte, comme chez l'enfant, les modes de pensée évoluent avec l'âge. Enfin, étudier les variations stratégiques au cours du vieillissement permet de mieux comprendre non seulement les aspects affectés versus épargnés par l'âge dans la cognition humaine, mais aussi les mécanismes de compensation susceptibles d'être mis en œuvre pour contrecarrer les effets délétères du vieillissement.

Les données issues des recherches sur le vieillissement et la résolution de problèmes arithmétiques illustrent les résultats relatifs aux effets du vieillissement sur les variations stratégiques.

Existe-t-il une différence de répertoire stratégique liée à l'âge ?

La réponse est oui et non. Oui, car les participants âgés apparaissent utiliser un répertoire stratégique plus restreint que les participants jeunes. Et non, car les stratégies utilisées par les deux groupes de participants sont les mêmes. Cela est illustré dans une étude récente conduite par Lemaire et Arnaud [5]. Dans cette étude, les auteurs ont cherché à déterminer les stratégies utilisées par des participants jeunes et âgés dans une tâche d'additions de deux nombres à deux chiffres (49 + 56). Ils ont découvert que les participants jeunes et âgés utilisaient les mêmes neuf stratégies (tableau 5.1). Par ailleurs, lorsqu'ils ont comptabilisé le nombre de stratégies que chaque participant utilisait, ils ont observé qu'en moyenne, un individu âgé utilisait trois stratégies tandis qu'un individu jeune en utilisait sept. L'utilisation d'un nombre plus restreint de stratégies par les seniors n'a pas été souvent étudiée en raisonnement et résolution de problèmes (ni dans d'autres domaines cognitifs). Il serait donc important de l'étudier dans ces domaines afin de déterminer s'il s'agit d'une particularité de cette étude ou s'il s'agit d'une tendance générale. S'il s'avère qu'en effet, les adultes âgés ont tendance à utiliser moins de stratégies que les jeunes, toutes choses égales par ailleurs, cela pour-

rait se justifier par le fait que choisir entre sept stratégies, pour reprendre notre exemple, est cognitivement plus coûteux que choisir entre trois stratégies. Cela permettrait aux personnes âgées de s'ajuster à la quantité de ressources cognitives dont ils disposent.

TABLEAU 5.1 — Liste des stratégies (et exemple) utilisées par les adultes jeunes et âgés pour résoudre des additions de deux nombres à deux chiffres (d'après [5]).

Stratégies	*Exemple (12 + 46)*
Arrondi inférieur du 1er opérande	(10 + 46) + 2
Arrondi inférieur du 2nd opérande	(12 + 40) + 6
Arrondi inférieur des deux opérandes	(10 + 40) + (2 + 6)
Récupération par colonne	(2 + 6) + (10 + 40)
Arrondi supérieur du 1er opérande	(20 + 46) - 8
Arrondi supérieur du 2nd opérande	(12 + 50) - 4
Arrondi supérieur des deux opérandes	(20 + 50) - 8 - 4
Emprunt d'unités	18 + 40
Récupération directe en mémoire	58

Existe-t-il une différence de distribution stratégique liée à l'âge ?

Pour répondre à cette question, il faut étudier des situations où le répertoire et le nombre de stratégies sont comparables chez les participants jeunes et âgés. Une autre possibilité est de contrôler ces facteurs en demandant aux participants jeunes et âgés de n'utiliser qu'un ensemble restreint de stratégies (2 ou 3) et d'examiner les pourcentages d'utilisation de chaque stratégie. Dans les deux cas, il apparaît que les deux groupes d'âge diffèrent, pour certaines tâches, quant à la distribution stratégique. Ainsi, par exemple, dans leur étude sur les conversions francs-euros, Lemaire et Lecacheur [10] ont observé que les participants jeunes utilisaient la stratégie « ajouter la moitié » (150 FF = 150 + 75 = 225 ; 225/10 = 22,5 euros) pour résoudre 63 % des problèmes (contre 51 % chez les âgés).

L'effet de l'âge sur la distribution stratégique a été observé dans de nombreuses tâches de résolution de problèmes arithmétiques. Il a été également obtenu dans des tâches de raisonnement inductif. Ainsi, par exemple, Hartley et Anderson [14] ont demandé à des participants jeunes et âgés de trouver la case à laquelle pensait l'expérimentateur parmi plusieurs cases formant une grille de 8×8 cases. Pour cela, les participants devaient poser des questions auxquelles il était possible de répondre par « oui » ou « non ». Les participants ont été testés dans différentes conditions (exemple : avec ou sans pression temporelle). Quelle que soit la condition, il est apparu que les participants jeunes utilisaient plus fréquemment que les participants âgés la stratégie dite optimale (qui consiste à poser des questions maximisant l'information obtenue, comme « la case se trouve-t-elle dans la moitié supérieure de la grille ? »).

Quel que soit le domaine, en étudiant en détail les stratégies que les participants utilisent sur chaque item, il est possible de comprendre que, même si globalement, les âgés utilisent le même répertoire stratégique que les jeunes pour accomplir une tâche cognitive, les deux groupes diffèrent sur la fréquence d'utilisation de chaque stratégie. Ne pas utiliser les stratégies disponibles dans des proportions comparables revient à accomplir la tâche de manière différente et, ainsi, à découvrir, que le mode de traitement de l'information évolue au cours du vieillissement. Cela illustre donc l'intérêt de relever pour chaque item la stratégie utilisée et ne pas se contenter de faire des moyennes sur l'ensemble de l'épreuve.

Existe-t-il une différence d'exécution stratégique liée à l'âge ?

Là encore, les données sont très claires. Les participants âgés exécutent moins efficacement les stratégies que les participants jeunes. Cela est observé dans des protocoles expérimentaux où toutes les autres dimensions stratégiques sont contrôlées afin que les deux groupes utilisent les mêmes stratégies, dans des proportions identiques et sur les mêmes problèmes. Ainsi, par exemple, dans leur étude sur les conversions euros-francs, Lemaire et Lecacheur [10] ont comparé l'exécution de deux stratégies : division par 3 (diviser le montant en euros par 3 puis le multiplier par 2 puis par 10 comme 120 euros = 40 × 2 × 10 = 800 francs) et multiplication par 6 (multiplier le montant par 6 puis ajouter 10 %, comme 120 × 6 = 720 + 10 % = 792 francs). Les données ont montré que les participants âgés allaient aussi vite que les jeunes avec la stratégie division par 3 (les deux groupes convertissaient en 13 secondes), mais plus lentement avec la stratégie multiplication par 6 (les jeunes mettaient 13,8 secondes et les âgés 15,5 secondes). Ce résultat est intéressant car il aide à comprendre comment, pour un même domaine cognitif, parfois les participants jeunes et âgés obtiennent les mêmes performances alors que, d'autres fois, les jeunes obtiennent de meilleures performances. Si les auteurs n'avaient pas pris en compte les stratégies utilisées et fait la moyenne sur tous les items, comme dans de nombreuses études en vieillissement cognitif, ils auraient observé que les âgés obtenaient de moins bonnes performances dans des tâches de conversion inter-monnaies. En prenant en compte les stratégies, nous pouvons mieux différencier, pour une même activité cognitive, les aspects affectés et les aspects épargnés par le vieillissement.

Existe-t-il une différence de sélection stratégique liée à l'âge ?

Même si toutes les autres dimensions stratégiques ne différaient pas en fonction de l'âge, il serait encore possible que les deux groupes aient des performances différentes. Cela pourrait survenir si les jeunes et les âgés se distinguaient sur la manière dont ils choisissent, sur chaque problème, une stratégie. En effet, même si les deux groupes utilisent les mêmes stratégies, dans des proportions identiques et les exécutent avec le même niveau d'efficacité, il est théoriquement possible que les âgés ne sélectionnent pas les différentes stratégies sur les mêmes types de problèmes que les jeunes. Il est aussi possible que les âgés ne parviennent pas à sélectionner pour un problème donné la meilleure stratégie (celle qui permet d'obtenir la meilleure performance). En fait, les données ont montré qu'il ne s'agit pas là que d'une possibilité théorique.

Lemaire, Arnaud et Lecacheur [15] ont donné à des participants jeunes et âgés une tâche d'estimation calculatoire. Dans cette tâche, les participants voyaient des multiplications de deux nombres à deux chiffres (exemple : 47 × 92) et devaient, pour chaque problème, choisir la stratégie d'arrondi qui leur permettrait de se rapprocher le plus possible de la réponse correcte. Ils pouvaient choisir entre la stratégie d'arrondi inférieur (arrondir les deux opérandes à la dizaine inférieure ; 40 × 90) et la stratégie d'arrondi supérieur (arrondir les deux opérandes à la dizaine supérieure ; 50 × 100). Lemaire et al. [15] ont observé que les participants jeunes choisissaient plus fréquemment la meilleure stratégie que les âgés (exemple : choisir l'arrondi inférieur sur un problème comme 41 × 52 et l'arrondi supérieur sur un problème comme 47 × 38). De la même manière, Duverne et Lemaire [16] ont demandé à des participants de vérifier des inégalités arithmétiques simples (comme 8 + 4 < 13, vrai ou faux ?). Certaines des inégalités avaient une somme proche de la réponse correcte (8 + 4 < 13), d'autres une somme éloignée (8 + 4 < 19). Les inégalités éloignées peuvent être aisément rejetées sans calculer la réponse exacte (par stratégie de calcul approximatif), les inégalités éloignées devant être rejetées en utilisant la stratégie de calcul exact. La stratégie de calcul approximatif est plus rapide que la stratégie de calcul exact. Duverne et Lemaire [16] ont observé que les participants jeunes allaient plus vite pour rejeter les inégalités éloi-

gnées que les inégalités proches, car ils utilisaient la stratégie de calcul approximatif sur les premières et la stratégie de calcul exact sur les secondes. En revanche, les participants âgés, qui avaient tendance à ne pas sélectionner systématiquement la stratégie la plus rapide sur chaque problème, ont mis autant de temps pour résoudre les deux types d'inégalités, tout en étant globalement plus lents que les participants jeunes.

Notons que, même si ces données suggèrent que les mécanismes de sélection stratégique se dégradent avec l'âge, d'autres données suggèrent qu'ils ne se détériorent pas complètement [17-20], voire même que, dans certaines tâches ou certains domaines, les mécanismes de sélection stratégique restent intacts au cours du vieillissement normal comme pathologique [21-22]. Par exemple, lorsque Lemaire et al. ont comparé le meilleur prédicteur des choix stratégiques dans une tâche de résolution de soustraction, ils ont observé que pour des participants jeunes, âgés contrôles et patients débutant de la maladie d'Alzheimer, la même variable (taille du premier opérande) prédisait la sélection des stratégies et expliquait entre 70 % et 80 % de la variance dans les groupes. En général, les participants âgés tendent à optimiser leur sélection stratégique (choisir la meilleure stratégie sur un problème tout en minimisant les ressources cognitives requises), même s'ils y parviennent moins bien que les jeunes. Dans certains domaines, cette optimisation reste efficace chez les personnes âgées (démentes ou pas) ; dans d'autres, elle diminue. Les effets du vieillissement sur la sélection stratégique n'ont jamais été testés dans des tâches de raisonnement. Il est toutefois fort à parier que les mêmes tendances pourraient être observées, même si elles sont certainement modulées par les types de tâches et de raisonnements testés.

DIFFÉRENCES INDIVIDUELLES AU COURS DU VIEILLISSEMENT

Une question importante relative au vieillissement cognitif concerne les différences individuelles, que ces différences soient intra-individuelles (différences de fonctionnement d'un même individu dans différents domaines et/ou situations) ou interindividuelles (concernant des individus différents). Les différences individuelles au cours du vieillissement ont été observées à de nombreuses reprises soit dans des tâches cognitives globales comme le MMSE, la WAIS ou le test des matrices, soit dans différents domaines cognitifs spécifiques, comme la mémoire épisodique, l'attention, ou encore la lecture [présentation systématique in 12]. Existe-t-il en raisonnement et en résolution de problèmes des différences de vieillissement entre les individus et, si oui, qu'est-ce qui caractérise les individus qui connaissent un vieillissement réussi et ceux dont les performances sont plus négativement affectés par l'âge ?

Les données disponibles sur différences individuelles et vieillissement en raisonnement et résolution de problèmes montrent que la réponse est positive. Au-delà des différences de vieillissement d'un individu à l'autre, les personnes âgées diffèrent entre elles, et par rapport aux jeunes, à chacun des niveaux de variations stratégiques présentés plus haut. Au niveau du répertoire stratégique, certaines personnes utilisent plus de stratégies que d'autres dans une tâche. Concernant la distribution stratégique, certaines personnes recourent aux différentes stratégies disponibles dans des proportions équivalentes tandis que d'autres auront certaines préférences stratégiques (préférences qui varient d'un individu à l'autre). Quant à l'exécution stratégique, certaines personnes âgées mettent en œuvre certaines stratégies plus efficacement que d'autres, l'inverse étant observé pour d'autres personnes âgées. Enfin, au niveau de la sélection stratégique, certaines personnes âgées seront aussi capables que les jeunes de sélectionner la meilleure stratégie sur chaque problème, d'autres complètement incapables, et d'autres encore moyennement capables. Les données illustratives peuvent, là encore, être prises dans le domaine de la résolution de problèmes arithmétiques.

Duverne et Lemaire [23] ont demandé à des participants jeunes et âgés de vérifier des inégalités arithmétiques (exemple : 7 + 6 < 15, vrai ou faux ?). Les participants étaient soit forts en calcul mental, soit moyens. Par ailleurs, ils étaient testés dans deux conditions expérimentales. Dans la première, ils accomplissaient la tâche de vérification uniquement. Dans la seconde, en plus de cette tâche, ils avaient une tâche secondaire. Cette tâche consistait à entendre soit un son aigu, soit un son grave, présenté aléatoirement. Le participant devait indiquer si le son entendu était grave ou aigu, tout en vérifiant les inégalités arithmétiques. Les données ont montré que la perturbation liée à la tâche secondaire était moins importante chez les âgés forts en calcul mental que chez les âgés moyens. Tout se passe comme si le fait d'avoir développé une expertise en calcul mental avait aidé ces participants forts à contrecarrer les effets délétères de l'âge. Par ailleurs, les données ont montré que les participants âgés forts en calcul mental étaient mieux à même de sélectionner la stratégie la plus efficace sur chaque problème que les participants âgés moyens, bien que les choix stratégiques étaient moins optimaux chez les deux groupes d'âgés que chez les jeunes. Ces données montrent que l'expertise peut entraîner les participants âgés à mobiliser des mécanismes de compensation les aidant à contrecarrer tout ou partie des effets néfastes du vieillissement sur la cognition.

Des différences individuelles analogues au cours du vieillissement ont été retrouvées par Salthouse et al. dans différentes tâches de raisonnement. Par exemple, en 1993, Salthouse [24] a montré que le degré de ralentissement de la vitesse de traitement modulait les performances obtenues au test des matrices de Raven. En effet, les personnes âgées peu ralenties obtenaient de meilleures performances à ce test que les personnes âgées plus ralenties [voir 25-28 pour des données équivalentes en raisonnement analogique, en raisonnement causal, en raisonnement spatial et en raisonnement déductif].

Bien que les recherches étudiant systématiquement le rôle modérateur des différentes caractéristiques individuelles sur les effets du vieillissement cognitif ont été moins nombreuses dans les domaines du raisonnement et de la résolution de problèmes que dans d'autres domaines cognitifs comme la mémoire par exemple, les mêmes caractéristiques individuelles devraient être déterminantes. Ainsi, les recherches futures pourraient préciser l'effet des facteurs comme les traits de personnalité (exemple : personnalité rigide/flexible), les activités cognitives et sociales intenses/modérées, les styles de vie ou le niveau d'éducation et la profession. Ces recherches pourraient également aider à déterminer si ces différentes caractéristiques des individus sont corrélées avec leurs manières d'appréhender les tâches de raisonnement et de résolution de problèmes. Empiriquement, la question revient à se demander si le vieillissement différentiel d'individus présentant des caractéristiques individuelles différentes s'expliquerait en partie par les variations stratégiques : ces individus différeraient d'abord par le type de stratégies qu'ils utilisent dans une tâche cognitive, par les pourcentages relatifs d'utilisation des stratégies, par leur manière d'exécuter les différentes stratégies disponibles et/ou par la manière dont ils sélectionnent les stratégies pour résoudre chaque problème.

CONCLUSION

En raisonnement, comme en résolution de problèmes, les études conduites à partir des effets expérimentaux observés en psychologie cognitive ont permis d'observer que :

– les performances tendent à décliner avec l'âge ;

– le déclin cognitif n'est pas homogène, avec un déclin des performances plus important, voire un maintien, dans certaines tâches/domaines ;

– le déclin, mais aussi le maintien, des performances sont médiatisés par des variations stratégiques.

Les participants jeunes et âgés ne se distinguent pas uniquement par des différences de performances. Ils varient aussi au niveau du type et du nombre de stratégies utilisées pour accomplir une tâche cognitive, de la fréquence avec laquelle les stratégies disponibles sont utilisées, de l'efficacité avec laquelle les stratégies sont mises en œuvre et de la capacité à sélectionner la meilleure stratégie sur chaque problème.

Ces conclusions ont pu être tirées d'études prenant en compte les variations stratégiques. Ces études permettent de mieux comprendre les effets du vieillissement sur le raisonnement et la résolution de problèmes (et vraisemblablement dans les autres domaines cognitifs) pour plusieurs raisons. D'abord, elles aident à aller au-delà d'une simple constatation que les personnes âgées ont de moins bonnes performances que les jeunes. Elles mettent à jour les conditions dans lesquelles les personnes âgées obtiennent des performances aussi bonnes que les jeunes. Elles permettent d'expliquer, quand elles existent, des différences liées à l'âge par les mécanismes mis en œuvre (une stratégie étant la suite des mécanismes mobilisés). Par ailleurs, en observant comment les individus jeunes et âgés accomplissent les tâches de raisonnement et de résolution de problèmes, il est possible de caractériser les modes de pensée associés à chaque tranche d'âge et de mieux décrire le développement de ces modes de pensée au cours de la vie adulte. En examinant comment des facteurs comme les caractéristiques des problèmes, des tâches et des situations affectent les variations stratégiques au cours du vieillissement, les psychologues sont mieux à même de comprendre les interactions entre l'âge et ces différentes caractéristiques souvent observées dans la littérature. De manière toute aussi intéressante, cette perspective stratégique devrait également apporter un éclairage nouveau sur les différences individuelles au cours du vieillissement.

RÉFÉRENCES

[1] Lemaire P. *Le vieillissement cognitif*. PUF, Paris, 1999.

[2] Evans JS. Toward a statistical theory of reasoning. *Q J Exp Psychol* 1977 ; *29* : 621-35.

[3] Wason PC. On the failure to eliminate hypotheses in a conceptual task. *Q J Exp Psychol* 1960 ; *12* (3) : 129-40.

[4] Griggs RA, Cox JR. The elusive thematic-materials effect in Wason's selection task. *Br J Psychol* 1982 ; *73* : 407-20.

[5] Lemaire P, Arnaud L. Young and older adults' strategies in complex arithmetic. *Am J Psychol*. 2008 ; *121* (1) : 1-16.

[6] Zbrodoff NJ, Logan GD. What Everyone Finds. The Problem-Size Effect. *In* Campbell JID (ed.), *Handbook of Mathematical cognition*. Taylor and Francis, New York, 2005.

[7] Lemaire P, Siegler RS. Four aspects of strategic change : Contributions to children's learning of multiplication. *J Exp Psychol Gen* 1995 ; *124* (1) : 83-97.

[8] LeFevre J, Bisanz J, Daley KE et al. Multiple routes to solution of single-digit multiplication problems. *J Exp Psychol Gen* 1996 ; *125* : 284-306.

[9] Saltouse TA. Working-memory mediation of adult age differences in integrative reasoning. *Mem Cognit* 1992 ; *20* (4) : 413-23.

[10] Lemaire P, Lecacheur M. Older and younger adults' strategy use and execution in currency conversion tasks : Insights from French Franc to Euro and Euro to French Franc conversions. *J Exp Psychol Appl* 2001 ; *3* : 195-206.

[11] Lemaire P. The impact of the euro changeover on between-currency conversions. *Journal of Consumer Policy* 2007 ; *30* (4), 383-91.

[12] Lemaire P, Bherer L. *Psychologie du vieillissement. Une approche cognitive*. De Boeck Université, Bruxelles, 2005.
[13] Geary DC, Lin J. Numerical cognition : Age-related differences in the speed of executing biologically and biologically secondary processes. *Exp Aging Res* 1998 ; *24* : 101-38.
[14] Hartley AA, Anderson JW. Task complexity and problem-solving performances in younger and older adults. *J Gerontol* 1983 ; *38* : 72-7.
[15] Lemaire P, Arnaud L, Lecacheur M. Adults' age-related differences in adaptativity of strategy choices : Evidence from computational estimation. *Psychol Aging* 2004 ; *19* : 467-81.
[16] Duverne S, Lemaire P. Age-related differences in arithmetic problem-verification strategies. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2004 ; *59* : 135-42.
[17] Arnaud L, Lemaire P, Allen P, Michel BF. Strategic aspects of young, healthy older adults', and Alzheimer patients' arithmetic performance. *Cortex* (à paraître).
[18] Duverne S, Lemaire P, Vandierendonck A. Do working-memory executive components mediate the effects of age on strategy selection or on strategy execution ? *Psychol Res*. 2008 ; *72* (1) : 27-38.
[19] Green HJ, Lemaire P, Dufau S. Eye movement correlates of younger and older adults' strategies for complex addition. *Acta Psychol* 2007 ; *125* (3) : 257-78.
[20] Siegler RS, Lemaire P. Older and younger adults' strategy choices in multiplication : Testing predictions of ASCM using the choice/no-choice method. *J Exp Psychol Gen* 1997 ; *126* : 71-92.
[21] Allen PA, Bucur B, Lemaire P et al. Influence of probable Alzheimer's disease on multiplication production and verification. *Aging Neuropsychol Cogn* 2005 ; *12* : 1-31.
[22] Duverne S, Lemaire P, Michel BF. Alzheimer's disease disrupts arithmetic fact retrieval processes but not arithmetic strategy selection. *Brain Cogn* 2003 ; *52* : 302-18.
[23] Duverne S, Lemaire P. Arithmetic split effects reflect strategy selection : An adult age comparative study in addition comparison and verification tasks. *Can J Exp Psychol* 2005 ; 59 (4) : 262-78.
[24] Salthouse TA. Influence of working memory on adult age differences in matrix reasoning. *Br J Psychol* 1993 ; *84* : 171-99.
[25] Salthouse TA. The role of representations in age differences in analogical reasoning. *Psychol Aging* 1987 ; *2* (4) : 357-62.
[26] Salthouse TA. Attempted decomposition of age-related influences on two tests of reasoning. *Psychol Aging* 2001 ; *16* : 251-63.
[27] Salthouse TA, Prill KA. Inferences about age impairments in inferential reasoning. *Psychol Aging* 1987 ; *2* : 43-51.
[28] Salthouse TA, Mitchell DR, Skovronek E, Babcock RL. (1989). Effects of adult age and working memory on reasoning and spatial abilities. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1989 ; *15* (3) : 507-16.

6 | LE LANGAGE

Stéphanie Mathey, Virginie Postal

6

Introduction
Production du langage
Traitement du langage
Conclusion et perspectives

INTRODUCTION

Dans quelle mesure les performances langagières sont-elles modifiées par l'âge ? Quelles sont les caractéristiques des changements observés ? L'objectif de ce chapitre est d'apporter des éléments de réponse expérimentaux et théoriques à ces questions. Nous présenterons quelques études comparant les performances d'adultes jeunes et âgés pour différentes activités langagières et les discuterons au regard des théories issues de la psychologie du langage et du vieillissement [1-4].

LANGAGE ET VIEILLISSEMENT : UN DOMAINE DE RECHERCHE EN PLEINE EXPANSION

Le langage est une fonction cognitive réputée pour être peu sensible au vieillissement, comparé à la mémoire ou à l'attention. Cela explique que, dans l'ensemble, les études sur le langage n'ont pas été privilégiées dans le domaine du vieillissement. L'intérêt pour ce domaine ne cesse cependant de croître. Ainsi, Thornton et Light [4] indiquent qu'une recherche réalisée dans la base bibliographique *PsycINFO* avec les mots clés « *language and aging* » générait seulement 9 citations sur la période 1970-1979, puis 80 citations pour la période 1980-1989, et enfin 270 citations pour la période 1990-1999. Nous avons réalisé une recherche similaire pour la période de 8 ans actuelle 2000-2007 et obtenu 394 citations d'articles, ce qui confirme l'augmentation des études dans ce domaine. Notons cependant que ce domaine est toujours loin d'être central, les mots clés « *memory and aging* » générant 2 093 citations pour cette même dernière période.

Comment expliquer cette augmentation, modeste mais régulière, des études portant sur le langage et le vieillissement ? Une première explication liée aux apports théoriques de ces études peut être avancée. Comme le soulignent Thornton et Light [4], le langage est un domaine complexe, impliquant l'intégration de diverses sources d'informations perceptives et conceptuelles, qui peut fournir un cadre de travail privilégié pour tester à la fois les théories du langage et celles du vieillissement cognitif. Notons aussi qu'il a fallu attendre que les théories de la psycholinguistique et du vieillissement soient aussi suffisamment développées pour permettre cette approche. Les théories étant relativement récentes dans ces deux domaines, leur mise en correspondance apparaît comme particulièrement attrayante à l'heure actuelle. Une seconde explication à l'augmentation des recherches sur le langage et le vieillissement, complémentaire de la précédente, concerne les avancées technologiques dans le domaine de la psycholinguistique. L'utilisation croissante et la meilleure maîtrise des techniques dites *on-line* (comme les temps de réaction ou les mouvements oculaires) ont permis une analyse plus précise des processus en général et une meilleure appréhension des processus automatiques en particulier.

Bien que des études de plus en plus nombreuses indiquent aujourd'hui des modifications des performances langagières selon l'âge, le patron des données n'est pas homogène selon les activités langagières considérées. C'est ce que nous exposerons dans le présent chapitre. L'interprétation des données indiquant une conservation avec l'âge d'effets liés à des manipulations des caractéristiques cognitives de la tâche ou du matériel expérimental est aussi complexe. Deux hypothèses alternatives peuvent être avancées dans ce cas, la préservation ou la compensation des performances cognitives. L'hypothèse de préservation renvoie à l'absence d'atteinte de certains processus avec le vieillissement. L'hypothèse de compensation renvoie à l'annulation d'effets délétères

du vieillissement sur les performances cognitives par les effets positifs de l'expérience sur ces mêmes performances cognitives. Dans le domaine langagier, l'augmentation du niveau de vocabulaire avec l'âge [méta-analyse in 5] doit en particulier être prise en compte afin d'examiner d'éventuels effets de compensation.

DIFFÉRENTES ACTIVITÉS LANGAGIÈRES

Dans les études de psychologie cognitive du langage, on distingue généralement les activités de production des activités de traitement du langage. La production langagière désigne l'ensemble des processus mis en œuvre pour générer du langage, sous une forme orale ou écrite. Le traitement langagier désigne l'ensemble des processus conduisant à la compréhension du langage. La différence majeure entre ces deux grands types d'activités est que le langage constitue la sortie du système langagier dans l'activité de production, tandis qu'il constitue l'entrée sensorielle dans les activités de traitement. Les modèles contemporains font généralement l'hypothèse selon laquelle des représentations et processus de type phonologique et/ou orthographique, ainsi que sémantique, interviennent de façon centrale dans les activités de production et de traitement des mots isolés. Dans les conceptions de type activation-interactive, on admet généralement que les différents types de représentation sont interconnectés et que l'information circule en parallèle (par exemple, pour la production [6], pour le traitement du langage écrit [7]). Des traitements spécifiques complémentaires sont postulés pour rendre compte des activités de traitement et de production de phrases et des textes ou discours [3].

La figure 6.1 propose un cadre théorique de travail permettant de situer les différentes activités langagières et les différents effets expérimentaux présentés dans ce chapitre, tant en ce qui concerne la production langagière que son traitement. Plusieurs niveaux de représentations sont représentés. Les représentations infralexicales orthographiques (les lettres, les graphèmes) et phonologiques (les phonèmes, les syllabes) permettent l'entrée dans le système langagier pour les activités de traitement et la sortie du système dans les activités de production. Ces unités sont connectées aux représentations des mots stockés dans le lexique, qui contient les propriétés orthographiques, phonologiques, sémantiques et syntaxiques des mots. Les connexions inter et intraniveaux transmettent de l'activation excitatrice [6, 7] mais aussi de l'inhibition dans certains modèles [7]. Les mots sont connectés à des unités langagières plus grandes, les phrases, dont les processus centraux sont l'analyse syntaxique et l'attribution de la signification. Les phrases sont généralement intégrées dans des représentations dites de plus haut niveau, les textes (à l'écrit) et le discours (à l'oral).

Dans ce chapitre, nous présenterons des études comparant les performances d'adultes jeunes et âgés pour des activités de production et de traitement langagier. Dans chacune de ces parties, nous distinguerons deux niveaux d'analyse. Le niveau lexical concernera les processus mis en œuvre dans les activités spécifiques aux mots. Le niveau supralexical concernera les processus relatifs aux unités de taille supérieure au mot, ce qui concerne les phrases mais aussi le texte et le discours. Les données expérimentales seront interprétées dans le cadre de modèles spécifiques langagiers, dont certains ont été adaptés au vieillissement [3, 6, 8], ainsi que mises en lien avec des théories générales explicatives du vieillissement cognitif, comme le ralentissement de la vitesse de traitement [9] ou le déficit d'inhibition [10]. Enfin, en conclusion, nous présenterons une synthèse des grandes explications des différences liées à l'âge dans le domaine langagier et exposerons quelques perspectives de recherche concernant des aspects non résolus.

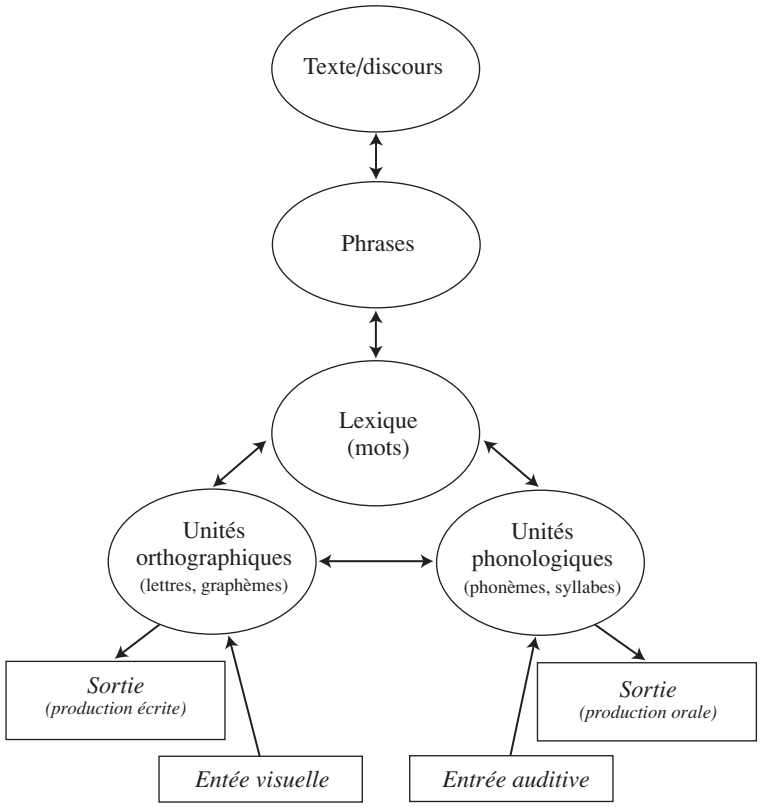

FIG. 6.1 — *Représentation schématique des représentations et processus mis en oeuvre dans la production et le traitement du langage pour les tâches présentées dans ce chapitre.*

PRODUCTION DU LANGAGE

La production verbale commence par un message abstrait et se termine par l'exécution d'un programme moteur [11]. La sortie peut ainsi être articulatoire, dans le cas des tâches de prononciation, ou graphomotrice, dans le cas des tâches d'écriture. Les études portant sur la production langagière tentent d'isoler les différents processus et les différentes représentations mis en œuvre dans l'activité de production. Dans le domaine d'étude du vieillissement, une démarche similaire est nécessaire afin d'étudier les modifications des performances de production selon l'âge. En particulier, nous distinguerons les aspects lexicaux de la production, c'est-à-dire relevant du niveau des mots, de ses aspects supralexicaux, c'est-à-dire relevant d'unités de production supérieures au mot comme la phrase ou le texte.

PRODUCTION LEXICALE

La production des mots est-elle sensible à l'âge ? Cette activité, simple en apparence, intègre pourtant de nombreuses étapes. Dans cette partie, nous nous intéresserons à la modalité orale de la production, la modalité la plus étudiée dans la littérature.

Lors de la production orale, des représentations lexicales sont tout d'abord sélectionnées selon des critères sémantiques, puis les représentations phonologiques sont récupérées et utilisées pour retrouver des programmes moteurs permettant l'articulation des phonèmes et des syllabes. Nous discuterons ici l'efficience des processus mettant en œuvre ces différents types de représentations selon l'âge. Dans cette perspective, nous présenterons les performances obtenues par des adultes jeunes et plus âgés dans deux grands types d'études portant sur la production, celles concernant le mot sur le bout de la langue et celles portant sur la fluence verbale.

Le mot sur le bout de la langue

L'état de mot sur le bout de la langue (*Tip of the Tongue* en anglais) est un problème cognitif estimé comme étant l'un des plus gênants par les personnes âgées [8]. Les personnes en état de mot sur le bout de la langue sont temporairement dans l'incapacité de produire un mot, alors qu'elles sont absolument certaines de connaître ce mot. L'information est ainsi disponible en mémoire, mais inaccessible à un moment donné. De nombreuses recherches ont été réalisées sur ce sujet, en particulier par Burke et al. [6, 8]. Deux types d'études ont été conduits, des études naturelles et des études en laboratoire. La recherche de Burke et al. [6] est particulièrement célèbre car elle a intégré ces deux types d'approche. De plus, les auteurs ont proposé une théorie explicative des performances de production lexicale adaptée au vieillissement. La première étude portait sur l'apparition naturelle des mots sur le bout de la langue. Pendant quatre semaines, des adultes jeunes (19,4 ans en moyenne), d'âge moyen (38,7 ans en moyenne) et plus âgés (71,0 ans en moyenne) ont accepté de noter dans un journal de bord les informations partielles relatives aux mots sur le bout de la langue (exemple : le type de mot recherché, certaines de ses caractéristiques phonologiques) qui se produisaient spontanément dans leur vie quotidienne. Les résultats ont montré que le nombre de mots sur le bout de la langue était supérieur pour les deux groupes d'adultes plus âgés par rapport au groupe d'adultes jeunes. La difficulté de récupération des noms propres augmentait tout particulièrement avec l'âge. Par ailleurs, les personnes âgées rapportaient moins d'informations partielles sur le mot recherché que les deux autres groupes de participants. Ce type d'approche présente néanmoins de sérieuses limites dans la mesure où elle repose sur les estimations des participants. Elle ne permet ainsi pas d'exclure l'hypothèse selon laquelle l'augmentation des mots sur le bout de la langue notés dans le journal selon l'âge, ainsi que la prédominance des plaintes des personnes âgées concernant le mot sur le bout de la langue, pourraient résulter du fait que les personnes âgées sont davantage centrées sur leurs performances cognitives que les jeunes adultes.

La seconde étude de Burke et al. [6] a été réalisée en laboratoire et permet de répondre à cette critique. Une tâche d'induction expérimentale de mots sur le bout de la langue a été utilisée. Deux sous-groupes d'adultes jeunes et plus âgés issus de la première étude ont été soumis à 100 questions de culture générale (exemple : *« Quel était l'ancien nom de Taïwan ? »*) suivies chacune de 3 réponses possibles : (a) le participant connaît la réponse, (b) le participant ne connaît pas la réponse, (c) le participant est en état de mot sur le bout de la langue. Après chaque réponse de type mot sur le bout de la langue, le participant devait répondre à des questions portant sur le mot recherché (ses caractéristiques phonologiques en particulier). La question initiale était ensuite reposée avec plusieurs réponses possibles intégrant la réponse correcte (exemple : *Taipi, Canton, Ceylan, Formose*), ce qui permettait de vérifier que l'état de mot sur le bout de la langue portait bien sur la réponse correcte (*Formose*). Les résultats ont montré une augmentation du nombre de mots sur le bout de la langue concernant les noms de personnes célèbres chez les adultes âgés par rapport aux adultes jeunes. Dans l'ensemble, quand la proportion de mot sur le bout de la langue était rapportée au

nombre de réponses inconnues (ce qui a permis de compenser le fait que les adultes âgés fournissaient plus de réponses correctes que les jeunes adultes), une augmentation des mots sur le bout de la langue avec l'âge a été obtenue concernant tous les noms propres (personnes célèbres et noms de lieux), les noms d'objets, les adjectifs et les verbes. Les informations partielles ne variaient pas selon l'âge dans cette expérience, mais les résultats d'autres recherches ont généralement confirmé les données de la première étude indiquant une diminution du nombre d'informations partielles phonologiques sur le mot recherché selon l'âge [8].

Ainsi, les résultats des études naturelles et expérimentales convergent et indiquent une plus grande sensibilité des personnes âgées aux mots sur le bout de la langue par rapport aux jeunes adultes, cette sensibilité étant accrue pour les noms propres. Afin d'interpréter ces données, Burke et al. [1, 6, 8] ont proposé l'hypothèse d'un déficit de transmission dans le cadre d'une théorie d'activation interactive (*Node Structure Theory*). L'information langagière est stockée dans un réseau connexionniste sous la forme de représentations symboliques de type sémantique et phonologique. Les représentations appartenant à des niveaux adjacents dans le réseau sont interconnectées, ce qui permet la diffusion de l'activation. Dans une activité de production orale, l'activation débute au niveau sémantique, à partir des représentations des propositions puis des représentations lexicales. Elle se propage ensuite au niveau phonologique, par l'intermédiaire des représentations syllabiques puis phonémiques. L'articulation du mot est ensuite rendue possible lorsque le dernier niveau de représentation phonologique, les phonèmes, est activé. Avec l'âge, les connexions entre le niveau sémantique et le niveau phonologique seraient affaiblies, ce qui réduirait l'activation transmise aux représentations phonologiques et donc leur activation consciente. Cela explique l'augmentation des échecs de production ainsi que la diminution des informations phonologiques partielles disponibles selon l'âge. Le fait que les mots sur le bout de la langue sont souvent des noms propres s'explique par le nombre de connexions sémantiques dans le réseau qui est inférieur pour les noms propres que pour les noms communs. Ces noms propres, peu connectés dans le lexique, seraient ainsi particulièrement vulnérables au déficit de la transmission, ce qui explique leur grande difficulté de récupération chez les personnes âgées.

La théorie du déficit d'inhibition [10], qui est une théorie générale du vieillissement cognitif non spécifique au langage et élaborée à l'origine pour rendre compte des processus attentionnels, peut aussi être envisagée comme un cadre d'interprétation de l'augmentation des mots sur le bout de la langue avec l'âge [12]. Des candidats lexicaux non pertinents gêneraient ainsi la récupération du mot cible. Cependant, selon Burke [12], le fait que les personnes âgées restituent moins de mots non-pertinents et moins d'informations partielles [6] est incompatible avec cette théorie. Nous considérons qu'une position moins radicale, intégrant l'hypothèse combinée d'un déficit de transmission de l'activation et de l'inhibition mérite aussi d'être examinée. Le fait que les candidats lexicaux non pertinents et les informations phonologiques partielles n'obtiennent pas une activation suffisante pour être produits (déficit de transmission de l'activation), ne permet pas d'exclure l'existence d'effets inhibiteurs diminuant selon l'âge (hypothèse de déficit de l'inhibition) dans le processus de production. Enfin, selon Dahlgren [13], le niveau de vocabulaire fournit un meilleur facteur explicatif du nombre de mots sur le bout de la langue que l'âge. Des modifications des connaissances structurelles en mémoire sémantique pourraient aussi participer à la variation des performances entre les adultes jeunes et âgés.

La fluence verbale

Les épreuves de fluence verbale consistent à produire, en un temps limité généralement à une minute, le plus de mots possibles répondant à un critère précis, tout en

évitant les répétitions et les noms propres. Les deux grands types de fluence les plus étudiés dans la littérature sont la fluence sémantique et la fluence littérale, également appelée fluence phonémique [14-16]. Alors que les tâches de fluence sémantique consistent à générer des mots appartenant à une catégorie sémantique donnée (exemple : des noms d'animaux, ou de ce qui peut être acheté au supermarché), les tâches de fluence littérale consistent à donner des mots commençant par une lettre (en français, généralement les lettres P, F, R ou V). D'après Troyer et al. [16], de nombreuses études indiquent que les participants âgés produisent moins de mots que les participants jeunes dans la tâche de fluence sémantique, les performances de fluence littérale étant peu ou pas influencées par l'âge. Selon ces auteurs, l'utilisation d'indices supplémentaires est cependant nécessaire pour étudier les processus cognitifs mis en jeu dans la fluence verbale. L'originalité du travail de ces chercheurs est d'avoir proposé une nouvelle méthode d'analyse des processus cognitifs sous-jacents à la fluence (pour une présentation de cette méthode et une adaptation en langue française des sous-catégories d'animaux, voir [14]). Dans leur étude, en complément du nombre de mots produits, Troyer et al. [16] ont ainsi pris en compte les différents regroupements réalisés à l'intérieur d'une catégorie, ainsi que les changements de catégorie. Ces deux composantes de la fluence, appelées respectivement *clustering* et *switching*, reposent sur des processus distincts. Les regroupements sémantiques, comme le fait de citer d'abord les animaux de la ferme, puis de la forêt ou de la savane lors de la production de noms d'animaux, impliquent l'utilisation des catégories sémantiques stockées en mémoire. Les regroupements phonémiques impliquent une analyse phonologique, comme le fait de générer successivement des mots différant seulement par un phonème central (exemple : *file, foule*) ou partageant une rime (exemple : *prendre, pendre*). Ces différents types de regroupements, également appelés *clusters,* permettent une analyse qualitative des performances de fluence verbale. La taille des regroupements, ainsi que leur nombre permettent une analyse plus fine des données. La taille des regroupements serait ainsi un indicateur de processus d'activation automatique. La présence d'erreurs (répétitions ou intrusions de mots ne correspondant pas au critère de production) serait un indicateur du déficit du processus d'inhibition. Les changements de catégories seraient un indicateur de flexibilité mentale. Dans l'étude de Troyer et al. [16], des adultes jeunes (18-35 ans, moyenne 22,3) et plus âgés (60-89 ans, moyenne 73,3) ont participé à des tâches de fluence verbale sémantique et littérale. Les résultats obtenus à la tâche de fluence sémantique ont montré que les adultes jeunes produisaient plus de mots et changeaient plus souvent de catégorie que les adultes âgés. Dans la tâche de fluence littérale, il n'y avait pas d'effet d'âge sur le nombre de mots produits. Les adultes âgés produisaient cependant des regroupements plus importants que les adultes jeunes, ce qui peut être expliqué par le vocabulaire plus étendu des adultes âgés. Les auteurs ont conclu que les tâches de fluence sémantique et littérale étaient sous-tendues par des processus différents, les performances à ces deux tâches variant selon l'âge et selon la variable dépendante considérée.

En accord avec ces dernières données, Henry et Phillips [15] n'ont pas observé de déclin avec l'âge dans les performances de fluence littérale en comparant des adultes jeunes (18-40 ans, moyenne 22,3) et âgés (60-88 ans, moyenne 72,0). Au contraire, un bénéfice de l'âge a été obtenu sur le nombre de mots produits. Les auteurs ont attribué cette amélioration au niveau de vocabulaire, supérieur chez les personnes âgées [5]. Ainsi, un vocabulaire étendu permettrait de compenser les modifications de certains processus comme la récupération d'un mot ou sa recherche stratégique dans le système phonologique. Dans une tâche de fluence sémantique alternée où le participant devait produire en alternance des noms de couleurs et de métiers, Henry et Phillips [15] ont observé que le nombre de mots produits par les adultes âgés était inférieur à celui des jeunes. Cette diminution n'était cependant pas significative dans la tâche de fluence sémantique standard. Enfin, les adultes âgés produisaient plus de répétitions que les

jeunes dans les tâches de fluence sémantique et littérale. Ces données suggèrent que le vieillissement est associé à une augmentation des comportements de persévération, ces persévérations étant sous-tendues par un déclin des fonctions exécutives, éventuellement sous-tendu par des modifications cognitives générales comme la vitesse [15].

Dans l'ensemble, les mécanismes sous-jacents à la fluence verbale sont complexes, leur identification et leur fonctionnement méritant de plus amples investigations. La vitesse exerce ainsi une influence considérable sur les performances de fluence et pourrait contribuer à expliquer les différences observées selon l'âge [12], le ralentissement provoquant une diminution du nombre de mots produits en un temps limité. Selon Burke [12], la théorie du déficit d'inhibition [10] permet aussi d'expliquer une diminution du nombre de mots produits avec l'âge, la production des adultes âgés étant ralentie par l'interférence provenant des réponses antérieures ou associées de façon non pertinente (rapidement inhibées chez les adultes plus jeunes). Le vocabulaire joue aussi un rôle important dans les performances de fluence verbale [16], qui intervient en particulier dans les modifications des effets phonologiques liées à l'âge [15, 16]. Enfin, comme le soulignent Henry et Phillips [15], les modifications de fluence verbale selon l'âge dépendraient d'un ensemble de zones cérébrales incluant le lobe frontal et le lobe temporal, ce qui devra être approfondi dans des études de neuro-imagerie structurale et fonctionnelle.

6 PRODUCTION SUPRALEXICALE

La production supralexicale est généralement abordée sous l'angle de la modalité d'émission du message (orale *versus* écrite), sous l'angle de la complexité (phrases *versus* discours) au moyen d'études longitudinales ou transversales [2-4]. Nous avons choisi de nous attacher à décrire l'évolution de la production lexicale au cours du vieillissement en fonction des contextes de production. Ainsi, nous nous intéresserons dans un premier temps aux tâches dites de « production naturelle », tâches qualifiées d'écologiques dans la mesure où elles appréhendent la production dans sa globalité et sa complexité. Dans un second temps, nous décrirons des tâches permettant un contrôle plus étroit des facteurs susceptibles d'influencer la production dans des tâches dites « de production contrainte ». Dans chacune de ces parties, nous nous attacherons à décrire des données concernant la production écrite et orale, obtenues au cours d'études longitudinales ou transversales.

Les tâches de production naturelle

Les productions écrites

L'étude la plus célèbre concernant la production supralexicale lors du vieillissement est certainement celle réalisée par Kemper et al. entre 1990 et 1996 auprès de nonnes d'une communauté religieuse des États-Unis (*the School Sisters of Notre Dame*), *the Nun Study* [2, 17]. Dans cette étude longitudinale, les productions écrites de 180 religieuses originaires des couvents de Milwaukee et de Baltimore ont été analysées à différents moments de leur vie. La première analyse a été réalisée à partir des écrits relatifs à la prononciation de leurs vœux lors de leur entrée au couvent alors qu'elles étaient âgées en moyenne de 22 ans. Deux autres analyses ont été réalisées à partir d'autobiographies conservées dans les archives des couvents, 20 ans et 50 ans plus tard, c'est-à-dire à l'âge de 46 et 75 ans en moyenne. Enfin, 20 personnes sur les 180 de l'échantillon initial ont été amenées à rédiger une troisième et dernière autobiographie à l'âge de 83 ans. La possibilité d'avoir accès à des productions écrites sur près de 60 ans confère à cette étude un intérêt majeur dans le cadre de l'étude de l'évolution

de la production écrite dans le vieillissement. La singularité de ce travail provient également de la méthode d'analyse des chercheurs qui ont choisi de distinguer deux aspects de la production écrite, un relatif à la complexité grammaticale et le second au contenu informatif des productions. Le premier indice, littéralement appelé *complexité grammaticale,* est appréhendé à partir d'un indice développemental (niveau D) consistant à assigner aux phrases un score de complexité en fonction de l'émergence des structures dans le langage des enfants. Cet indicateur est sensible aux différentes formes d'emboîtements et de subordinations utilisées pour créer des phrases. La seconde mesure, appelée *densité propositionnelle* (ou *contenu propositionnel* ou *densité des idées*), est un indicateur du contenu informatif des phrases. Cet indice est calculé en comptant le nombre de propositions (concepts sémantiques et relations entre eux) présents pour 100 mots (densité P [2 pour une description plus détaillée]). De façon simplifiée, il s'agit du nombre de mots nécessaires pour exprimer une idée. Les travaux de Kemper et al. [2, 17] montrent que les deux indicateurs (complexité grammaticale et densité propositionnelle) diminuent avec l'âge, suggérant une simplification de la structure grammaticale au cours du vieillissement normal.

Les productions orales

Alors que l'étude à partir des productions écrites des nonnes [17] montre un déclin graduel de la complexité grammaticale et de la densité propositionnelle avec l'âge, le discours oral [2] semble être marqué par une accentuation de cette diminution entre 74 et 78 ans avant de redevenir plus modérée par la suite. Cette simplification du discours oral est confirmée dans différentes études dans lesquelles il s'agissait soit de raconter des histoires ou des événements de sa vie, soit de répondre à des questions nécessitant une réflexion comme « *Décrivez la personne qui a le plus influencé votre vie* » ou « *Racontez moi votre mariage – Est-il arrivé quelque chose d'inattendu ?* ». Tout comme les productions écrites d'autobiographies, les personnes âgées utilisent un registre de discours qui se simplifie grammaticalement au cours des années et dont le contenu propositionnel est de plus en plus réduit.

Les résultats obtenus par Kemper et al. [2, 17] dans le cadre d'études longitudinales ont été confirmés lors d'études transversales [18]. En comparant 4 groupes d'âges différents (50-59 ans, 60-69 ans, 70-79 ans et 80-89 ans), Mitzner et Kemper [18] rapportent ainsi que les formes syntaxiques étaient moins diversifiées et que la structure syntaxique se simplifiait au fur et à mesure de l'avancée en âge, cette simplification était également associée à une augmentation des erreurs dans l'utilisation des structures syntaxiques. La modification de la complexité syntaxique se traduit également par le fait que les personnes âgées ont tendance à produire moins de phrases embranchées, surtout à gauche, que les jeunes [17, 19].

Cependant, si les études concernant le langage écrit et celles concernant le langage oral convergent vers une simplification grammaticale, il apparaît que le discours des personnes âgées est jugé plus intéressant et plus narratif que celui des adultes jeunes (jugements réalisés sur une échelle en 7 points) [20]. L'analyse des journaux écrits ou des histoires orales indique une plus grande complexité structurelle du discours chez les personnes âgées, marqué par un plus grand nombre d'épisodes et d'emboîtements. Les discours produits par les personnes âgées sont jugés globalement clairs, informatifs et parfois même plus intéressants que ceux des adultes jeunes. Les adultes âgés incluent de multiples épisodes, des épisodes emboîtés mais également des leçons moralisatrices et ce, de façon plus étendue que les adultes jeunes. Thornton et Light [4] rapportent une étude indiquant que lorsque l'on demande à des personnes âgées d'interpréter une histoire, elles produisent des phrases plus élaborées, plus intégratives et plus symboliques que les adultes jeunes bien qu'elles rappellent moins de contenu littéral. Cependant, plusieurs chercheurs ont également noté la tendance des adultes âgés à s'éloigner du sujet traité, ce qui se traduit par une diminution de la cohérence globale, ce que les

auteurs appellent la verbosité verbale. Le taux de hors sujet, ou indice de verbosité, est déterminé en comptabilisant le nombre de positions hors sujet dans un récit. Les personnes âgées de plus de 60 ans ont tendance à s'éloigner du sujet dans 20 % des cas lorsqu'on leur demande de raconter un événement personnel ou de raconter leur vie. Cependant, lorsqu'il s'agit de décrire des images, les différences entre les participants jeunes et âgés s'estompent. Les adultes âgés utilisent plus de mots, font des pauses plus longues et ont tendance à s'éloigner du sujet de la conversation de façon plus étendue que les adultes jeunes mais cela uniquement dans le cas d'autobiographies. Cette tendance à la verbosité serait liée au déficit des processus inhibiteurs souligné par Hasher et Zacks [10]. En effet, les personnes âgées seraient dans l'incapacité d'inhiber les informations non pertinentes qui s'activent lors d'une narration. Cette diminution de la complexité structurelle associée à une augmentation de la qualité narrative est envisagée comme un processus d'accommodation à la baisse des ressources de traitement lors du vieillissement.

La relation entre productions écrites et productions orales

Très peu d'études ont porté sur la relation entre le langage écrit et le langage oral. La pertinence d'une telle comparaison fait elle-même débat, certains auteurs considérant qu'il s'agit de deux systèmes non comparables, largement dépendants de la fonction et du contexte de communication. Mitzner et Kemper [18] rapportent deux études comparant les productions écrites et orales chez les personnes âgées. La première a montré que le vieillissement est plus largement associé à une diminution de la complexité grammaticale du discours écrit que du discours oral, respectivement 44 % *versus* 23 % de propositions grammaticales par énoncé. S'ajoute également une diminution du nombre d'embranchements à gauche avec le vieillissement, plus marquée dans les productions orales qu'écrites. La seconde étude, plus récente, souligne au travers de la comparaison d'autobiographies orales et écrites obtenues dans le cadre de la *Nun Study* que le discours écrit est plus complexe que le discours oral aussi bien grammaticalement que conceptuellement. Cette étude a également montré que la complexité de la production écrite était liée au niveau d'éducation des individus. Les personnes ayant les niveaux plus élevés produisent des phrases plus longues et plus complexes que les personnes ayant de plus faibles niveaux éducatifs.

En conclusion, il faut noter que les études décrites ci-dessus ont l'avantage d'étudier la production du langage dans un contexte naturel. La limite de cet aspect écologique est l'absence de contrôle des autres facteurs susceptibles d'influencer la production supralexicale. Ainsi, la diminution de la capacité de mémoire de travail avec l'âge pourrait expliquer la production de constructions syntaxiques plus simples chez les participants âgés. Seules les situations expérimentales, dites de laboratoire, permettent une telle manipulation ou le contrôle de ces facteurs.

Les tâches de production contrainte

Une première façon de contrôler les productions des individus est de fournir le matériel lexical à partir duquel il est demandé une construction grammaticale. Ainsi, Davidson, Zacks et Ferreira [21] ont demandé à des participants âgés de créer des phrases à partir d'un sujet, d'un verbe et de plusieurs autres mots. Les participants jeunes et âgés sont plus rapides lorsque les phrases peuvent être construites de deux façons grammaticalement acceptables que lorsqu'il y en a qu'une. L'absence de différence entre les sujets jeunes et âgés permet de conclure à une absence de déficit dans la production de phrase. Cette conclusion souligne que le déficit de production observé au niveau lexical et sous-tendu par les hypothèses de déficit en mémoire de travail ou des processus inhibiteurs ne s'observe pas au niveau de la production de phrases, suggérant l'intervention de stratégies adaptatives lors du vieillissement.

La technique des mouvements oculaires offre des perspectives d'étude de ces stratégies puisqu'elle permet d'analyser en temps réel la production des énoncés. Plusieurs chercheurs ont ainsi montré que les procédures méthodologiques permettant un accès en temps réel (*on-line*) des processus de traitement pouvaient mettre en exergue des différences liées à l'âge, là où des procédures plus classiques de recueil a posteriori des résultats des traitements linguistiques (*off-line*) ne mettaient en évidence aucune différence. La technique des mouvements oculaires permet d'accéder aux stratégies mises en place par les individus en étudiant les durées de fixation, la longueur des saccades ainsi que les retours en arrière possibles lors d'une tâche de lecture (traitement) ou de description (production). Spieler et Griffin [11] ont étudié la production de phrases simples de 17 participants jeunes (moyenne 19,9 ans) et 17 participants âgés (moyenne 74,5 ans) lors de la description de trois objets présentés visuellement (exemple : « *l'horloge et le téléviseur sont au-dessus de l'aiguille* »). Ils ont manipulé la difficulté d'accès des mots en mémoire en faisant varier la fréquence des objets à dénommer et leur codabilité (un objet peut avoir plusieurs noms ou être difficile à identifier) en faisant l'hypothèse que les participants adapteraient le décours temporel de leur description en fonction des difficultés de dénomination rencontrées. En effet, la fluidité du discours peut être maintenue même dans des conditions d'accès en mémoire difficile par une période de préparation précédant le début de l'énoncé. Dans une analyse des mouvements oculaires, cette phase préparatoire se traduit alors par une augmentation du temps entre le début du discours et la première fixation sur le matériel à décrire. Les auteurs ont montré que cette étape préparatoire était de même ampleur chez les participants jeunes et âgés, invalidant l'existence de stratégies compensatoires des difficultés d'accès au lexique des participants âgés. Cette absence de stratégie adaptative peut expliquer certaines particularités du discours des personnes âgées comme la présence de pauses fréquentes et longues dans le discours. Cependant la présence de stratégies adaptatives dans la production du langage dépend également des contraintes contextuelles de production. En effet, Griffin et Spieler [19] ont observé, dans une expérience très similaire à la précédente, l'utilisation d'une telle stratégie lorsque l'on précisait aux participants que le temps de description était limité. Cette capacité d'adaptation serait cependant contrainte par les capacités de mémoire de travail, capacité particulièrement sollicitée lorsqu il s'agit de préparer à l'avance ce que l'on veut dire. Seules les personnes montrant de grandes capacités de mémoire de travail pourraient être amenées à utiliser de telles stratégies. Un échec de ces stratégies adaptatives expliquerait la baisse de fluidité du discours au cours du vieillissement, caractérisé par un nombre de pauses plus important dans le discours, la présence d'élocutions comme « *Heu, Hum* » plus nombreuses que chez les adultes jeunes ou encore la présence de répétitions ou de retours en arrière durant le discours oral. Ces difficultés seraient présentes lors de productions de discours mais pas lors de production de phrases simples qui sollicitent moins les ressources des participants âgés.

TRAITEMENT DU LANGAGE

Toute activité de traitement langagier naturel implique un ensemble de processus et de représentations que les psycholinguistes s'efforcent de dissocier. Les processus d'accès au lexique mental et de reconnaissance des mots sont au cœur des activités langagières dites de plus haut niveau, comme la compréhension de phrases et de textes. Nous distinguerons ici les tâches portant sur l'étude du niveau lexical, c'est-à-dire le traitement des mots isolés, et les tâches portant sur le niveau supralexical, c'est-à-dire impliquant le traitement d'unités plus grandes que le mot. Les tâches portant sur les mots isolés apparaissent souvent comme peu écologiques, dans la mesure où il est peu

courant dans la vie quotidienne d'avoir à identifier des mots hors de tout contexte. Les études portant sur le traitement des mots isolés sont cependant indispensables pour comprendre les processus de base de la lecture et de la compréhension du discours. Dans une première partie, nous exposerons donc des études visant à spécifier les processus lexicaux proprement dits, dans lesquelles le contexte n'est pas sollicité, ce qui permet de réduire l'influence des processus *top-down* sur lesquels reposeraient fortement les performances des personnes âgées [4]. Les études portant sur les traitements supralexicaux (compréhension de phrases, de textes, du discours) seront ensuite présentées.

TRAITEMENT LEXICAL

La question de la modification des processus sous-jacents à l'accès lexical selon l'âge est sujette à controverse [1, 3]. D'une part, les lecteurs âgés bénéficieraient de leur expérience accrue concernant le traitement des mots, pouvant ainsi compenser d'éventuels déficits dans le traitement lexical. D'autre part, certaines activités seraient épargnées par le vieillissement. Ainsi, de nombreux chercheurs considèrent aujourd'hui que les processus d'activation sémantique seraient largement préservés avec l'âge. Dans la tâche d'amorçage sémantique où un mot cible (exemple : *chat*) est typiquement précédé d'un mot amorce lié sémantiquement (exemple : *chien*) ou non relié (exemple : *table*), on observe généralement que la facilitation produite par l'amorce liée sémantiquement ne varie pas ou augmente selon l'âge [1, 3, 12]. Les données et les conclusions des auteurs semblent moins homogènes concernant la question des processus d'activation et d'inhibition lexicale de type orthographique et phonologique. Nous présenterons ici deux effets majeurs dans la reconnaissance des mots, les effets de fréquence et de similarité lexicales, dont les variations ont été étudiées chez des adultes jeunes et âgés.

La fréquence lexicale

Dans quelle mesure la sensibilité à la fréquence des mots dans la langue évolue-t-elle avec l'âge ? La fréquence lexicale peut être considérée comme un concept général indicateur de la répétition des mots dans la langue. Deux grandes opérationnalisations de ce concept sont traditionnellement utilisées dans la littérature : la fréquence lexicale objective et subjective. La fréquence lexicale objective désigne le nombre d'occurrences d'un mot donné dans un large échantillon d'écrits. Cet indicateur statistique, disponible aujourd'hui dans plusieurs bases de données lexicales informatisées, fournit une mesure objective de la fréquence qui est utilisée dans la majorité des expériences. Dans la tâche de décision lexicale, tâche la plus utilisée pour l'étude de la reconnaissance visuelle des mots, le participant doit décider le plus vite et précisément possible si le stimulus présenté au centre de l'écran de l'ordinateur est un mot ou pas, à l'aide de deux touches de réponse. Un nombre équivalent de mots et de pseudo-mots distracteurs (items ressemblant à un mot, exemple : *dule* ou *noule*) sont présentés dans un ordre aléatoire différent pour chaque participant. Les temps de réaction et l'exactitude des réponses sont enregistrés. L'utilisation de pseudo-mots permet de garantir l'accès au lexique mental, dans la mesure où le lecteur doit rechercher à chaque essai la présence ou non du stimulus dans ce lexique afin de répondre correctement. On considère que les réponses obtenues pour les mots sont indicatives des processus d'accès au lexique mental. Les résultats montrent que les mots fréquents dans la langue sont identifiés plus rapidement et plus exactement que les mots rares de la langue. Cet effet de fréquence, réputé pour être un indicateur robuste de la vitesse d'accès au lexique mental, a été observé chez les adultes jeunes et âgés [22-26]. En revanche, les données concernant

l'éventuelle modification de cet effet selon l'âge ne semblent pas cohérentes, certaines indiquant une diminution de l'effet selon l'âge, d'autres une augmentation, et enfin d'autres une stabilité. Peu des études réalisées dans ce domaine ont cependant pris en compte la fréquence subjective des mots, une mesure fondée sur les estimations des participants de la fréquence des mots. Fortement corrélée avec la fréquence objective [23], la fréquence subjective est toutefois une mesure d'autant plus pertinente de la fréquence actuelle des mots que l'âge des participants varie. En effet, des mots rares dans la langue selon une mesure de fréquence objective pourront être plus familiers aux participants jeunes (exemple : *acné*), ou plus familiers aux participants âgés (exemple : *cabas*). En dissociant les effets de fréquence objective et subjective dans des analyses de régression conduites sur des données obtenues dans la tâche de décision lexicale et dans la tâche de dénomination (le mot présenté visuellement doit être prononcé), Balota et al. [23] ont observé des différences liées à l'âge. Les adultes âgés (moyenne 73,5 ans) étaient plus influencés que les jeunes (moyenne 21,5 ans) par la fréquence objective, tandis que les adultes jeunes étaient plus influencés que les âgés par la fréquence subjective. Les données ont été interprétées par les auteurs en termes d'effets de cohorte basés sur les mesures de fréquence des mots utilisées.

Lorsque les fréquences objective et subjective coïncidaient pour deux groupes d'âge (moyenne 19,6 et 66,8 ans), une diminution de l'effet de fréquence avec l'âge a été obtenue dans une tâche de décision lexicale [24]. Une étude récente [26] a confirmé que la diminution de l'effet de fréquence selon l'âge (18-31 ans *versus* 60-83 ans) dans la tâche de décision lexicale dépendait bien de la correspondance entre les deux indicateurs de fréquence subjective et objective, les mots rares étant particulièrement sensibles à la population d'étude. Une interprétation donnée par les auteurs intègre la théorie du ralentissement de la vitesse de traitement [9] et l'hypothèse d'une modification du niveau d'activation des mots au repos, c'est-à-dire non sollicités à un moment donné dans le lexique mental. Ainsi, le ralentissement général des performances explique que les temps de réaction des adultes âgés étaient supérieurs à ceux des adultes jeunes. Selon la théorie du ralentissement de la vitesse de traitement, une augmentation des temps de réaction devrait aussi être accompagnée d'une augmentation des effets, ce qui n'est cependant pas observé dans de nombreuses études sur l'accès au lexique [22]. Cette théorie ne permet pas à elle seule d'expliquer la diminution de l'effet de fréquence obtenue [26]. Des hypothèses supplémentaires, formulées dans le cadre des modèles de reconnaissance des mots, semblent alors nécessaires pour rendre compte des données. Dans un modèle de type activation interactive [7], la vitesse d'activation lexicale est fortement déterminée par le niveau d'activation des mots au repos. Bien que ce modèle ne soit pas adapté à l'apprentissage et ne permette pas à l'origine de rendre compte d'effets liés à l'âge, on peut faire l'hypothèse d'une modification du niveau d'activation de base des mots liée à l'utilisation continue du langage tout au long de la vie. Une augmentation de la taille du lexique mental peut aussi être envisagée, au vu de l'augmentation du niveau de vocabulaire [5]. Elle ne semble cependant pas suffisante pour expliquer une diminution de l'effet de fréquence pour des mots connus des participants [26]. Dans l'ensemble, ces travaux soulignent la nécessité de considérer les caractéristiques des populations étudiées concernant le matériel lexical testé ainsi que la nécessité d'adapter les théories de la reconnaissance des mots au vieillissement.

La similarité lexicale

De nombreuses études expérimentales réalisées dans le domaine de l'attention sélective suggèrent aujourd'hui un déficit d'inhibition lié au vieillissement [10]. En revanche, selon Burke [12], peu d'arguments en faveur de l'inhibition existent dans le domaine du traitement des mots isolés. De plus, la théorie du déficit d'inhibition selon

l'âge a été proposée par Hasher et Zacks [10] pour rendre compte des processus attentionnels. L'inhibition lexicale telle celle postulée dans le modèle d'activation interactive [7] ne relève donc pas au départ de ce cadre théorique.

Plusieurs recherches ont cependant tenté de déterminer si des effets sous-tendus par l'inhibition lexicale pouvaient être sensibles au vieillissement. Dans cette perspective, l'effet inhibiteur du voisinage orthographique plus fréquent offre un moyen d'investigation intéressant. Les voisins orthographiques sont des mots orthographiquement proches, différant généralement par une seule lettre (exemple : *firme, ferme* et *forme*). Ainsi, de nombreuses études [synthèse in 27] ont montré que l'identification des mots dans une tâche de décision lexicale était plus difficile pour les mots possédant au moins un voisin orthographique plus fréquent (exemple : *firme* a pour voisins orthographiques plus fréquents *ferme et forme*) par rapport aux mots sans voisin plus fréquent (exemple : *démon*). Le modèle d'activation interactive [7] permet d'interpréter cet effet en termes d'inhibition lexicale. Dans ce modèle, lorsqu'un mot écrit est présenté, l'activation se propage des représentations des caractéristiques des lettres aux représentations lexicales, par l'intermédiaire des représentations des lettres. Les représentations sont interconnectées et l'activation se propage dans les deux sens, ce qui rend compte de l'aspect interactif du modèle. Les voisins orthographiques, qui sont formellement proches du mot écrit, sont ainsi activés. Cependant, à la différence du modèle de Burke [1, 6] pour la production, la communication dans ce réseau connexionniste [7] s'effectue par la diffusion d'activations excitatrices et inhibitrices. En particulier, les représentations du mot cible et des voisins orthographiques entreraient en compétition au niveau lexical via des connexions inhibitrices, ce qui ralentirait l'identification du mot cible. L'étude initiale de Stadtlander [25] n'a pas montré d'influence de ce facteur ni d'interaction avec l'âge, ce qui n'est pas surprenant dans la mesure où l'effet de fréquence du voisinage orthographique est particulièrement difficile à mettre en évidence dans la langue anglaise [23 pour des travaux sur l'effet de densité du voisinage selon l'âge dans la langue anglaise, 27 pour une synthèse des différents effets de voisinage orthographique selon les langues]. Dans la langue française, l'étude récente de Robert et Mathey [28] indique que l'effet inhibiteur de fréquence du voisinage se manifeste dans le groupe de participants jeunes (moyenne 20,9 ans), mais pas chez des participants plus âgés (moyenne 67,8 ans), le résultat n'étant pas attribuable au niveau de vocabulaire. Cette diminution de l'effet de fréquence du voisinage orthographique est interprétée comme reflétant un déclin du processus d'inhibition lexicale selon l'âge, ou un déclin combiné des processus d'activation et d'inhibition. L'augmentation globale des temps de réaction peut être expliqué par la théorie du ralentissement de la vitesse de traitement [9], mais cette explication est insuffisante pour rendre compte de l'interaction observée entre l'âge et le voisinage orthographique. L'hypothèse d'un déficit de transmission de l'inhibition est alors nécessaire pour expliquer les données. Dans la même lignée, Carreiras, Baquero et Rodriguez [29] ont récemment proposé une explication en terme de déficit d'inhibition pour rendre compte d'une modification de l'effet de fréquence syllabique selon l'âge. Les mots cibles présentés dans une tâche de décision lexicale amorcée étaient précédés soit par une première syllabe fréquente dans la langue (exemple : *pa*) générant beaucoup de voisins syllabiques (exemple : *palais, papier*) soit par une première syllabe rare (exemple : *ni*) générant peu de voisins syllabiques (exemple : *nitrate*). Seuls les adultes jeunes manifestaient un effet inhibiteur de la fréquence syllabique. À nouveau, ces études soulignent la nécessité d'adapter les théories de reconnaissance des mots au vieillissement et de s'appuyer sur ces théories pour expliquer le vieillissement.

Dans le domaine de la perception des mots parlés, Sommers [30] a étudié l'influence de la similarité phonologique des mots (exemple : *chat, chou* et *chaud* sont des voisins phonologiques, ou mots différant par un seul phonème) selon l'âge. Le voisinage phonologique était qualifié de difficile quand un mot possédait beaucoup de voisins

phonologiques fréquents, et de facile quand un mot possédait peu de voisins phonologiques, qui de plus étaient de basse fréquence. Un effet inhibiteur du voisinage phonologique difficile a été observé lorsqu'il était demandé aux participants d'écrire les mots présentés auditivement. Cet effet était plus important chez des adultes âgés (moyenne 72,5 ans) que chez des adultes jeunes (moyenne 18,4 ans). Cette augmentation de l'influence inhibitrice du voisinage phonologique avec l'âge a aussi été obtenue lorsque les différences d'acuité auditive entre les deux groupes de participants étaient éliminées par une dégradation de la qualité du signal sonore chez les participants jeunes, indiquant que l'origine de l'effet n'était pas entièrement perceptive. Selon Sommers [30], les données sont attribuables à un déficit du contrôle inhibiteur sur les représentations lexicales activées qui ne sont plus pertinentes avec le stimulus auditif, chez les participants les plus âgés. La théorie du ralentissement de la vitesse de traitement [9] fournit une explication alternative à cette amplification de l'effet inhibiteur du voisinage phonologique selon l'âge. Dans une autre étude, Sommers et Danielson [31] ont précisé que la difficulté supplémentaire occasionnée par les voisins phonologiques chez les participants âgés disparaissait lorsqu'une phrase contexte présentée au préalable permettait de prédire le mot cible. L'utilisation efficace d'un processus de compensation dirigé par les concepts chez les participants âgés permettrait ainsi d'expliquer que peu de modifications langagières se manifestent dans des situations plus naturelles.

En conclusion, l'évolution des effets de similarité lexicale selon l'âge diffère en fonction des modalités des tâches proposées. L'effet inhibiteur de la fréquence du voisinage orthographique dans la reconnaissance visuelle des mots diminue selon l'âge [28], ainsi que l'effet inhibiteur de la fréquence syllabique [29], tandis que l'effet inhibiteur du voisinage phonologique lors de l'identification auditive augmente selon l'âge [30]. D'autres recherches sont nécessaires afin de déterminer les processus spécifiques mis en œuvre dans les tâches utilisées et leur implication dans les modifications des performances observées avec l'âge.

TRAITEMENT SUPRALEXICAL

Peu d'études s'intéressent aux processus linguistiques impliqués dans la compréhension de phrases ou de textes. De par la relation étroite entre les processus d'accès au lexique et ceux de l'accès en mémoire, les auteurs se sont davantage attachés à étudier les relations entre les capacités de mémoire, notamment de mémoire de travail et les performances de traitement des phrases ou du discours. Nous décrirons plusieurs procédures expérimentales susceptibles de faire émerger des différences de traitement linguistique entre des participants jeunes et âgés. Nous préciserons les implications théoriques de ces études, qui ont pour la plupart en commun de s'intéresser au rapport entre les capacités de mémoire de travail et le traitement syntaxique du langage, écrit et oral.

Les paradigmes d'étude du traitement supralexical

Trois méthodes sont en général évoquées pour étudier l'évolution du traitement supralexical au cours du vieillissement. Il s'agit de méthodes de recueil de données dites « *on-line* » qui ont l'avantage d'être moins dépendantes des composantes mnésiques que les épreuves « *off-line* » comme les épreuves de compréhension [32 pour une étude sur les processus *off-line* et *on-line* lors du vieillissement].

La fenêtre mobile visuelle

La technique de fenêtre mobile visuelle est une technique de présentation mot à mot sur écran. Elle offre la possibilité d'accéder au traitement *on-line* de phrases ou de

textes. La procédure expérimentale prévoit que les participants appuient sur la barre d'espace d'un clavier afin de faire apparaître les mots de façon successive. En utilisant la technique de fenêtre mobile, Stine [33] a montré que les personnes âgées lisaient plus lentement que les participants jeunes et que les temps alloués au traitement des différents segments de phrases différaient entre les participants jeunes et âgés. Les participants jeunes passaient plus de temps sur le dernier mot de chaque phrase et à la fin des constituants alors que les participants âgés passent plus de temps uniquement sur la fin des constituants. Une autre étude utilisant également la méthode de fenêtre mobile [34] a montré que les différences entre les deux populations ne pouvaient se résumer à des difficultés d'encodage liées à la baisse de la capacité de mémoire de travail des participants âgés mais plutôt à la difficulté de ces derniers à repérer les constituants des phrases. Calmettes, Brouillet et Syssau [35] ont notamment précisé le rôle prépondérant des marqueurs linguistiques et en particulier des connecteurs dans les différences observées entre les personnes jeunes et âgées. En utilisant une technique de lecture de phrases en auto-présentation segmentée, les auteurs ont montré un traitement différentiel des connecteurs par les adultes jeunes et âgés notamment des connecteurs adversatifs (exemple : *mais*). Dans une étude récente utilisant une technique proche d'auto-présentation segmentée, Postal et Mathey [36] ont étudié les processus de traitement syntaxique dans une épreuve de vérification catégorielle. Les participants étaient amenés à juger de l'exactitude de propositions formulées à la forme affirmative ou négative (« *c'est un crustacé : crabe* », « *ce n'est pas un crustacé : truite* ») cette distinction permettant d'appréhender les processus d'activation et d'inhibition. L'auto-présentation segmentée a permis aux auteurs de décomposer le processus de décision catégorielle. L'existence de différences liées à l'âge a été mise en évidence aussi bien pendant la phase de lecture des propositions que pendant la phase décisionnelle. Cependant, le vieillissement n'affecte pas plus l'une ou l'autre de ces étapes du traitement. Cette étude suggère l'existence de traitement stratégique des phrases complexes différent selon l'âge, la moitié des participants âgés privilégiant une stratégie linguistique plus économique alors que les participants jeunes choisissent majoritairement une stratégie plus coûteuse en terme de ressources en mémoire.

Les mouvements oculaires

La technique des mouvements oculaires consiste à enregistrer les pauses et les déplacements du regard, appelés fixations et saccades oculaires, pendant une activité de lecture en utilisant le reflet d'une lumière infrarouge sur la cornée. C'est une technique que l'on peut qualifier d'écologique puisqu'elle ne contraint pas le participant dans son activité [synthèse in 37]. Elle permet notamment de faire des pauses ou des retours en arrière lors de la lecture d'une phrase ou d'un texte et n'impose pas la segmentation du matériel à lire. Une étude rapportée par Kemper et Liu [38] a montré que les temps de fixation pendant la lecture de phrases contenant des ambiguïtés syntaxiques (exemple : des phrases de type *Garden Path : Le jeune homme ferme la porte dans ses bras*) étaient similaires chez des participants jeunes et âgés mais que ces derniers avaient tendance à faire plus de régressions pour résoudre les ambiguïtés. Cette stratégie, également observée chez des participants jeunes, serait à mettre en lien avec la diminution de capacités de mémoire de travail puisque seuls les participants jeunes avec de faibles capacités de mémoire de travail présenteraient un profil analogue à celui des sujets âgés.

La fenêtre mobile auditive

La technique de fenêtre mobile auditive a été utilisée pour appréhender les processus de traitement supralexical dans le domaine du traitement du langage parlé. Cette technique permet au participant d'écouter et d'arrêter la présentation d'un texte présenté auditivement quand il le souhaite et permet ainsi une analyse phrase par phrase du discours oral. Les résultats obtenus sont différents de ceux obtenus dans la modalité

visuelle. Ainsi, DeDe, Caplan, Kemtes et Waters [39] n'ont pas montré de rapport entre des mesures de mémoire de travail et le traitement syntaxique. Cette absence de relation entre des mesures traditionnelles de mémoire de travail (empan alphabétique, empan de soustraction-2 et empan de phrases) et des processus *on-line* de traitement syntaxique a amené les auteurs à proposer un cadre interprétatif spécifique des traitements des phrases (*a separate sentence resource theory*), non compatible avec un cadre interprétatif de ressource unique (*single resource theory*). Le débat opposant ces deux cadres interprétatifs n'est cependant pas clos aujourd'hui [4].

L'explication des différences liées à l'âge dans le traitement supralexical

Si les techniques que nous venons d'évoquer ont dans leur grande majorité mis en évidence des différences dans le traitement de l'information supralexicale au cours du vieillissement, les interprétations théoriques de ces effets diffèrent. Ainsi, les travaux de DeDe et al. [39], de Stine [33] ou de Kemper et Liu [38] renvoient à l'hypothèse générale selon laquelle la baisse des performances observées au cours du vieillissement serait liée à la diminution de la capacité de mémoire de travail. Plus les phrases seraient complexes (exemple : contenant des ambiguïtés) et plus les ressources de mémoire de travail seraient sollicitées, amplifiant les différences entre les adultes jeunes et âgés.

La seconde explication renvoie plus spécifiquement à l'hypothèse d'un déficit d'inhibition afin de rendre compte des déclins du traitement du langage avec l'âge [10]. Les adultes âgés seraient moins capables de supprimer l'information non pertinente que les adultes jeunes. Cette hypothèse a été validée à l'aide de paradigmes tels que l'oubli dirigé ou l'amorçage négatif, qui intègrent peu ou pas les aspects spécifiques du traitement supralexical puisque le matériel linguistique se réduit généralement au mot. L'influence du traitement supralexical a été étudiée grâce au paradigme de complément de phrases [40] dans lequel on demande aux participants de compléter une phrase par un mot hautement prévisible (« *Elle mange sa soupe avec sa* _____ »), mot confirmé ou non dans un deuxième temps. L'intérêt de ce paradigme est de pouvoir étudier le traitement des mots confirmés et non confirmés dans une tâche indirecte de mémoire implicite. Les résultats montrent que les participants âgés ont tendance à utiliser aussi bien les mots confirmés que ceux infirmés contrairement aux adultes jeunes qui produisent préférentiellement les mots confirmés. Cela confirmerait donc l'hypothèse du déficit d'inhibition lors du vieillissement. Il faut cependant apporter une nuance à cette interprétation car cette tâche ne permet pas de distinguer ce qui est lié au traitement de la phrase (niveau supralexical) d'éventuelles difficultés d'accès au lexique (niveau lexical).

Enfin, l'hypothèse du ralentissement de la vitesse de traitement [9] pourrait expliquer la baisse des performances linguistiques avec l'âge. Les deux mécanismes évoqués par Salthouse (baisse de la vitesse et simultanéité des mécanismes) expliquent notamment pourquoi les personnes âgées ont des difficultés lorsque l'information à traiter est complexe (exemple : les phrases ambiguës). La baisse de la vitesse de traitement entraîne des baisses non seulement quantitatives (dans un temps limité, toute l'information ne peut être traitée) mais aussi qualitatives (les opérations intermédiaires ne pouvant être menées à leur terme, les opérations suivantes qui nécessitent les résultats intermédiaires ne sont pas exécutées correctement). Ces principes généraux issus de la théorie du ralentissement cognitif, appliqués au traitement linguistique expliquent pourquoi les effets de l'âge sont peu visibles dans le traitement des phrases simples contrairement au traitement de phrases complexes, comme c'est généralement le cas lors de la lecture de textes [41].

Il convient de conclure qu'aucune de ces théories ne rend compte de la totalité des effets du vieillissement. Elles peuvent être considérées comme complémentaires. Plusieurs auteurs ont ainsi essayé de mettre en relation les capacités de mémoire de travail, celle d'inhibition et la vitesse de traitement dans les performances de compré-

hension de texte. Van der Linden et al. [42] ont proposé un modèle d'équation structural dans lequel les performances de mémorisation et de compréhension de textes seraient liées à la capacité de mémoire de travail, elle-même médiatisée par la vitesse de traitement et les capacités d'inhibition (nommée interférence par les auteurs). Cependant ce modèle, comme la plupart des modèles issus de l'analyse en piste causale, est très dépendant des mesures utilisées pour appréhender les différentes variables et ne peut être considéré comme un cadre interprétatif unique des effets du vieillissement sur la compréhension de texte et encore moins être étendu à l'ensemble du traitement supralexical.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En résumé, de nombreuses expériences décrites dans la littérature indiquent des modifications des performances langagières selon l'âge. Les données ne sont cependant pas homogènes et les variations obtenues sont aussi sensibles au type d'activité langagière (production ou traitement), à la modalité sensorielle (auditive ou visuelle), au niveau de représentation considéré (exemple : les mots ou les phrases), ainsi qu'aux différences interindividuelles (exemple : le niveau de vocabulaire, la fréquence subjective des mots). Une avancée théorique tournée vers des modèles langagiers adaptés au vieillissement prenant en compte simultanément les composantes positives et négatives de l'avancée en âge, et non pas seulement leur résultante, est ainsi importante dans ce domaine de recherche. Après une présentation des différentes théories explicatives évoquées tout au long de ce chapitre, nous présenterons quelques perspectives de recherche qui apparaissent comme centrales dans le domaine du langage et du vieillissement.

VERS DES THÉORIES EXPLICATIVES DES PERFORMANCES LANGAGIÈRES ADAPTÉES AU VIEILLISSEMENT

Afin d'expliquer la modification des performances cognitives observées lors du vieillissement, trois théories explicatives, non computationnelles, sont généralement avancées dans la littérature : le ralentissement cognitif [9], la diminution des processus inhibiteurs [10], les déficits sensoriels [43, 44 pour un complément d'information sur les théories computationnelles]. Ces théories ne sont pas spécifiques aux processus langagiers mais peuvent rendre compte de certains résultats expérimentaux observés dans le domaine du langage. Deux autres théories, plus spécifiques au langage, permettent de rendre compte des modifications liées à l'âge, dans le domaine de la production lexicale (théorie du déficit de transmission d'activation [1, 6, 8]) et dans le domaine de la lecture (théorie du traitement autorégulé du langage [3]).

Le ralentissement cognitif

Salthouse [9] attribue la baisse des performances observées lors du vieillissement à la diminution de la vitesse de traitement des informations. Il ne s'agit pas d'un « simple » ralentissement dont les effets néfastes pourraient être compensés par une augmentation du temps alloué à la réalisation de la tâche, mais d'un phénomène plus complexe sous-tendu par deux mécanismes, que Salthouse appelle « le mécanisme en temps limité » et « la simultanéité des mécanismes ». Ainsi, plus une tâche est complexe et plus les adultes âgés sont pénalisés du fait même du ralentissement (s'il faut plus de temps pour réaliser les premières étapes de traitement alors le temps restant

imparti à la réalisation du reste de la tâche diminue et la qualité même des traitements intermédiaires baisse). Appliquée au traitement langagier, la théorie du ralentissement général rend compte d'une diminution globale de la vitesse observée chez les adultes âgés. Au niveau lexical, cela se traduit par exemple par une augmentation des temps de réaction obtenus dans des tâches de décision lexicale. Au niveau supralexical, une vitesse de lecture réduite est généralement observée chez les adultes âgés et ce d'autant plus que les phrases sont complexes. Cependant, si cette théorie rend compte d'un effet global de l'âge sur les performances et peut aussi rendre compte d'effets différentiels en fonction de la complexité de la tâche, elle explique difficilement certains résultats expérimentaux. Des hypothèses complémentaires ou alternatives sont ainsi généralement envisagées lorsqu'un ralentissement lié à l'âge n'est pas accompagné par une augmentation de l'effet selon l'âge.

Le déficit d'inhibition

La deuxième théorie explicative concerne la diminution des processus attentionnels inhibiteurs. Selon Hasher et Zacks [10], les adultes âgés auraient des difficultés à inhiber les informations non pertinentes, ce qui se traduirait par la présence en mémoire de travail d'informations distractrices pouvant interférer avec la réalisation de la tâche en cours et donc compromettre la récupération. Ces auteurs ont mené de multiples études dans le domaine de la mémoire mais également dans le domaine du langage tendant à confirmer cette hypothèse. Ainsi, les situations expérimentales de complément de phrases développées notamment par Hartman et Hasher [40] montrent que les personnes âgées éprouvent des difficultés à ne pas utiliser un mot attendu mais non confirmé par l'expérimentateur, traduisant la non-efficacité des processus inhibiteurs au cours du vieillissement. Cette hypothèse explicative est actuellement très répandue dans la littérature et considère que seuls les processus inhibiteurs attentionnels sont atteints au cours du vieillissement, laissant ainsi entendre que les processus automatiques sont préservés.

Les déficits sensoriels

Selon Baltes et Lindenberger [43], la baisse des performances liée à l'âge peut être attribuée à des déficits sensoriels. La dégradation du message perçu (auditif, visuel, etc.) pourrait être à l'origine d'un déficit de traitement de l'information. Ainsi, dans les contextes environnementaux où les informations sont difficiles à percevoir, les personnes âgées seraient particulièrement pénalisées. Cette hypothèse explicative a permis également de rendre compte d'une diminution des performances langagières dans des situations non bruyantes dans lesquelles les déficits d'audition et notamment la perception des hautes fréquences rendent compte de la difficulté à identifier des mots isolés [1 et 4 pour une revue de la littérature sur les déficits sensoriels appliqués au langage]. Les difficultés de traitement du discours sont particulièrement manifestes lorsque le temps de traitement est réduit, laissant entrevoir ici une interaction entre la diminution de la vitesse de traitement et les déficits sensoriels. Les déficits sensoriels ne sont cependant pas suffisants pour expliquer les données de la littérature montrant des modifications des performances liées à l'âge dans des situations où le niveau perceptif des participants est contrôlé [30] ou dans les tâches de production qui ne comportent pas d'input sensoriel.

Le déficit de transmission d'activation

Burke et al. [6,8] ont proposé un cadre interprétatif des effets du vieillissement spécifique au domaine du langage relativement opposé à celui de Hasher et Zacks [10] [voir aussi 1, 12]. Ce positionnement a été l'objet et est encore aujourd'hui l'objet d'un débat

animé entre les détracteurs des deux théories explicatives. Il s'agit de l'hypothèse du déficit de transmission qui attribue la baisse des performances observées lors du vieillissement à un déficit de la diffusion de l'activation [6, 8]. De ce point de vue, l'hypothèse en terme de déficit d'inhibition n'est pas nécessaire pour expliquer les modifications des performances observées entre des adultes jeunes et âgés. Le positionnement théorique de Burke et al. s'appuie principalement sur des protocoles expérimentaux visant à évaluer des processus langagiers mis en œuvre dans le domaine de la production lexicale. Les études du mot sur le bout de la langue sont, à ce titre, particulièrement illustratives puisqu'elles attribuent les moindres performances des personnes âgées à résoudre ces situations à une diminution de la transmission de l'activation entre le niveau sémantique et phonologique, ce qui affecte davantage les mots ayant le moins d'interconnections avec les autres concepts en mémoire, c'est-à-dire les noms propres.

Le traitement autorégulé du langage

La théorie du traitement autorégulé du langage de Stine-Morrow et al. [3] offre un cadre interprétatif des modifications des performances liées à l'âge dans le domaine du langage, principalement de la lecture. Cette théorie attribue les modifications observées lors du vieillissement à des processus adaptatifs de l'individu plutôt qu'aux processus cognitifs eux-mêmes. Ainsi, les déficits liés à l'âge dans les performances de langage ne seraient pas simplement dus à des capacités de traitements limitées mais également à des échecs de l'autorégulation. Ces traitements d'autorégulation, efficients chez les participants jeunes, permettent d'adapter les stratégies mises en place lors de la lecture d'un texte par exemple à la difficulté de la tâche en fonction des ressources disponibles [3 pour une présentation détaillée de ce mécanisme]. Ce déficit que l'on peut traduire comme étant un déficit de méta-cognition expliquerait par exemple pourquoi les participants âgés n'ont pas tendance à relire des phrases non liées avec les phrases précédentes, même s'ils ont repéré la difficulté. La diminution des ressources cognitives avec l'âge nécessite de la part de l'individu âgé un processus dynamique d'ajustement à ces changements. Ce processus d'autorégulation du traitement serait déficient chez les personnes âgées.

PERSPECTIVES

Dans une perspective explicative des modifications des performances langagières selon l'âge, l'ensemble des études expérimentales et théories présentées souligne la nécessité de prendre en compte à la fois les spécificités des populations étudiées et celles des activités étudiées. Ainsi, les théories présentées évoquent la diminution des ressources liées au vieillissement, qu'elles soient envisagées en terme de vitesse de traitement, d'inhibition, de diffusion de l'activation ou bien liées à des changements physiologiques ou des stratégies d'ajustement à ces changements. De plus, de nombreuses études contemporaines sur le vieillissement cognitif indiquent qu'il est indispensable de considérer les spécificités des processus et représentations impliquées dans l'activité langagière qui est évaluée. Aujourd'hui, on s'oriente davantage vers des perspectives intégrant les théories du vieillissement cognitif et celles du langage [3, 8]. Par ailleurs, les explications en termes de ralentissement général par un facteur commun et d'atteinte spécifique des processus, qui ont parfois été présentées comme opposées, sont davantage considérées comme complémentaires [41]. L'hypothèse du ralentissement général lié à l'âge représente alors un complément théorique plutôt qu'une alternative aux autres théories.

La question de la dissociation des processus sous-jacents aux performances langagières est centrale dans le domaine du vieillissement cognitif. Des performances stables

selon l'âge peuvent ainsi refléter une préservation des processus, ou des modifications simultanées et de sens contraire des processus cognitifs. Ainsi, un déclin des processus dirigés par les données sensorielles (*bottom-up*) et un renforcement des processus dirigés par les connaissances (*top-down*) accompagneraient l'avancée en âge [3, 4, 31]. Chez les personnes âgées, ce déclin de la capacité de traitement pourrait ainsi être compensé par une plus grande efficacité des processus dirigés par les connaissances. Le bénéfice serait particulièrement important dans les cas où ces processus peuvent être fortement sollicités, par exemple dans un contexte de phrases hautement prédictibles.

Le vocabulaire permet aussi dans certains cas de compenser les effets délétères du vieillissement. Comme l'indique Verhaeghen [5], les scores de vocabulaire considérés dans une méta-analyse portant sur 210 articles scientifiques de psychologie publiés entre 1986 et 2001 ne sont pas insensibles à l'âge. Un effet positif de l'âge a ainsi été observé sur les scores de vocabulaire à différents tests, cet avantage étant plus important pour les tests à choix multiple que pour les tests de production. L'effet positif de l'âge sur les scores de vocabulaire peut facilement être expliqué par l'augmentation du niveau de vocabulaire selon l'âge, liée à une exposition quotidienne au langage. Un biais de sélection positif des personnes âgées dans les études expérimentales doit aussi être considéré. Ainsi, en moyenne et dans l'échantillon considéré, Verhaeghen [5] observe que le nombre d'années de scolarisation des adultes âgés est plus élevé que celui des adultes jeunes. Cette caractéristique ne reflète évidemment pas celle de l'ensemble de la population, le nombre d'années de scolarisation étant en augmentation. Des études ultérieures semblent nécessaires afin de clarifier la question de la pertinence de l'appariement des groupes d'âge sur la base d'un score de vocabulaire ou du nombre d'années de scolarisation [5]. Cette question est particulièrement importante dans le domaine langagier afin de déterminer la part des effets compensatoires liés au vocabulaire dans l'évaluation des performances selon l'âge.

Enfin, une question théorique majeure et non résolue concerne la nécessité de l'inhibition dans les modèles explicatifs. Cette question, centrale dans le domaine du vieillissement [8, 10, 12, 36, 41], est tout aussi centrale dans le domaine de la psychologie cognitive du langage. Ainsi, l'inhibition est un mécanisme fondamental du modèle d'activation interactive de McClelland et Rumelhart [7]. Bien qu'il existe d'autres théories sans inhibition, ces dernières ne semblent cependant pas adaptées pour expliquer les effets inhibiteurs de voisinage orthographique dans la reconnaissance visuelle des mots [27]. De plus, les modèles de reconnaissance des mots n'ont pas été prévus pour rendre compte des effets liés à l'âge [26, 28] et nécessitent des aménagements futurs. Pour la production des mots, le modèle de Burke et al. [1, 6, 8] est aussi de type activation interactive mais ne comporte pas d'inhibition. Comme l'indiquent Feyereisen et Hupet [41], ce modèle rend bien compte des effets de mots sur le bout de la langue mais il n'est pas certain qu'il explique des changements liés à l'âge dans des effets d'interférence de type Stroop, par exemple. La question de l'inhibition reste donc centrale pour les modèles de psychologie cognitive du langage et du vieillissement.

En conclusion, l'élaboration et l'utilisation de modèles langagiers adaptés au vieillissement est aujourd'hui devenue indispensable pour approfondir notre compréhension des processus sous-jacents aux performances langagières des personnes âgées.

RÉFÉRENCES

[1] Burke DM, Shafto MA. Language and Aging. *In* Craik FIM, Salthouse TA (eds.), *The handbook of aging and cognition,* 3rd ed. Psychology Press, 2007 : 373-443.

[2] Kemper S. Language in adulthood. *In* Bialystok E, Craik FIM (eds.), *Lifespan cognition, mechanisms of change*. Oxford University Press, Oxford, 2006 : 223-38.

[3] Stine-Morrow EAL, Soederberg Miller LM, Hertzog C. Aging and self-regulated language processing, *Psychological Bulletin* 2006 ; 132 : 582-606.

[4] Thornton R, Light LL. Language comprehension and production in normal aging. *In* Birren JE, Schaie KW (eds.), *Handbook of the psychology and aging*, 6th ed. Elsevier, Burlington, 2006 : 261-87.

[5] Verhaeghen P. Aging and vocabulary scores : a meta-analysis. *Psychology and Aging* 2003 ; *18* : 332-9.

[6] Burke DM, MacKay DG, Worthley JS, Wade E. On the tip of the tongue : What causes word finding failures in young and older adults ? *Journal of Memory and Language* 1991 ; *30* : 542-79.

[7] McClelland JL, Rumelhart DE. An interactive activation model of context effects in letter perception, Part 1 : An account of basic findings. *Psychological Review* 1981 ; *88* : 375-407.

[8] Burke DM, MacKay DG, James LE. Theoretical approaches to language and aging. *In* Perfect T, Maylor E (eds.), *Models of cognitive aging*. Oxford University Press, Oxford, 2000 : 204-37.

[9] Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition, *Psychological review* 1996 ; *103* : 403-28.

[10] Hasher L, Zacks RT. Working memory, comprehension, and aging : A review and a new view. *In* Bower G (ed.), *The psychology of learning and motivation*. Academic Press, San Diego, 1988 : 193-225.

[11] Spieler DH, Griffin ZM. The influence of age on the time course of word preparation in multiword utterances, *Language and cognitive processes* 2006 ; *21* : 291-321.

[12] Burke DM. Language, aging, and inhibitory deficits : evaluation of a theory. *Journal of Gerontology : Psychological sciences* 1997 ; *52B* : 254-64.

[13] Dahlgren DJ. Impact of knowledge and age on tip-of-the-tongue rates. *Experimental Aging Research* 1998 ; *24* : 139-53.

[14] Gierski F, Ergis AM. Les fluences verbales : aspects théoriques et nouvelles approches. *L'année psychologique* 2004 ; *104* : 331-60.

[15] Henry JD, Phillips LH. Covariates of production and perseveration ontests of phonemic, semantic and alternating fluency in normal aging, *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2006 ; *13* : 529-51.

[16] Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G. Clustering and switching as two components of verbal fluency : evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* 1997 ; *11* : 138-46.

[17] Kemper S, Greiner LH, Marquis JG et al. Language decline across the life span : Findings from the Nun Study, *Psychology and Aging* 2001 ; *16* : 227-39.

[18] Mitzner TL, Kemper S. Oral and written language in late adulthood : findings from the Nun Study, *Experimental Aging research* 2003 ; *29* : 457-74.

[19] Griffin ZM, Spieler DH. Observing the what and when of language production for different age groups by monitoring speakers'eye movements, *Brain and Language* 2006 ; *99* : 272-88.

[20] James LE, Burke DM, Austin A, Hulme E. Production and perception of "verbosity" in younger and older adults, *Psychology and Aging* 1998 ; *13* : 355-67.

[21] Davidson DJ, Zacks RT, Ferreira F. Age preservation of the syntactic processor in production. *Journal of Psycholinguistic Research* 2003 ; *32* : 541-66.

[22] Allen PA, Madden DJ, Weber TA, Groth KE. Influence of age and processing stage on visual word recognition, *Psychology and Aging* 1993 ; *8* : 274-82.

[23] Balota DA, Cortese MJ, Sergent-Marshall SD et al. Visual word recognition of single-syllable words. *Journal of Experimental Psychology : General* 2004 ; *133* : 283-316.

[24] Mathey S, Postal V. Vieillissement et accès au lexique : étude dans une tâche de décision lexicale. *Bulletin de Psychologie* 2003 ; *56* : 49-55.

[25] Stadtlander LM. Age differences in orthographic and frequency neighbourhoods. *In* Allen P, Bashore TR (eds.), *Age differences in word and language processing*. Elsevier, Amsterdam, 1995 : 72-86.

[26] Robert C, Mathey S., Postal V. Différences liées à l'âge dans la reconnaissance visuelle des mots chez l'adulte. *Revue européenne de psychologie appliquée*. 2007 ; *57* (2) : 69-132.

[27] Mathey S. L'influence du voisinage orthographique lors de la reconnaissance des mots écrits. *Revue Canadienne de Psychologie Expérimentale* 2001 ; *55* : 1-23.

[28] Robert C, Mathey S. Aging and lexical inhibition : the effect of orthographic neighbourhood frequency in young and older adults. *Journal of Gerontology : Psychological Sciences* 2007 ; *62B* : 340-2.

[29] Carreiras M, Baquero S, Rodriguez E. Syllabic processing in visual word recognition in Alzheimer patients, the elderly and young adults. *Aphasiology* mars 2008.

[30] Sommers MS. The structural organisation of the mental lexicon and its contribution to age-related declines in spoken-word recognition. *Psychology and aging* 1996 ; *11* : 333-41.

[31] Sommers MS, Danielson SM. Inhibitory processes and spoken word recognition in young and older adults : The interaction of lexical competition and semantic context. *Psychology and aging* 1999 ; *14* : 458-72.

[32] Kemtes KA, Kemper S. Younger and older adults' on-line processing of syntactically ambiguous sentences, *Psychology and aging* 1997 ; *12* : 362-71.

[33] Stine EAL. On-line processing of written text by younger and older adults. *Psychology and aging* 1990 ; *5* : 68-78.

[34] Schelstraete MA, Hupet M, Desmette D. Effets de l'âge sur les stratégies d'encodage en lecture de phrases. *L'année psychologique* 1998 ; *98* : 209-32.

[35] Calmettes S, Brouillet D, Syssau A. Effet des connecteurs sur la compréhension et la mémorisation d'énoncés chez les personnes âgées, *In* Brouillet D, Syssau A (eds.), *Le vieillissement cognitif normal, vers un modèle explicatif du vieillissement.* De Boeck Université, Bruxelles, 2000 : 155-68.

[36] Postal V, Mathey S. Différences liées à l'âge lors de la lecture de phrases : étude des processus d'activation et d'inhibition, *Revue européenne de psychologie appliquée* 2007 ; *57* : 91-100.

[37] Rayner K. Eye movements in reading and information processing : 20 years of research. *Psychological Bulletin* 1998 ; *124* : 372-422.

[38] Kemper S, Liu CJ. Eye movements of young and older adults during reading, *Psychological Bulletin* 2007 ; *22* : 84-93.

[39] DeDe G, Caplan D., Kemtes K, Waters G. The relationship between age, verbal working memory, and language comprehension, *Psychology and Aging* 2004 ; *19* : 601-16.

[40] Hartman M, Hasher, RT. Aging and supression : Memory for previously relevant information. *Psychology and Aging* 1991 ; *6* : 587-94.

[41] Feyereisen P, Hupet M. Parler et communiquer chez la personne âgée. PUF, Paris, 2002.

[42] Van der Linden M, Hupet M, Feyreisen P et al. Cognitive mediators of age-related differences in language comprehension and verbal memory performance, *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 1999 ; *6* : 32-55.

[43] Baltes PB, Lindenberger U. Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span : A new window to the study of cognitive aging ? *Psychology and Aging* 1997 ; *12* : 12-21.
[44] Lemaire P, Bherer L. *Psychologie du vieillissement, une perspective cognitive*. De Boeck Université, Bruxelles, 2005.

7 LA MALADIE D'ALZHEIMER

Fabienne Collette, Dorothée Feyers, Christine Bastin[1]

Troubles cognitifs
Modifications comportementales et de personnalité
Réserve cognitive
Maladie d'Alzheimer en tant que syndrome de déconnexion
Diagnostic précoce
Conclusion

1. Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une Convention d'action de recherche concertée (06/11-340) du gouvernement de la Communauté française et d'un Pôle d'attraction interuniversitaire (PAI P6/29) du gouvernement fédéral (Belgique).

La maladie d'Alzheimer est une pathologie s'inscrivant dans la famille des démences neurodégénératives à prédominante corticale et représente plus de 35 à 50 % de l'ensemble des syndromes démentiels. D'un point de vue clinique, la maladie d'Alzheimer se caractérise par son apparition insidieuse et l'absence presque complète de signes neurologiques caractéristiques. Elle s'exprime par une détérioration progressive et globale des fonctions cognitives, ainsi que par la survenue de troubles émotionnels et comportementaux. Au plan anatomique, cette maladie se caractérise par une diminution du poids du cerveau et une atrophie corticale, se marquant de façon préférentielle dans les régions temporopariétales et frontales, ainsi que dans les régions hippocampiques. Toutefois, l'élément lésionnel le plus important consiste en la présence de modifications au niveau cellulaire : pertes neuronales et synaptiques, plaques neuritiques (lésions extracellulaires constituées principalement par l'accumulation de peptide amyloïde Aβ) et dégénérescences neurofibrillaires (lésions intraneuronales formées par l'accumulation de neurofilaments, principalement constitués d'une protéine tau anormalement phosphorylée).

Du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence des troubles démentiels avec l'âge, le nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne cesse de croître, avec une prévalence de la maladie doublant tous les 5,1 ans entre 60 et 90 ans. Ces données indiquent l'importance du problème social et économique que constitue cette maladie et montrent combien il est essentiel de mieux la comprendre afin de la détecter de façon précoce.

7 TROUBLES COGNITIFS

La maladie d'Alzheimer se caractérise essentiellement par des déficits cognitifs, en l'absence de tout marqueur biologique ou neurologique clair. Par conséquent, l'identification et la compréhension de ces déficits sont primordiales pour la détection précoce et la prise en charge des patients. Les travaux menés dans ce domaine depuis une vingtaine d'années ont mis en évidence que, si la maladie touche effectivement l'ensemble des domaines du fonctionnement cognitif (mémoire, attention, langage…), tous les processus au sein de ces domaines ne sont pas systématiquement altérés. De plus, ces travaux ont également montré qu'il existe une importante hétérogénéité dans les patterns de déficits présentés par les patients. Dans ce contexte, la suite de ce chapitre concernera tout d'abord la description des troubles associés aux différents domaines de la cognition, et se terminera par une brève illustration de l'hétérogénéité des dysfonctionnements cognitifs dans la maladie d'Alzheimer.

FONCTIONNEMENT MNÉSIQUE

La mémoire à court terme

La mémoire à court terme a pour fonction de maintenir temporairement active une petite quantité d'information durant la réalisation de tâches cognitives diverses (tâches de langage, de raisonnement, etc.). De nombreux travaux se sont intéressés aux capacités de rétention temporaire de l'information des patients Alzheimer, tant pour du matériel verbal que visuel et spatial [revue complète in 1].

Un déficit de stockage à court terme de l'information verbale a été mis en évidence de façon assez systématique. Ainsi, l'effet de récence[2] est réduit dans la maladie et

2. L'effet de récence renvoie au fait que, lorsqu'on présente des listes de mots supérieures à l'empan, les sujets rappelleront plus fréquemment les derniers mots de la liste, qui se trouvent toujours en mémoire à court terme.

l'empan verbal[3] des patients est inférieur à celui de sujets âgés normaux. Cependant, ces capacités de stockage réduites ne semblent pas pouvoir s'expliquer (au moins dans les premiers stades de la maladie) par des déficits spécifiques du maintien de cette information. En effet, les effets de similarité phonologique (meilleur rappel pour des mots dissimilaires que similaires phonologiquement) et de longueur du mot (meilleur rappel de mots courts que de mots longs) sont semblables à ceux de sujets âgés normaux[4].

Dans ce contexte, deux hypothèses alternatives ont été proposées pour rendre compte des performances déficitaires de stockage à court terme de l'information verbale :

– un support moindre des représentations sémantiques et phonologiques résidantes en mémoire à long terme ;

– une contribution moindre des processus de contrôle.

La contribution des représentations en mémoire à long terme a été évaluée en comparant l'amplitude des effets de lexicalité[5] et de fréquence phonotactique[6] chez des sujets âgés normaux et des patients Alzheimer. Ces effets sont de même amplitude dans les deux groupes de sujets, ce qui suggère que la réduction d'empan verbal observée chez les patients ne s'explique pas par une moindre contribution des représentations phonologiques ou lexicosémantiques. Par conséquent, leurs plus faibles capacités de stockage à court terme ont été attribuées à une intervention moindre des processus de contrôle (ou fonctions exécutives) lors de la réalisation des tâches d'empan et de répétition de mots. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence une altération manifeste du fonctionnement exécutif dans la maladie d'Alzheimer (voir « Fonctionnement exécutif », p. 113).

Par ailleurs, si moins d'études se sont intéressées au maintien à court terme d'informations visuelles et spatiales chez ces patients, les données obtenues indiquent également une diminution des capacités de stockage, sans que l'origine des difficultés soit de nouveau clairement identifiée (trouble spécifique du codage *versus* dysfonctionnement exécutif).

La mémoire épisodique

Il existe un grand nombre de données convergentes indiquant que les patients Alzheimer connaissent d'importantes difficultés dans les tâches de mémoire épisodique, c'est-à-dire dans des tâches de rappel ou de reconnaissance qui exigent la récupération consciente d'informations apprises dans un contexte spatio-temporel particulier [2]. L'origine de ces difficultés apparaît toutefois multidéterminée, et semble provenir tant de déficits d'encodage, de stockage et de récupération de l'information que de l'altération de processus relevant d'autres domaines du fonctionnement cognitif.

---

3. L'empan d'un sujet représente la quantité maximum d'information qu'il est capable de rappeler selon l'ordre de présentation en un seul essai d'apprentissage.

4. Dans le cadre du modèle de mémoire de travail, ces deux effets permettent d'évaluer l'intégrité de la boucle phonologique qui est responsable du stockage temporaire de l'information verbale. Elle est constituée d'un stock phonologique (qui maintient l'information durant une brève période) et d'un processus de récapitulation articulatoire (qui réintroduit l'information dans le stock phonologique avant son effacement). L'intégrité du stock phonologique est évaluée au moyen de l'effet de similarité phonologique et celui du processus de récapitulation articulatoire au moyen de l'effet de longueur.

5. L'effet de lexicalité fournit une estimation indirecte de la contribution des représentations lexicosémantiques à la performance d'empan, et est évalué au moyen d'épreuves de rappel sériel immédiat pour des mots et des non-mots de fréquence phonotactique élevée.

6. L'effet de fréquence phonotactique reflète l'influence des représentations phonologiques sous-lexicales sur les performances de rappel, et est évalué au moyen d'épreuves de rappel sériel immédiat pour des non-mots de fréquence phonotactique soit élevée soit basse.

Il est en effet clairement établi que les personnes Alzheimer présentent des difficultés à mettre en place un encodage élaboré (profond, sémantique) de l'information cible. Ainsi, contrairement à des sujets âgés sains, les patients n'obtiennent pas de meilleures performances de rappel pour des listes de mots reliés sémantiquement par rapport à des listes de mots ne présentant aucun lien sémantique. Ces résultats suggèrent que les patients Alzheimer sont incapables de tirer profit des attributs (ou caractéristiques) des stimuli qui sont normalement utilisés lors de l'encodage des événements.

Outre des difficultés d'encodage de l'information, les patients Alzheimer présenteraient également des difficultés de stockage de cette information. En effet, il existe un taux d'oubli particulièrement rapide dans la maladie, et cela même lorsque le niveau initial d'apprentissage des patients et des sujets de contrôle est égalisé.

Finalement, tout un ensemble de données soutiennent également l'hypothèse que la performance épisodique moindre des patients Alzheimer proviendrait d'un déficit se situant au niveau de l'étape de récupération de l'information. Les études ayant abordé cette question ont essentiellement comparé la performance des patients à des tâches de rappel libre avec celle à des tâches de rappel indicé[7] ou de reconnaissance. Les épreuves de rappel indicé et de reconnaissance font intervenir, lors de l'étape de récupération, des processus associatifs, activant de façon automatique la trace des items en mémoire, alors que les épreuves de rappel libre mettent en jeu des processus stratégiques, plus contrôlés, visant à réinstaller un contexte de récupération sur lequel les processus associatifs vont pouvoir s'appuyer. Par conséquent, une performance normale en rappel indicé ou en reconnaissance couplée à un déficit aux épreuves de rappel libre de l'information suggère la présence de difficultés de récupération de l'information en mémoire épisodique. Ce pattern de résultats est observé de façon assez systématique chez les patients Alzheimer. De plus, ces patients bénéficient peu de l'aide fournie par l'indiçage aux épreuves de rappel indicé. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent :

– que les patients Alzheimer auraient plus de difficultés que des sujets âgés sains à utiliser des stratégies efficaces de récupération (ainsi qu'en témoigne leur performance déficitaire aux épreuves de rappel libre) ;

– que les patients ne parviennent pas non plus (contrairement aux sujets âgés sains) à compenser leurs déficits stratégiques de récupération par la mise en œuvre de processus associatifs plus automatiques (ces processus associatifs pouvant être mis en place par le soutien coordonné des indices fournis à la fois lors de la phase d'encodage et de récupération aux épreuves de rappel indicé).

Finalement, l'altération d'une série d'autres processus semble également pouvoir rendre compte de la performance déficitaire des patients. Ainsi, ces patients ont des difficultés marquées à encoder le contexte spatial et/ou temporel dans lequel l'information-cible est présentée. De façon plus générale, leurs capacités de traitement sémantiques et visuoperceptives se répercutent également sur la qualité de l'encodage des informations-cibles.

La mémoire implicite et procédurale

La mémoire implicite

Contrairement à la mémoire explicite qui concerne des tâches de mémoire dans lesquelles un sujet est amené à récupérer volontairement un épisode spécifique

7. Dans une épreuve de rappel indicé classique, un indice catégoriel est présenté en association à chacun des mots à retenir lors de la phase d'encodage. Lors de la phase de récupération, le sujet est tout d'abord soumis à une épreuve de rappel libre, et ensuite à la procédure de rappel indicé durant laquelle tout item non rappelé par le sujet lors de la phase de rappel libre est indicé par la présentation de sa catégorie sémantique.

d'apprentissage, la mémoire implicite concerne quant à elle des tâches mnésiques dans lesquelles on évalue l'influence d'une expérience préalable sur la performance d'un sujet sans exiger de lui une récupération intentionnelle de l'épisode d'apprentissage[8]. De façon générale, s'il est assez unanimement reconnu dans la littérature que la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une détérioration massive de la performance dans les tâches de mémoire explicite, les résultats apparaissent nettement plus ambigus en ce qui concerne la performance aux tâches de mémoire implicite [revues complètes in 3, 4].

Il a été initialement proposé que la distinction entre amorçage perceptif et amorçage conceptuel puisse rendre compte de ces divergences de résultats, les patients Alzheimer échouant la plupart du temps aux tâches d'amorçage conceptuel (de type association libre ou génération d'exemplaires de catégories) mais ayant une performance satisfaisante aux épreuves d'amorçage perceptif (telles que les tâches d'identification de mots et de non-mots, de dénomination d'images, de lecture de mots isolés…). Néanmoins, un certain nombre de données ne s'accordent pas à cette distinction assez générale entre amorçage perceptif préservé et amorçage conceptuel altéré dans la maladie d'Alzheimer. Deux explications alternatives ont donc été proposées pour rendre compte du profil de performance des patients à ces épreuves :

– la distinction entre tâches d'identification et de production ;

– les effets de contamination des processus implicites par les processus explicites.

Dans les tâches d'amorçage par identification, les sujets doivent identifier (suite à une exposition préalable) des stimuli présentés sous une forme intacte ou dégradée. L'identification correcte se basera sur l'analyse de la forme ou du sens des stimuli. À l'opposé, dans les tâches d'amorçage par production, les sujets doivent utiliser un indice (par exemple, un début de mot ou une catégorie sémantique) pour guider la récupération d'une (ou de plusieurs) réponse(s) parmi un grand nombre de possibilités. On observe une diminution de l'effet d'amorçage chez les patients pour les tâches de production, mais pas pour les tâches d'identification. Ces résultats ont été interprétés en suggérant que la diminution des ressources attentionnelles associée à la maladie d'Alzheimer (voir « Fonctionnement attentionnel », p. 111) a des répercussions plus marquées sur les tâches de production, nécessitant un effort cognitif plus important lors de la production de la réponse.

Par ailleurs, un effet de contamination des processus explicites de mémoire sur les tâches implicites a également été invoqué pour rendre compte des résultats divergents rapportés dans la littérature [4]. En effet, aucune tâche de mémoire ne fait intervenir exclusivement des processus explicites ou implicites, et donc si les épreuves de mémoire implicites se basent principalement sur des processus automatiques (implicites), elles impliquent également, dans des proportions variables, des processus explicites (contrôlés) de récupération de l'information. Étant donné la détérioration marquée de la mémoire explicite chez les patients Alzheimer (voir « Mémoire épisodique », p. 107), la réduction de l'effet d'amorçage à certaines épreuves implicites s'expliquerait non pas par une altération des processus implicites en tant que tels, mais bien par un recours moindre, par rapport à des sujets âgés sains, aux processus contrôlés.

8. Des exemples classiques de tâches évaluant la mémoire implicite sont les épreuves d'amorçage par répétition (ou perceptif) et d'amorçage associatif (ou conceptuel). Dans les tâches d'amorçage par répétition, un stimulus est présenté et, après un délai variable (pouvant aller jusqu'à plusieurs heures) ce stimulus (ou une version dégradée) est à nouveau présenté. La présentation initiale du stimulus a induit une activation qui en facilitera le traitement ultérieur. Dans les tâches d'amorçage associatif le stimulus de la phase test est lexicalement ou sémantiquement associé au stimulus de la phase d'étude. L'effet d'amorçage mis en évidence dans ce cas sera de nature conceptuelle puisqu'il est lié à l'activation d'un stimulus par le biais de sa signification plutôt que par le biais de sa présentation « physique » directe.

La mémoire procédurale

La mémoire procédurale se rapporte à notre capacité à acquérir progressivement de nouvelles habiletés par le biais d'une pratique longue et répétée, à les stocker, et à les restituer ultérieurement. Ces habiletés apprises sont fixées dans des procédures qui ne peuvent s'exprimer que dans l'action. Les études s'étant intéressées aux capacités de mémoire procédurale dans la maladie d'Alzheimer peuvent se subdiviser en deux grands domaines :

– l'exploration des capacités qu'ont les patients à acquérir de nouvelles habiletés (perceptivomotrices, perceptives, ou cognitives) ;

– l'étude du maintien d'habiletés acquises antérieurement à la pathologie, et pour lesquelles les patients présentent un niveau élevé d'expertise.

Dans cette section, seul le premier domaine sera abordé, l'exploration du maintien d'habiletés pour lesquelles les patients peuvent être considérés comme experts se rapportant à la notion de réserve cognitive, un point qui sera détaillé plus loin (voir p. 117).

L'acquisition de nouvelles habiletés perceptivomotrices reste possible dans la maladie d'Alzheimer (pour une revue, voir Adam [3]). En effet, plusieurs travaux ont mis en évidence une amélioration progressive et équivalente de la performance chez ces patients et des sujets âgés sains dans des tâches de type moteur (temps de réaction sériel, poursuite rotative…) et perceptif (lecture en miroir, jugement de poids…). Par contre, les études ayant abordé l'apprentissage de nouvelles habiletés cognitives (apprentissage de puzzles) dans la maladie d'Alzheimer sont plutôt rares et ont conduit à des résultats assez contradictoires, certaines études ayant mis en évidence des capacités d'apprentissage similaires à celles de sujets âgés sains, mais d'autres pas. Il semblerait toutefois que les difficultés d'acquisition de nouvelles habiletés cognitives puissent s'expliquer par des déficits présents à d'autres niveaux du fonctionnement cognitif des patients. En effet, les phases initiales de l'apprentissage d'une procédure feraient intervenir diverses fonctions, telles que la mémoire de travail, les fonctions exécutives ou la mémoire épisodique [5].

La mémoire autobiographique

À l'heure actuelle, très peu d'études se sont intéressées aux capacités de mémoire autobiographique des patients Alzheimer [6]. Ces études ont montré que les patients présentent une perte de leurs connaissances autobiographiques portant sur toutes les périodes de leur vie. Cette perte est gradée de façon temporelle, dans le sens où les souvenirs anciens sont mieux préservés que les souvenirs récents. Par ailleurs, Piolino et al. [6] ont administré un questionnaire semi-structuré portant sur toutes les périodes de vie et permettant d'évaluer spécifiquement la récupération de souvenirs autobiographiques de nature soit épisodique (souvenirs qui peuvent être situés dans un contexte spatio-temporel précis) soit sémantique (rappel d'événements génériques, sans récupération du contexte précis). L'analyse qualitative des éléments rapportés a permis de déterminer que les souvenirs autobiographiques préservés chez ces patients sont plus de nature sémantique qu'épisodique.

La métamémoire

La métamémoire désigne un ensemble de processus cognitifs de haut niveau opérant sur la mémoire, comportant nos croyances quant à notre propre efficacité cognitive, des connaissances générales sur la mémoire, ainsi que des processus de contrôle et d'autorégulation de notre fonctionnement mnésique. Étant donné la prédominance des déficits mnésiques dans la maladie d'Alzheimer, on peut se demander si ces patients sont conscients de leurs difficultés. Les travaux réalisés dans ce domaine indiquent que

les patients ne présentent pas un déficit général de métamémoire, mais plutôt des déficits spécifiques [revue complète in 7].

Ainsi, lorsqu'on demande aux patients d'évaluer, au moyen de questionnaires, leur fonctionnement mnésique, il apparaît que ceux-ci sous-estiment systématiquement leurs difficultés, par comparaison à l'évaluation qui en est faite par un proche, manifestant ainsi une anosognosie (ou manque de conscience) de leurs troubles de mémoire. De même, les patients auront tendance à surestimer le nombre d'items qu'ils pensent pouvoir récupérer lorsqu'on leur annonce qu'ils vont être confrontés à une tâche de mémoire. Néanmoins, on constate qu'après avoir été effectivement confrontés à la tâche, la précision de leur prédiction s'améliore. De plus, les patients peuvent modifier leur prédiction en fonction des caractéristiques de la tâche ou du matériel à mémoriser. Par exemple, ils jugent correctement que leurs performances seront meilleures en reconnaissance qu'en rappel libre. Dans leur ensemble, ces résultats indiquent que, si les croyances générales des patients concernant leurs propres capacités mnésiques ne sont pas correctes (ils semblent penser que leur mémoire est toujours aussi bonne qu'avant le début de la maladie), ils restent toutefois capables de constater leurs difficultés de mémoire pendant la réalisation d'une tâche et d'adapter leur prédiction en conséquence, du moins pendant un bref délai.

D'autres études utilisant des tâches de *feeling of knowing*[9] (FOK) ont mis en évidence une dissociation des capacités de métamémoire dans la maladie d'Alzheimer selon le caractère sémantique ou épisodique de la tâche. En effet, alors que les patients Alzheimer restent capables de prédire avec précision s'ils pourront identifier le mot correspondant à une définition parmi plusieurs propositions (FOK sémantique), ils ont par contre des difficultés à prédire adéquatement leurs performances de reconnaissance ultérieures dans les tâches de FOK épisodique. Il semble donc que les patients Alzheimer puissent juger de la probabilité qu'une information soit disponible en mémoire sur base d'indices sémantiques (le degré de familiarité de la définition dans le FOK sémantique). Par contre, un déficit de métamémoire est visible lorsque ce jugement nécessite d'avoir accès à des détails associés à l'épisode d'apprentissage de l'item (par exemple, des pensées associées au mot), comme dans le FOK épisodique. Ce déficit pourrait être lié à une difficulté à initier une recherche stratégique en mémoire, et rejoindrait le déficit de mémoire épisodique des patients Alzheimer.

FONCTIONNEMENT ATTENTIONNEL ET EXÉCUTIF

Le fonctionnement attentionnel

La présence de déficits affectant différents processus attentionnels (alerte, attention sélective, vigilance, attention divisée…) a été fréquemment rapportée dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, tous les processus n'apparaissent pas affectés de la même façon, et n'apparaissent pas simultanément dans le décours de la maladie [8].

L'alerte correspond à l'état général d'éveil, de réactivité d'un individu, c'est-à-dire à sa disposition à traiter les informations et à répondre rapidement aux stimulations de l'environnement. De façon générale, il apparaît que les patients Alzheimer présentent des performances ralenties aux épreuves évaluant la capacité à réagir aux stimulations de l'environnement (temps de réactions simples et à choix). Toutefois, les patients

9. Dans les tâches de FOK sémantique, on présente des définitions et il faut trouver le mot correspondant à la définition. Lorsque le sujet ne se rappelle pas du mot, il estime dans quelle mesure il pense le reconnaître ultérieurement parmi plusieurs propositions. Dans les tâches de FOK épisodique, les sujets étudient des paires de mots. On leur présente ensuite un des mots de la paire et ils doivent rappeler le mot associé. En cas d'échec de rappel, ils prédisent s'ils pourront reconnaître le mot non rappelé parmi plusieurs alternatives.

améliorent leur performance d'une façon comparable à celle des sujets âgés sains suite à la présentation d'un stimulus avertisseur (« alerte phasique »). De même, les capacités d'attention soutenue (c'est-à-dire l'aptitude à rester attentif sur de longues périodes de temps) apparaissent relativement intactes, du moins dans les premiers stades de la maladie.

L'attention sélective concerne la capacité à déplacer le foyer attentionnel sur les aspects pertinents de l'environnement, au détriment d'autres éléments qui doivent être ignorés. Les tâches d'attention sélective comprennent des processus d'engagement (« focalisation ») de l'attention sur un aspect spécifique de l'environnement (par exemple, une localisation spatiale, ou une caractéristique bien particulière d'un stimulus), de désengagement de l'attention et finalement de déplacement du focus attentionnel vers une autre localisation ou une autre caractéristique de l'item[10]. L'attention sélective comprend également des processus d'inhibition de stimuli non pertinents pour la tâche (pour une présentation détaillée des capacités d'inhibition chez les patients Alzheimer, voir plus loin, « Fonctionnement exécutif »). De façon globale, il apparaît que les capacités d'engagement (ou de focalisation attentionnelle) sont préservées dans la maladie, au contraire des capacités de désengagement. En effet, les patients Alzheimer montrent un avantage similaire à celui observé chez les sujets de contrôle lorsque l'apparition de l'item-cible est précédée d'un indice congruent, par rapport à un indice neutre. Par contre, suite à la présentation d'un indice non congruent, les temps de réponse des patients Alzheimer sont significativement plus longs que ceux des sujets de contrôle, ce qui indiquerait des difficultés spécifiques de désengagement et de réorientation de l'attention. Il apparaît toutefois que les capacités de désengagement ne sont pas altérées lorsque les demandes cognitives de la tâche à réaliser sont faibles (par exemple, simplement détecter l'apparition d'un stimulus plutôt que de devoir catégoriser ce même stimulus).

Plusieurs études ont mis en évidence l'existence de performances particulièrement faibles chez les patients Alzheimer dans des situations qui exigent la réalisation simultanée de deux tâches différentes (« attention divisée »). Ainsi, bien que ces patients soient aussi performants que les sujets de contrôle lorsque les tâches sont réalisées de façon isolée (par exemple, une épreuve de poursuite visuomotrice et une épreuve de répétition de chiffres au niveau d'empan), la réalisation simultanée des deux épreuves perturbe considérablement la performance des patients Alzheimer. De plus, les difficultés de coordination des doubles tâches surviennent également dans des conditions où le sujet n'a pas à stocker l'information présentée, et s'étendent à des tâches aussi automatiques que parler et marcher, amenant à une probabilité de chute beaucoup plus élevée dans ce type de situation.

À ce jour, la seule étude ayant exploré simultanément l'intégrité de plusieurs processus attentionnels chez des patients Alzheimer à différents stades de la maladie est celle de Perry et al. [9]. Ces auteurs ont administré à deux groupes de patients, classifiés comme présentant des troubles cognitifs de très légers à légers, un ensemble de tâches évaluant les capacités d'attention soutenue, d'attention sélective et d'attention divisée. L'analyse des résultats ne met pas en évidence de déficits dans les capacités d'attention soutenue et d'attention divisée chez les patients très légèrement atteints, mais des déficits dans ces domaines sont apparents dans le groupe de patients considérés comme « légers ». Par contre, le groupe des patients les moins atteints présente déjà des déficits dans les tâches d'attention sélective, ainsi qu'à une épreuve d'inhibi-

10. Un exemple classique de tâche d'attention sélective consiste à faire réaliser un jugement de discrimination verbale (décider si une lettre présentée est une consonne ou une voyelle) sur des stimuli pouvant apparaître à gauche ou à droite de l'écran. Chaque apparition d'une lettre est précédée de la présentation d'un indice. Cet indice peut être congruent (présentation du côté ou l'item-cible apparaîtra ultérieurement), non congruent (présentation à l'endroit opposé à celui ou apparaitra l'item cible) ou neutre (présentation au centre de l'écran).

tion (tâche de Stroop). Les résultats de cette étude suggèrent donc que les déficits d'attention sélective et d'inhibition surviendraient avant l'atteinte des capacités de coordination de tâches doubles et d'attention soutenue.

Le fonctionnement exécutif

Le concept de « système exécutif » renvoie à un ensemble de processus distincts (de coordination, d'inhibition, de flexibilité, de planification, de contrôle…) dont la fonction principale est de faciliter l'adaptation du sujet à des situations nouvelles, et ce notamment lorsque les actions routinières, c'est-à-dire les habiletés cognitives sur-apprises, ne sont plus suffisantes. Jusque dans les années 1990, la présence d'un dysfonctionnement exécutif n'a pas été considérée comme une des caractéristiques principales de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études récentes ont cependant montré l'existence de déficits relativement précoces à une série de tâches évaluant différents aspects du fonctionnement exécutif [10].

Ainsi, des déficits d'inhibition ont été fréquemment rapportés dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer [revue complète in 11]. À l'épreuve de Stroop[11], des effets d'interférence considérablement plus importants chez les patients que chez des sujets âgés normaux ont été observés, même lorsque la présence d'un ralentissement généralisé chez les patients est prise en compte. De même, une absence ou une réduction de l'effet de priming aux épreuves d'amorçage négatif[12] a également été décrite. En ce qui concerne les capacités d'inhibition sémantique, les patients éprouvent des difficultés importantes à inhiber une réponse prédominante mais inadéquate lors de la réalisation de l'épreuve de Hayling[13], et une incapacité à s'empêcher de traiter des informations distractrices lors d'une tâche de lecture. Cependant, tous les processus inhibiteurs n'apparaissent pas altérés par la maladie d'Alzheimer. Ainsi, des performances normales lors de la réalisation d'épreuves d'inhibition motrice ont été mises en évidence. Lors de ces épreuves, on demande au sujet de répondre le plus rapidement possible lors de la présentation de chaque stimulus, à l'exception d'un certain type de stimuli défini avant le début de l'épreuve (par exemple, ne pas répondre lorsqu'un triangle est présenté) ou lorsqu'un signal survient suite à la présentation du stimulus. De même, des effets normaux d'inhibition de retour[14] ont été observés. Sur base de ces résultats, Amieva et al. [11] ont récemment proposé l'existence d'une atteinte sélective

11. L'effet d'interférence dans la tâche de Stroop se rapporte à une augmentation des temps de réponse pour dénommer la couleur de l'encre dans laquelle un item est imprimé, lorsque cet item représente un nom de couleur (exemple : le mot « bleu » écrit en « vert ») par rapport à des items neutre (par exemple, l'item XXX imprimé en vert).

12. Le paradigme d'amorçage négatif consiste notamment en la présentation simultanée de deux items dont l'un est l'item-cible et est toujours présenté dans une couleur particulière (par exemple en rouge) tandis que l'autre a le statut de distracteur et est présenté dans une autre couleur (par exemple en vert). La consigne donnée au sujet est de traiter le plus rapidement possible l'item-cible (par exemple, dénommer des lettres) tout en ignorant l'item-distracteur. Dans certains cas, l'item qui était distracteur lors de l'essai n-1 devient l'item-cible à l'essai n. Lors de ces essais, on observe une augmentation des temps de réponse, qui a été attribuée à des résidus d'inhibition portant sur l'item qui a du être ignoré à l'essai n-1 et qui par la suite est devenu cible.

13. Dans cette tâche, les sujets doivent compléter des phrases dont le dernier mot est absent et est facilement prédictible par le contexte. Dans la première partie, les sujets complètent la phrase par le mot attendu (condition d'initiation) tandis que dans la seconde partie, ils doivent trouver un mot qui n'entretient aucun rapport avec le contexte de la phrase (condition de suppression). La condition de suppression nécessite d'inhiber le mot qui est automatiquement activé par le contexte, afin de fournir une réponse non reliée avec le reste de la phrase. Ainsi par exemple, si dans la condition de suppression la phrase présentée est *Il fait froid, ferme la …,* une réponse qui sera considérée comme correcte sera par exemple *mandarine* (à la place du mot attendu *fenêtre)*, un mot qui respecte la structure syntaxique de la phrase mais ne présente aucun lien sémantique avec cette dernière.

14. L'inhibition de retour renvoie à une augmentation des temps de réponse lorsque le sujet doit traiter un item présenté à une localisation spatiale qui a été explorée peu de temps auparavant.

de certains processus inhibiteurs dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, les patients présenteraient une performance déficitaire aux tâches nécessitant la mise en œuvre de processus contrôlés (ou volontaires) d'inhibition, telles que l'épreuve de Stroop, tandis que des tâches se basant sur des processus plus automatiques (telles qu'une épreuve d'inhibition de retour) seraient préservées. Les performances des patients sont également déficitaires à une série d'autres épreuves également considérées comme faisant intervenir (entre autres processus) différents aspects du fonctionnement exécutif, telles que par exemple les épreuves de fluence verbale, de génération aléatoire de chiffres (qui nécessite de mettre en place une stratégie de réponse non-automatique) et des épreuves de labyrinthes (nécessitant des capacités de planification de l'action).

L'ensemble de ces résultats est donc compatible avec l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif relativement étendu dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, le peu d'études ayant exploré simultanément différents aspects du fonctionnement exécutif chez ces patients semblent indiquer une certaine spécificité de l'atteinte. Ainsi, nous avons déjà relevé que seuls les processus contrôlés d'inhibition sont altérés. Par ailleurs, d'autres données semblent indiquer que les patients Alzheimer présentent des difficultés uniquement lors de la réalisation de tâches qui requièrent la manipulation de l'information et nécessitent une importante flexibilité cognitive [12].

FONCTIONS INSTRUMENTALES

7

Le langage et les processus sémantiques

Des déficits au niveau de la sphère langagière peuvent survenir de façon très précoce dans environ 10 % des cas de la maladie, et ces déficits se généralisent à l'ensemble de la population au fur et à mesure de la progression de celle-ci [revue complète in 13]. Il semble par ailleurs bien établi qu'une grande partie des troubles du langage présentés par les patients Alzheimer provient de la dégradation de leurs représentations sémantiques. En effet, ces patients présentent de façon assez consistante une performance déficitaire aux épreuves de dénomination d'images, de catégorisation sémantique et d'amorçage sémantique ; et les difficultés observées à ces tâches s'amplifient avec la progression de la maladie [14].

Les difficultés initiales de production du langage s'expriment par la présence d'un manque du mot, qui s'amplifiera dans le décours de la maladie. Ce manque du mot deviendra progressivement un problème majeur puisqu'il amènera à la production d'un discours spontané difficilement compréhensible, notamment par la présence prédominante de termes indéfinis, de paraphasies verbales ou sémantiques et de répétitions (« jargon »). Une réduction lexicale spécifique à certaines classes de mots a également été mise en évidence, l'utilisation des mots foncteurs et des verbes apparaissant moins altérée que celle des noms et des adjectifs. Par ailleurs, des difficultés au niveau du langage écrit vont s'exprimer, de façon relativement précoce, par une agraphie et une alexie. De même, l'aspect pragmatique du discours se détériore, avec une perte des intentions communicatives et un non-respect des règles implicites d'interactions sociales. Par contre, les dimensions phonologiques et syntaxiques du langage apparaissent préservées jusqu'à un stade tardif de la maladie.

Des difficultés de compréhension du langage, tant oral qu'écrit, ont également été mises en évidence. Plus précisément, la compréhension de mots isolés et d'énoncés simples apparaît préservée tandis que des difficultés apparaissent lors de la présentation de phrases dont la compréhension nécessite de mettre en place des inférences, ou de prendre en compte des relations de nature causales ou comparatives.

Les praxies et gnosies

L'apraxie représente une perturbation de l'activité gestuelle, en l'absence de déficits sensori-moteurs ou de compréhension. L'existence de déficits praxiques dans la maladie d'Alzheimer a été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature [15, 16]. Ces déficits concernent plus particulièrement les apraxies idéomotrice et idéatoire[15]. De façon générale, les déficits semblent affecter de façon assez constante le système conceptuel (qui fournit une représentation abstraite de l'action à effectuer), et, de façon moins systématique, le système de production de l'action (qui permet la réalisation effective de cette action). Par ailleurs, l'apraxie de l'habillage constitue également une perturbation fréquemment observée aux stades relativement avancés de la maladie.

L'agnosie correspond à des difficultés à répondre aux stimuli environnementaux, de nouveau en l'absence de tout déficit sensoriel primaire ou de compréhension. Plusieurs formes d'agnosies, associées à différents types d'informations sensorielles (visuelles, auditives, tactiles), ont été décrites. Ce type de déficit a également été observé dans la maladie d'Alzheimer [16, 17]. Les troubles apparaissent toutefois fort variables selon les patients. Par exemple, la présence d'une agnosie visuelle a été attribuée tant à une altération des processus perceptifs précoces (jugements de taille, de longueur…), que du traitement de la forme globale des objets ou de l'intégration des éléments locaux en une forme globale, ainsi qu'à des problèmes de discrimination figure/fond.

TRAITEMENT DE L'INFORMATION ÉMOTIONNELLE

Les capacités de traitement de l'information émotionnelle dans le décours de la maladie d'Alzheimer retiennent de plus en plus l'attention des chercheurs depuis quelques années (pour une revue, voir Zaitchik & Albert [18]). En effet, des déficits à ce niveau s'avèrent particulièrement invalidants pour un grand nombre d'activités de la vie quotidienne.

Ainsi, des difficultés à percevoir et identifier correctement différentes expressions émotionnelles (joie, colère, tristesse…) ont été fréquemment mises en évidence chez ces patients, et cela pour différents types de matériel (visages, voix, prosodie, mouvements corporels). Cependant, ces difficultés ne sont pas présentes chez tous les patients [19] et semblent être en relation avec le déficit cognitif global ou avec une altération du traitement de l'information non verbale (décodage perceptif, mémoire visuelle, habiletés praxiques…). Les patients Alzheimer apparaissent toutefois sensibles à la valence émotionnelle du matériel à traiter. En effet, lors de la mémorisation de récits comportant ou non une composante émotionnelle, les patients, malgré une performance globale de rappel déficitaire, présentent de meilleurs scores pour les récits à valence émotionnelle par rapport aux récits neutres.

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES TROUBLES COGNITIFS

Longtemps, la maladie d'Alzheimer a été considérée comme un processus dégénératif homogène, touchant de manière diffuse l'ensemble des fonctions cognitives. Cette

15. L'apraxie idéomotrice consiste en un déficit de la sélection des éléments qui constituent un mouvement, amenant à des erreurs de type spatial et temporel. Ce trouble affecte les gestes symboliques, expressifs, arbitraires ainsi que, selon certains auteurs, les pantomimes. L'apraxie idéatoire consiste en une atteinte de la représentation d'une action, et se caractérise par des difficultés spécifiques lors de la manipulation des objets. Des erreurs « idéatoires » consistent par exemple en l'assimilation d'une partie du corps à l'objet, la mauvaise disposition des doigts sur l'objet, l'utilisation d'un mauvais objet, même si cette utilisation est correcte.

vision des choses a aujourd'hui évolué et l'on reconnaît que la maladie d'Alzheimer peut affecter de manière relativement isolée certains processus et en épargner d'autres [revue complète in 20].

En outre, tant la nature des processus déficitaires que l'évolution des troubles peuvent varier considérablement d'un patient à l'autre et cette hétérogénéité peut se manifester non seulement entre les grandes fonctions cognitives (comme par exemple entre les capacités langagières et visuospatiales) mais aussi au sein d'une fonction particulière (par exemple, entre différents systèmes mnésiques). Ainsi par exemple, Galton et al. [21] ont décrit treize cas de patients présentant une démence de type Alzheimer confirmée au plan anatomopathologique : quatre de ces patients présentaient un profil neuropsychologique typique (présentation initiale de troubles de la mémoire épisodique suivie de déficits attentionnels, langagiers, sémantiques et visuospatiaux), alors que les autres patients montraient un profil atypique, se manifestant initialement par des troubles progressifs visuels (n = 1), langagiers (n = 6), ou évoquant une atteinte biparietale (n = 2). Récemment, Stopford et al. [22] ont montré l'existence de profils mnésiques distincts dans un groupe relativement important (N = 67) de patients au stade initial de la maladie. Plus précisément, il apparaît que, pour un degré de détérioration cognitive similaire, certains patients présentent des problèmes spécifiques de mémoire de travail, avec de meilleures capacités de rétention à long terme, et d'autres le profil inverse.

Par ailleurs, l'hétérogénéité des déficits cognitifs présentés par les patients semble liée à l'atteinte neuropathologique sous-jacente. En effet, les profils neuropsychologiques observés dans un groupe de 41 patients se regroupent selon les axes des domaines exécutifs, mnésiques et visuospatiaux, et chacune de ces pathologies est associée respectivement à la distribution relative des lésions pathologiques au niveau des régions frontales, temporales et pariétales.

MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES ET DE PERSONNALITÉ

Si la conscience des troubles cognitifs (et plus particulièrement mnésiques, voir « La métamémoire », p. 110) a été relativement bien explorée dans la maladie d'Alzheimer, peu d'informations sont actuellement disponibles quant à la perception qu'ont les patients de leurs modifications comportementales et de personnalité[16].

Il apparaît toutefois que ces patients présentent une absence de conscience de leurs modifications de personnalité, et se perçoivent en réalité de la façon dont le proche décrit leur personnalité prémorbide. Cependant, cette anosognosie resterait spécifique à certaines facettes de la personnalité [23]. Notamment, les patients sous-estiment leur niveau de docilité, de soumission/manque d'assurance, et inversement, ils surestiment leur niveau de sociabilité et d'extraversion. Ce manque de conscience des changements de personnalité pourrait en partie provenir de leurs déficits mnésiques [24]. En effet, la mise à jour de l'image de soi se base sur la récupération de souvenirs autobiographiques, un processus altéré dans la maladie d'Alzheimer (voir « La mémoire autobiographique », p. 110). Finalement, les patients Alzheimer sont conscients de leurs difficultés comportementales dans différentes activités de la vie quotidienne, mais tendent à sous-estimer l'ampleur de ces déficits [25].

16. Le niveau de conscience de ce type de modifications est déterminé en comparant l'évaluation faite par un proche et par le patient du comportement/des réactions de ce dernier dans toute une série de situations de la vie quotidienne.

RÉSERVE COGNITIVE

Plusieurs études de cas ont relaté, chez des patients Alzheimer manifestant parfois des troubles cognitifs massifs et étendus, le maintien de certaines aptitudes spécifiques dans des domaines où les patients avaient atteint un niveau d'expertise élevé avant l'entrée en démence (peindre, jouer du trombone ou du piano, etc. [revue complète in 26]. Ce type d'observations suggère que la pratique intensive et le degré d'expertise prémorbide rendraient certaines capacités cognitives moins vulnérables au processus démentiel.

Ce type d'observation est compatible avec la notion de « réserve cognitive » développée par Stern et al. [revue complète in 27]. La notion de réserve cognitive suggère qu'il n'existe pas de relation directe entre la sévérité d'une atteinte cérébrale et les effets de cette atteinte sur le fonctionnement cognitif. En effet, des patients présentant un niveau de réserve cognitive important seront plus à même de résister à l'effet de la pathologie cérébrale, et par conséquent présenteront, pour une même sévérité d'atteinte neuropathologique, des performances cognitives moins affectées que celles de patients qui présentent une réserve cognitive moindre. En d'autres mots, les patients Alzheimer ayant une réserve cognitive importante, et qui sont pourtant à des stades plus avancés de la maladie (tels qu'attesté par l'imagerie cérébrale) peuvent fonctionner à un niveau de sévérité clinique équivalent à celui de patients qui sont dans des stades plus légers de la maladie, mais qui ont une réserve cognitive moindre. Il convient toutefois de souligner qu'une importante réserve cognitive ne fait que différer l'apparition des symptômes cognitifs, puisque la pathologie progresse indépendamment du niveau initial de réserve.

Actuellement, ce concept de réserve cognitive, bien que particulièrement intéressant dans le contexte du diagnostic précoce et du décours temporel des troubles cognitifs présentés par les patients, reste relativement peu spécifié d'un point de vue théorique. Il a été proposé que les variations interindividuelles de réserve cognitive soient le résultat de différences génétiques et de parcours de vie différents (niveau d'étude, activités professionnelles et de loisir…). Plus précisément, selon Stern, la réserve cognitive d'un sujet représenterait sa capacité à optimiser ses performances lors de la réalisation de tâches diverses par le biais de l'utilisation de stratégies cognitives alternatives, impliquant le recours à des réseaux cérébraux qui ne sont habituellement pas requis pour la réalisation de ces tâches.

MALADIE D'ALZHEIMER EN TANT QUE SYNDROME DE DÉCONNEXION

De nombreuses données provenant de domaines différents sont consistantes avec la présence de modifications affectant la connectivité cérébrale dans la maladie d'Alzheimer [revue complète in 28]. Selon cette hypothèse, la maladie d'Alzheimer ne serait pas la conséquence d'une atteinte pathophysiologique dans un ou plusieurs systèmes neuronaux mais plutôt la conséquence d'un déficit de la connectivité effective[17] entre régions, amenant à des interactions anormales entre les systèmes neuronaux.

17. La connectivité effective estime l'influence qu'une population neuronale exerce sur soit une autre soit sur la relation entre plusieurs autres populations neuronales.

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 corticocorticales reliant les différentes régions corticales. Par ailleurs, des travaux d'électrophysiologie (électroencéphalographie et magnétoencéphalographie) ont mis en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle tant entre les régions antérieures et postérieures du cerveau qu'entre les hémisphères cérébraux. Les techniques d'imagerie cérébrale, telles que la tomographie à émission de positons et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, ont également permis d'apporter des arguments en faveur d'une diminution de la connectivité entre régions dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, des études de volumétrie ont montré une réduction globale de la taille du corps calleux (qui est la principale commissure reliant les deux hémisphères) et des études portant sur le métabolisme cérébral ont mis en évidence une réduction du nombre de corrélations fonctionnelles entre les régions frontales et pariétales, ainsi qu'une perte partielle des interrelations entre régions homologues gauches et droites.

Un transfert inefficace de l'information entre régions cérébrales a également été démontré en utilisant des épreuves cognitives. Ainsi, les perturbations du transfert interhémisphérique de l'information ont été explorées en évaluant le traitement de l'information par chaque hémisphère séparément (condition intrahémisphérique) ou par l'activation combinée des deux hémisphères via le corps calleux (condition interhémisphérique). Différentes épreuves explorant les différentes parties du corps calleux ont été administrées : des épreuves motrices de coordination manuelle, des épreuves somesthésiques de gnosie visuelle et de reconnaissance tactile, des épreuves de détection et de discrimination visuelle. Dans l'ensemble, les résultats obtenus suggèrent la présence de déficits interhémisphériques chez les patients. En effet, ces derniers présentent des performances déficitaires lorsqu'une co-activation des hémisphères s'avère nécessaire (conditions interhémisphériques), alors que leurs performances dans les situations intrahémisphériques correspondantes sont globalement préservées.

DIAGNOSTIC PRÉCOCE

La problématique du diagnostic précoce apparaît cruciale dans la maladie d'Alzheimer (pour une présentation détaillée, voir Collette et al. [20]). En effet, la mise en place de traitements (cognitifs et pharmacologiques) efficaces et susceptibles d'aider les patients dans leur vie quotidienne dépend pour une large part de l'identification précoce de la maladie, c'est-à-dire bien avant l'apparition de déficits cognitifs sévères.

Il est actuellement bien établi (voir « Hétérogénéité des troubles cognitifs », p. 115) que la maladie d'Alzheimer n'est pas un processus homogène touchant l'ensemble du fonctionnement cognitif. Cependant, en dépit de l'hétérogénéité des troubles présentés par les patients, les déficits affectant la mémoire épisodique et les fonctions exécutives (ou processus contrôlés) sont observés de façon systématique dès les stades précoces de la maladie. L'évaluation simultanée de ces deux aspects du fonctionnement cognitif s'avère donc cruciale pour le diagnostic précoce de la maladie.

En effet, la maladie d'Alzheimer se caractérise par une longue période préclinique durant laquelle une altération des processus de mémoire épisodique peut déjà être détectée (voir par exemple Bäckmann et al. [29]). Toutes les épreuves de mémoire épisodique ne possèdent cependant pas le même pouvoir discriminant quant au diagnostic précoce de la maladie. Ainsi, il semblerait que les mesures de rappel différé soient plus efficaces que les mesures de rappel immédiat. D'autres travaux indiquent

cependant que les épreuves permettant la meilleure prédiction de la maladie sont celles dans lesquelles un support cognitif est fourni tant à l'encodage qu'à la récupération, par exemple sous la forme d'une catégorisation sémantique à l'encodage et/ou d'un apport d'indices catégoriels lors de la phase de rappel.

L'atteinte précoce des processus contrôlés dans la maladie d'Alzheimer a été clairement démontrée dans une étude de Fabrigoule et al. [30]. Ces auteurs ont suivi longitudinalement une cohorte de sujets âgés initialement sains (ne présentant aucun signe de démence) et ont analysé de façon rétrospective les performances des sujets qui ont par la suite développé la maladie d'Alzheimer. Il est apparu que ces sujets présentaient une performance cognitive initiale (c'est-à-dire à un moment ou aucun signe de démence n'avait été mis en évidence) plus faible à une série d'épreuves dont le dénominateur commun était le recours aux processus contrôlés (ou exécutifs).

L'aspect prédictif des tâches de mémoire épisodique est consistant avec les données neuropathologiques et de neuro-imagerie cérébrale montrant la présence de modifications précoces au niveau des structures temporales internes. Cependant, comme la mémoire épisodique est sous-tendue par un large réseau de régions cérébrales, les déficits précoces des patients à ce niveau pourraient également provenir d'un transfert moins efficace de l'information entre différentes régions de ce réseau (hypothèse de déconnexion, voir « Réserve cognitive », p. 117). La présence de déficits exécutifs précoces peut également s'interpréter en termes de déconnexion. En effet, le fonctionnement exécutif dépend de l'intégration d'informations en provenance de régions cérébrales distinctes (tant antérieures que postérieures, voir par exemple Collette et al. [31]). Dans cette perspective, l'existence d'une déconnexion entre différentes régions cérébrales d'association amènerait à un déficit dans le transfert de l'information, ce qui expliquerait les difficultés des patients Alzheimer lors de la réalisation de tâches exécutives nécessitant le traitement rapide et simultané de différents types d'informations.

CONCLUSION

L'objectif de ce chapitre était de faire le point sur les connaissances actuelles concernant le fonctionnement cognitif dans la maladie d'Alzheimer. Il en ressort que tous les domaines cognitifs sont affectés par la maladie, mais toutefois dans des proportions diverses (pour une présentation résumée, voir tableau 7.1).

Ainsi, on observe une diminution massive des capacités de mémoire épisodique. Par contre l'intégrité des autres systèmes mnésiques apparaît relativement préservée, pour peu qu'ils ne nécessitent pas une intervention trop importante des processus de contrôle (attentionnels et exécutifs). En ce qui concerne les fonctions instrumentales, les déficits apparaissent très variables d'un patient à l'autre, et surviennent globalement plus tardivement. La maladie va également affecter le traitement des informations émotionnelles et provoquer des modifications au niveau de la personnalité du patient et de sa façon de se comporter au quotidien.

Il ressort également des données présentées dans ce chapitre que la maladie d'Alzheimer se caractérise par une importante hétérogénéité des patterns de déficit à un niveau individuel, associée à une altération précoce et systématique de certains processus (la mémoire épisodique et les fonctions exécutives). Ce paradoxe apparent entre hétérogénéité des patterns de déficits et troubles cognitifs commun à l'ensemble des patients se résout en considérant la nature des tâches de mémoire et des tâches exécutives, ainsi que les changements neuropathologiques associés à la maladie. En

TABLEAU 7.1 — Principaux troubles cognitifs et comportementaux dans la maladie d'Alzheimer.

Domaine	*Nature des difficultés*
Mémoire à court terme	Déficit de stockage à court terme d'informations verbales et visuospatiales
Mémoire épisodique	Encodage peu élaboré Oubli accéléré des informations Déficit dans l'utilisation de stratégies de récupération
Mémoire implicite	Réduction de l'amorçage par production
Mémoire procédurale	Globalement préservée
Mémoire autobiographique	Perte des souvenirs autobiographiques épisodiques, avec gradient temporel
Métamémoire	Anosognosie pour les déficits mnésiques Difficultés à prédire leurs performances en mémoire épisodique
Fonctionnement attentionnel	Difficultés de désengagement et de réorientation de l'attention (attention sélective) Déficit en attention divisée
Fonctionnement exécutif	Déficit des processus contrôlés d'inhibition Déficit de flexibilité cognitive
Fonctions instrumentales	Dégradation des représentations sémantiques Difficultés de production du langage (manque du mot, altération du discours…) Difficultés de compréhension du langage (inférences et relations causales) Apraxie idéomotrice et idéatoire ; apraxie de l'habillage dans les stades avancés de la maladie
Traitement de l'information émotionnelle	Difficultés à identifier les expressions émotionnelles
Modifications comportementales et de personnalité	Anosognosie pour les changements de personnalité Sous-estimation des difficultés dans les activités de vie quotidienne

effet, l'importante hétérogénéité de la localisation des modifications cérébrales présentées par les patients va conduire à des déficits cognitifs variés (langagiers, praxiques, ou visuospatiaux). Cependant, les tâches de mémoire épisodique et les tâches exécutives nécessitent un grand nombre de processus cognitifs divers ainsi que l'intégration d'informations en provenance de différentes régions cérébrales. Étant donné les déficits de connectivité entre régions présentés par les patients, ces épreuves seront donc altérées quel que soit le pattern neuropathologique individuel.

Par conséquent, d'un point de vue clinique, l'utilisation de tâches de mémoire épisodique et exécutive sera privilégiée lors d'un bilan cognitif ciblé ayant pour but le diagnostic précoce de la maladie. Par contre, un bilan exhaustif de toutes les facettes du fonctionnement cognitif s'avérera indispensable pour déterminer précisément l'ensemble des capacités préservées et altérées lors de l'établissement d'un programme individuel de prise en charge de ce type de patients.

RÉFÉRENCES

[1] Adam S, Collette F. Mémoire de travail et maladie d'Alzheimer. *In* Aubin G, Coyette F, Pradat-Diehl C, Vallat-Azouvi C (eds.), *Neuropsychologie de la mémoire de travail*. Solal, Marseille, 2007 : 381-412.

[2] Adam S. Le fonctionnement de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. *In* Belin C, Ergis AM, Moreaud O (eds.), *Actualités sur les démences : Aspects cliniques et neuropsychologiques.* Solal, Marseille, 2006 : 135-65.

[3] Adam S. Approche neuropsychologique de la prise en charge des stades débutants de la maladie d'Alzheimer. *Soumis*, 2007.

[4] Fleischman DA, Gabrieli JDE. Repetition priming in normal aging and Alzheimer's disease : A review of findings and theories. *Psychology and Aging* 1998 ; *13* : 88-119.

[5] Beaumieux H, Hubert V, Witkowski T et al. Which processes are involved in cognitive procedural learning ? *Memory* 2006 ; *14* : 521-39.

[6] Piolino P, Desgranges B, Belliard S et al. Autobiographical memory and autonoetic consciousness : Triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain* 2003 ; *126* : 2203-19.

[7] Souchay C. Metamemory in Alzheimer's disease. *Cortex* 2007 ; *43* : 987-1003.

[8] Collette F, Van der Linden M. Processus attentionnels et maladie d'Alzheimer. *In* Couillet J, Leclercq M, Moroni C, Azouvi P (eds.), *Neuropsychologie de l'attention*. Solal, Marseille, 2002 : 157-73.

[9] Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attentional dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease : Relationships to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000 ; *38* : 252-71.

[10] Collette F, Van der Linden M. La mémoire de travail. *In* Ergis AM, Gély-Nargeot MC, Van der Linden M (eds.), *Mémoire et maladie d'Alzheimer. Capacités mnésiques perturbées et préservées. Évaluation et prise en charge des troubles mnésiques.* Solal, Marseille, 2005 : 35-71.

[11] Amieva H, Phillips LH, Della Sala S, Henry JD. Inhibitory functioning in Alzheimer's disease : A review. *Brain* 2004 ; *127* : 949-64.

[12] Lafleche G, Albert MS. Executive function deficits in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1995 ; *9* : 313-20.

[13] Kertesz A. Language in Alzheimer's disease. *In* Morris RG, Becker JT (eds.), *Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease*. Oxford University Press, Oxford, 2004 : 197-218.

[14] Moreaud O. Connaissances sémantiques et maladie d'Alzheimer. *In* Belin C, Ergis AM, Moreaud O (eds.), *Actualités sur les démences : Aspects cliniques et neuropsychologiques*. Solal, Marseille, 2006 : 109-33.

[15] Spinnler H. Alzheimer's disease. *In* Denes G, Pizzamiglio L (eds.), *Handbook of clinical and experimental neuropsychology*. Psychology Press, Hove (UK), 1999 : 699-746.

[16] Kidron D, Freedman M. Motor functioning. *In* Morris RG, Becker JT (eds.), *Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease*. Oxford University Press, Oxford, 2004 : 249-66.

[17] Charnallet A. Déficits visuo-perceptifs dans l'atrophie corticale postérieure et la maladie d'Alzheimer. *In* Belin C, Ergis AM, Moreaud O (eds.), *Actualités sur les démences : Aspects cliniques et neuropsychologiques.* Solal, Marseille, 2006 : 247-74.

[18] Zaitchick D, Albert MS. Cognition and emotion. *In* Morris R, Becker J (eds.), *Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease*. Oxford University Press, Oxford, 2004.

[19] Luzzi S, Piccirilli M, Provinciali L. Perception of emotions on happy/sad chimeric faces in Alzheimer's disease : Relationship with cognitive functions. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders* 2007 ; *7* : 130-5.

[20] Collette F, Van der Linden M, Juillerat A, Meulemans T. A cognitive neuropsychological approach to Alzheimer's disease. *In* Mullingan R, Van der Linden M, Juillerat A (eds.), *Clinical management of early Alzheimer's disease*. Erlbaum, Mahwah, 2003 : 33-73.

[21] Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease : A clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000 ; *123* : 484-98.

[22] Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Distinct memory profiles in Alzheimer's disease. *Cortex* 2007 ; *43* : 846-57.

[23] Rankin KP, Baldin E, Pace-Savitsky C et al. Self awareness and personality change in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and* Psychiatry 2005 ; *76* : 632-9.

[24] Klein SB, Costabile KA. Preserved knowledge of self in a case of Alzheimer's dementia. *Social Cognition* 2003 ; *21* : 157-65.

[25] Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosugery, Psychiatry* 2006 ; *77* : 719-25.

[26] Beatty WW, English S, Dean K et al. Representations of knowledge about dominoes in demented and normal elderly players. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 1999 ; *23* : 399-407.

[27] Stern Y. *Cognitive reserve. Theory and applications.* Taylor and Francis, New York, 2007.

[28] Delbeuck X, Van der Linden M, Collette F. Alzheimer's disease as a dysconnection syndrome. *Neuropsychological Review* 2003 ; *13* : 79-92.

[29] Bäckman L, Small BJ, Fratiglioni L. Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain* 2001 ; *124* : 96-102.

[30] Fabrigoule C, Rouch I, Taberly A et al. Cognitive process in preclinical phase of dementia. *Brain* 1998 ; *121* : 135-41.

[31] Collette F, Hogge M, Salmon E, Van der Linden M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience* 2006 ; *139* : 209-21.

7

POUR ALLER PLUS LOIN

Belin C, Ergis AM, Moreaud O. *Actualités sur les démences : Aspects cliniques et neuropsychologiques*. Solal, Marseille, 2006.

Ergis AM, Gély-Nargeot MC, Van der Linden M., *Mémoire et maladie d'Alzheimer. Capacités mnésiques perturbées et préservées. Évaluation et prise en charge des troubles mnésiques*. Solal, Marseille, 2005.

Morris RG, Becker JT. *Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease*. Oxford University Press, Oxford, 2004.

Mullingan R, Van der Linden M, Juillerat A. *Clinical management of early Alzheimer's disease*. Erlbaum, Mahwah, 2003.

8 LES DÉMENCES FRONTOTEMPORALES

Xavier Delbeuck, Florence Lebert, Florence Pasquier

Définitions et généralités
Trois principaux syndromes de démence frontotemporale
Conclusion

Les démences frontotemporales (DFT) sont les démences dégénératives les plus fréquentes après la maladie d'Alzheimer, notamment chez les sujets de moins de 65 ans. Depuis quelques années, un intérêt considérable a été porté à ces démences tant dans le domaine clinique que fondamental. Ces démences sont typiquement considérées comme des démences « non-Alzheimer », car il y a peu de chevauchement entre DFT et maladie d'Alzheimer, ce qui n'est pas le cas des démences à corps de Lewy et des démences vasculaires, d'où l'intérêt de bien les identifier. En effet, les enjeux familiaux, l'évolution et les traitements sont très différents de ceux de la maladie d'Alzheimer.

DÉFINITIONS ET GÉNÉRALITÉS

La DFT est un syndrome caractérisé par des troubles du comportement inauguraux qui restent au premier plan tout au long de l'évolution (les déficits cognitifs « classiques » étant au second plan). Ceux-ci peuvent égarer le diagnostic vers des pathologies psychiatriques et sont associés à une dégénérescence des régions antérieures du cerveau. La dégénérescence des lobes frontaux et temporaux peut aussi donner des troubles du langage prédominants, ce qui fait que même s'il est plus exact de parler de dégénérescence lobaire frontotemporale [1], certains auteurs parlent de DFT pour désigner les trois principaux syndromes :

– la DFT telle qu'on vient de la décrire encore appelée variante frontale ou comportementale, présentation la plus fréquente et la mieux connue ;

– la démence sémantique ;

– l'aphasie progressive primaire non fluente (APPNF).

Ces deux derniers syndromes, en lien avec une dégénérescence temporale, sont parfois appelés variants temporaux. C'est pourquoi il est plus prudent de préciser le syndrome dont on veut parler.

Il existe des points communs entre ces syndromes : ils touchent des patients jeunes, généralement de moins de 65 ans, parfois très jeunes (les formes les plus précoces de DFT comportementales ont été décrites chez des patients d'une vingtaine d'années), mais des cas plus tardifs sont possibles, et les formes familiales, de transmission autosomique dominante sont fréquentes (30-40 % des cas). Une atrophie des régions frontales et temporales antérieures, parfois pariétales antérieures, est visible en imagerie structurale (IRM, scanner) et un hypométabolisme des mêmes régions est observé en imagerie fonctionnelle (TEMP ou TEP). Des chevauchements sont possibles entre les différents syndromes : un patient aphasique peut présenter au cours de l'évolution des troubles du comportement, les patients ayant des troubles du comportement inauguraux deviennent mutiques, etc. La durée d'évolution des DFT est comparable à celle de la maladie d'Alzheimer.

Du point de vue neuropathologique, plusieurs types d'inclusions pathologiques intracellulaires sont décrits (tau positives, ubiquitine positives, neurofilamentaires…) qui correspondent pour certaines à des mutations génétiques différentes (gène de la protéine tau, gène de la progranuline, tous deux sur le chromosome 17, ou mutations sur le chromosome 3, 9…). Au sein d'une même famille, plusieurs phénotypes (présentations cliniques) sont décrits. Des chevauchements avec d'autres pathologies comme la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome de dégénérescence corticobasale (apraxie gestuelle avec syndrome parkinsonien asymétrique) ou encore la paralysie supranucléaire sont possibles.

TROIS PRINCIPAUX SYNDROMES DE DÉMENCE FRONTOTEMPORALE

VARIANTE COMPORTEMENTALE DE DFT

Le premier consensus diagnostique [2] a décrit les principaux symptômes des DFT (tableau 8.1). En 1998 [1] et 2001 [3], des critères révisés ont été proposés avec une présentation plus catégorielle des mêmes symptômes.

TABLEAU 8.1 — Critères comportementaux et affectifs de Lund & Manchester [2].

Troubles du comportement	Début insidieux et progression lente Négligence physique précoce (manque de soins, d'hygiène) Négligence des convenances sociales (manque de tact, écarts de conduite) Conduite désinhibée précoce (sexualité non refrénée, actes de violence, jovialité inappropriée, déambulations incessantes) Rigidité mentale et inflexibilité Hyperoralité (augmentation des prises de nourriture, lubies, consommation excessive de tabac ou de boissons alcoolisées, exploration orale des objets) Conduites stéréotypées et persévérations (vagabondage, tics, activités rituelles, collectionnisme) Conduites d'utilisation Distractibilité, impulsivité, impersistance Perte précoce de la conscience que les troubles puissent provenir d'une pathologie de son fonctionnement mental
Troubles affectifs	Dépression, anxiété, sentimentalité excessive, idées fixes et idées suicidaires, idées fausses précoces et éphémères Indifférence émotive, insouciance affective, manque d'empathie et de sympathie Apathie Amimie
Troubles du langage	Réduction progressive du langage Stéréotypies verbales Écholalie, persévérations, mutisme
Fonctions préservées	Orientation spatiale et praxies
Signes physiques	Réflexes archaïques précoces, troubles des conduites sphinctériennes, akinésie, hypertonie, tremblement Hypotension artérielle, variations tensionnelles

L'évaluation comportementale

Les troubles du comportement étant inauguraux, l'évaluation comportementale a un rôle fondamental dans le diagnostic précoce. Trois principaux outils ont été développés en vue d'une aide au diagnostic :

– le *Frontal Behavioural Inventory* ou FBI [4] est une liste de 24 items regroupant les signes comportementaux habituels de la DFT avec quelques signes neurologiques en plus. Chaque item est coté de 0 à 3, de « aucun » à « sévère ». Un score supérieur à 30 est considéré comme spécifique de la DFT comparativement à la maladie d'Alzheimer et à la « démence » dépressive ;

– l'Échelle de dysfonctionnement frontal (EDF) ou *Frontotemporal Behavioral Scale* [5] se distingue des 2 autres échelles par le fait que les symptômes sont regroupés

en 4 classes de manifestations de dysfonctionnement frontal : la perte du contrôle de soi, les manifestations de négligence physique ou de l'environnement, les signes d'une réduction d'intérêt associés aux manifestations de persévération et les modifications affectives. Les auteurs expliquent ce choix par la variabilité des tableaux cliniques rencontrés au sein des DFT. Il est attribué un point lorsqu'il y a au moins un symptôme présent dans une classe (score maximum : 4 points). Un score supérieur ou égal à 3 points donne une sensibilité de 100 % et une spécificité de 93 % à cette échelle dans les formes légères de démence (MMS $\geqslant$ 18), la validation ayant été faite auprès de patients DFT, atteints de maladie d'Alzheimer et atteints de démence vasculaire ;

– le *Middelheim Frontality Score* ou MFS [6] consiste en un questionnaire portant sur 10 domaines comportementaux. Un point est attribué à chaque domaine. L'outil a été validé comparativement à des patients Alzheimer. Un seuil de 5 permet d'avoir une sensibilité de 88,7 % et une spécificité de 89 % pour le dépistage des troubles du comportement associés à la DFT.

L'évaluation neuropsychologique

Pour argumenter le diagnostic, une perturbation des tests dits « frontaux » ou exécutifs doit être recherchée chez ces patients qui peuvent manifester des troubles lorsqu'ils sont confrontés à des situations nouvelles (troubles de planification, flexibilité mentale, inhibition, capacités d'abstraction, etc.). Certaines études ont montré un dysfonctionnement exécutif plus prononcé dans la DFT que dans la maladie d'Alzheimer [7], mais pas pour toutes les épreuves [8]. Les divergences entre études s'expliquent par le choix des tests mais également par le caractère multidéterminé des épreuves exécutives (qui peuvent potentiellement être échouées pour des raisons non exécutives), les facteurs pris en compte pour l'appariement des deux populations de patients (par exemple, des épreuves comme le MMS ne sont pas adaptées pour évaluer le niveau de détérioration cognitive des patients DFT et donc pour les apparier sur la sévérité de démence avec des patients Alzheimer), etc. Par ailleurs, ces études se sont généralement limitées à regarder le fonctionnement exécutif des patients de manière isolée, sans référence au niveau de performance dans d'autres sphères cognitives. Pourtant, comme le soulignent les critères de Neary et al. [1], des difficultés exécutives devraient être observées dans la DFT en l'absence de troubles sévères de mémoire, d'aphasie ou de troubles perceptivospatiaux, contrairement à ce qui est attendu dans la maladie d'Alzheimer. En conséquence, le bilan neuropsychologique doit s'assurer de la préservation des capacités dans d'autres sphères cognitives telles que le langage, la perception visuelle élémentaire, les habiletés spatiales et la mémoire, à un stade débutant de la maladie [9]. Toutefois, certains patients DFT peuvent présenter des troubles mnésiques sévères dès le début de leur maladie, comme il a été rapporté dans quelques cas confirmés par une autopsie [10], certains patients ayant d'ailleurs initialement reçu le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Des difficultés de mémoire sont en fait fréquemment retrouvées dans les études de groupe de patients DFT. Ainsi, à l'épreuve de rappel libre/rappel indicé 16 items [11], des difficultés équivalentes dans la condition de rappel libre peuvent être constatées chez les patients atteints de DFT et de la maladie d'Alzheimer appariés sur le score à l'échelle de démence de Mattis par rapport à des participants de contrôle. Cependant, les patients DFT bénéficient davantage de l'indiçage que les patients Alzheimer [12]. Ces résultats suggèrent que les difficultés de mémoire des patients DFT affectent plus spécifiquement les processus de récupération en mémoire en laissant les capacités d'encodage et de stockage globalement préservées.

Outre des différences quantitatives, des divergences qualitatives entre DFT et maladie d'Alzheimer sont également notées [13]. Ainsi, à score équivalent dans une épreuve, le type d'erreurs peut être fort différent dans ces populations : lors d'épreuves visuoconstructives, les patients Alzheimer peuvent réaliser des erreurs de type spatial

(c'est-à-dire dessiner des éléments individuels d'une figure de manière isolée ou dans un alignement spatial non correct) alors que les patients DFT sont susceptibles d'ajouter des détails supplémentaires par rapport au modèle original.

Si les troubles des fonctions exécutives sont attendus, leur absence n'exclut pas le diagnostic de DFT. Ces perturbations sont en effet principalement observées en cas d'atrophie frontale diffuse s'étendant au cortex frontal dorsolatéral mais peuvent être absentes lorsque l'atrophie est limitée à la région orbitale interne [14]. Pour cette raison, l'examen neuropsychologique doit être complété par d'autres outils pour corroborer l'hypothèse diagnostique. Les aspects de cognition sociale sont particulièrement intéressants à cet égard. Des études récentes ont en effet mis en évidence une perturbation de celle-ci notamment par le biais d'épreuves évaluant la théorie de l'esprit (capacité à se représenter l'état mental d'autrui, ses pensées et ses sentiments), comme le test des faux pas (le sujet doit détecter au sein de différentes histoires si un personnage dit quelque chose qu'il n'aurait pas dû dire ou quelque chose de maladroit). Cette dernière épreuve est fréquemment perturbée chez les patients DFT par rapport aux participants de contrôle et aux patients Alzheimer [15]. Les patients DFT ont plus particulièrement des difficultés à donner une explication empathique (affective) pour les faux pas commis [16]. Ces perturbations de la cognition sociale sont liées à un dysfonctionnement orbitofrontal ou préfrontal interne [17] et aux modifications comportementales des patients DFT. Elles doivent donc être recherchées en cas de suspicion de DFT au stade précoce. De même, il est possible d'objectiver des troubles du traitement de l'émotion dans cette population. Cette question a notamment été abordée par le biais d'épreuves visant à évaluer les capacités des patients DFT à reconnaître des émotions sur les visages [18], notamment les émotions négatives, comparativement aux patients Alzheimer [19].

Cliniquement, l'étude de la cognition sociale peut contribuer au diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer mais également avec d'autres affections démentielles. Ainsi, les patients DFT ont des difficultés à réaliser des inférences pour comprendre des bandes dessinées et des histoires humoristiques (qui sont interprétées de manière concrète et littérale), alors que les patients présentant une démence sous-corticale (maladie de Huntington) n'en ont pas (même si leurs inférences sont déviantes par rapport à l'interprétation conventionnelle). Cette différence entre les deux populations est d'ailleurs constatée lors de l'analyse de contenu des descriptions des situations : les patients DFT utilisent significativement moins de verbes se référant à un état mental que les patients Huntington qui les utilisent dans une même proportion que les participants de contrôle [20].

En dehors de la cognition sociale et de la reconnaissance des émotions, d'autres aspects cognitifs peuvent être intéressants comme les confabulations [21] ou encore les capacités de prise de décision [16] qui sont généralement perturbées chez les patients DFT.

La prise en charge pharmacologique

L'altération du système sérotoninergique est celle la plus souvent rapportée parmi les modifications des neuromédiateurs dans la DFT (variante comportementale), contrairement à l'atteinte cholinergique au premier plan dans la maladie d'Alzheimer. Les études neuropathologiques ont décrit dans la DFT une réduction des métabolites de la sérotonine, une réduction des récepteurs 5HT2a du cortex frontal et une perte cellulaire dans le noyau raphé dorsalis. L'imagerie fonctionnelle en tomographie par émission de positons a confirmé la réduction des récepteurs 5HT2a. Le lien entre modifications du comportement et altérations du système sérotoninergique est renforcé par l'efficacité des agents sérotoninergiques dans des études cliniques en ouvert, comme en double aveugle contre placebo. Les stéréotypies sont la cible de la fluvoxa-

mine [22], tandis que la trazodone, inhibiteur de la recapture de la sérotonine mais aussi antagoniste 5HT2a, disponible en pharmacie hospitalière, a entraîné une amélioration significative des troubles du comportement dans un essai en double aveugle. La cible de cette substance était surtout les troubles des conduites alimentaires, l'agitation, les symptômes dépressifs et l'irritabilité [23]. La réduction des troubles du comportement paraît dans notre expérience allonger le maintien au domicile. À l'inverse, certains traitements sont délétères comme les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, indiqués dans la maladie d'Alzheimer et les neuroleptiques classiques indiqués dans les pathologies psychotiques, ce qui appuie la nécessité d'un diagnostic précis pour la prise en charge du patient.

La prise en charge rééducative

À ce jour, peu d'études ont été publiées sur la prise en charge rééducative de la DFT. Dans le cas de la variante frontale, des approches comportementales ont été tentées pour limiter l'influence des troubles comportementaux qui peuvent être difficiles à gérer pour l'entourage. Cette approche propose notamment d'apprendre une nouvelle réponse face à une situation problème. Ainsi, des comportements comme une vérification obsessionnelle ou une errance peuvent être modifiés en apprenant une réponse alternative au patient dans les situations où s'exprime la difficulté [24].

La prise en charge institutionnelle

Certains symptômes sont particulièrement sensibles à l'environnement, comme l'apathie et l'agressivité. Ainsi, ils peuvent disparaître rapidement durant une hospitalisation même sans modification pharmacologique. Campbell et al. [25] avaient déjà noté l'influence des caractéristiques environnementales sur les symptômes comportementaux frontaux et le bénéfice des hospitalisations. Dans ce cas de figure, une analyse qualitative de l'environnement habituel et actuel doit être faite, portant sur les caractéristiques des relations humaines, des conditions matérielles et des événements de vie récents. L'hospitalisation diffère du domicile entre autres par la multiplicité des intervenants, leur peu de familiarité, leur faible lien émotionnel, le professionnalisme de la relation, la limitation de l'espace, l'absence de survenue d'événements inattendus exigeant un niveau élevé de ressources attentionnelles et de fonctions exécutives, l'absence de libre accès aux toxiques comme l'alcool, différents éléments pouvant influencer un comportement « frontal ».

La prise en charge sociale

Une rencontre avec une assistante sociale est à recommander afin d'envisager les aides médicosociales pouvant dépendre de l'âge du patient. Parmi ces offres, certains accueils de jour ont spécialisé une plage horaire pour les malades jeunes, ils sont à recommander particulièrement aux patients DFT.

L'aide aux aidants

Les besoins des proches de patients DFT sont souvent très différents de ceux des malades Alzheimer. D'abord, ils connaissent l'errance diagnostique, en raison d'une confusion diagnostique initiale fréquente avec une maladie psychiatrique donc potentiellement réversible et sensible au comportement de l'environnement familial. Ces repères sont transformés par l'annonce d'une origine neurologique aux troubles, longtemps difficile à croire, en raison de l'aspect isolé des modifications comportementales puisque les fonctions cognitives sont altérées de façon bien moins évidente. Les changements de comportement du patient conduisent progressivement à l'isolement social, les dépenses inconsidérées à une précarisation familiale, l'indifférence affective à la

remise en cause de la relation de couple, le trouble du contrôle de soi parfois à des actes de violence conjugale pouvant être favorisés par des conduites addictives, et l'apathie à un épuisement familial. À cet âge, les proches passent souvent par une période de révolte qui peut les motiver à participer à une association, à un groupe de paroles à condition qu'il soit très orienté sur les malades jeunes. Avec la connaissance progressive de la maladie, l'angoisse du risque génétique peut apparaître.

DÉMENCE SÉMANTIQUE

Le tableau clinique et cognitif

La démence sémantique est parfois considérée comme la variante temporale de la DFT. Comme son nom l'indique, elle se caractérise par la présence à l'avant-plan de difficultés concernant la mémoire sémantique (responsable du stockage à long terme de nos connaissances générales sur le monde). Les patients atteints d'une démence sémantique présentent donc une dégradation de leurs connaissances sur la signification des mots, des objets, des faits et des concepts. Cette dégradation n'est toutefois pas toujours visible en situation d'entretien puisque le discours des patients reste fluent au début de la maladie (sans trouble de nature phonologique ou syntaxique ni de manque du mot) mais devient plus évident, par exemple, en situation de dénomination d'objets (le patient produit une paraphasie sémantique, ou reste perplexe). En outre, les patients présentent des troubles de la compréhension (le patient demandant ce que certains mots veulent dire) et peuvent présenter aussi des déficits en modalité écrite avec notamment des problèmes pour la lecture et l'écriture de mots irréguliers.

Les patients atteints de démence sémantique se distinguent d'autres types de démence comme la maladie d'Alzheimer ou les autres variantes de DFT par des performances plus déficitaires aux tests évaluant la mémoire sémantique [26], tels que les tests d'appariement comme le *Pyramid and Palm Tree Test* (dans cette épreuve, on demande au patient d'apparier des objets en fonction de liens fonctionnels ou catégoriels), cela que les stimuli soient présentés sous forme de mots ou d'images. Les difficultés dans la démence sémantique ne sont en effet pas dépendantes d'une modalité particulière de présentation de l'information (les patients ne présentent pas de difficulté pour détecter ou percevoir le stimulus mais bien pour lui assigner une signification). Cette perte de connaissance sémantique peut donc s'observer que l'objet soit vu, entendu, touché ou goûté (agnosie multimodale) et ne porte pas uniquement sur les connaissances verbales du patient [27]. Certains facteurs semblent toutefois influencer les performances comme la notion de familiarité par rapport à un objet ou un concept. Ainsi, les patients atteints de démence sémantique peuvent continuer à utiliser correctement certains objets personnels dans leur vie quotidienne alors qu'ils se montrent incapables d'utiliser un exemplaire non familier (perceptivement différent) de ce même objet [28]. Par ailleurs, bien que la démence sémantique altère les connaissances sémantiques, elle semble pourtant épargner les connaissances numériques : des dissociations ont ainsi été documentées avec préservation des connaissances arithmétiques dans la démence sémantique [29].

Outre cette dégradation des concepts, l'apparition graduelle de difficultés pour reconnaître les personnes est possible, souvent mise en relation avec une atrophie plus marquée au niveau du lobe temporal droit que gauche. Ainsi, Thompson et al. [30] ont observé une double dissociation de performances entre deux patients atteints de démence sémantique dans des épreuves de connaissances générales sur le monde et de connaissances sur des personnes célèbres. Le premier patient présentait une atrophie prédominant au niveau du lobe temporal gauche et l'histoire de ses troubles se caractérisait par l'apparition progressive de difficultés d'expression et de compréhension. Le

patient manifestait des difficultés plus marquées quant aux connaissances générales sur le monde (*Pyramid and Palm Tree Test*) que pour les connaissances sur les personnes célèbres (apparier deux personnalités sur base de leur catégorie professionnelle). En revanche, le second patient présentait le profil inverse de performances (difficultés plus marquées pour les personnes célèbres). L'histoire de ses troubles était d'ailleurs caractérisée par l'apparition progressive de difficultés pour reconnaître des personnes familières et la neuro-imagerie mettait en évidence une atrophie prédominant au niveau temporal droit. Outre la différence de profil cognitif, les patients atteints de démence sémantique avec une variante temporale droite auraient des changements comportementaux plus marqués que les patients ayant une variante temporale gauche [31]. Les troubles comportementaux observés au cours de la démence sémantique sont notamment un manque d'empathie et un égocentrisme, une parcimonie, une rigidité mentale, des comportements stéréotypés, et la perte de la notion de danger [32].

L'atteinte de la mémoire sémantique reste relativement isolée à un stade débutant de la démence sémantique, avec une préservation globale des autres sphères cognitives. Ainsi, contrairement à la variante frontale de la DFT, les fonctions exécutives et attentionnelles ne semblent pas spécifiquement altérées dans le cas de cette variante temporale [33]. Il est également à noter que, contrairement à la maladie d'Alzheimer, l'orientation et les habiletés perceptives et visuospatiales sont préservées dans la démence sémantique. En revanche, les épreuves de mémoire épisodique ne semblent pas nécessairement adaptées pour distinguer démence sémantique et maladie d'Alzheimer [34], cela bien que les patients atteints de démence sémantique ne manifestent pas (contrairement aux patients Alzheimer) de troubles de la mémoire patents dans leur vie quotidienne.

8

La prise en charge rééducative

Une réacquisition de vocabulaire perdu est possible chez les patients atteints de démence sémantique, d'autant plus s'il persiste une connaissance résiduelle du concept. Un réapprentissage peut notamment s'observer suite à une exposition intensive autour du nom du concept mais cette connaissance se détériore rapidement dès que la pratique est interrompue. En conséquence, il semble important de considérer avec attention quelles vont être les cibles de la rééducation dans la démence sémantique en privilégiant des concepts utiles au patient dans sa vie quotidienne. Par ailleurs, au vu de la nature dégénérative de la démence sémantique, le maintien du vocabulaire plutôt qu'un réapprentissage serait à conseiller, en favorisant le travail sur base d'objets similaires à ceux que le patient rencontre dans sa vie quotidienne.

APHASIE PROGRESSIVE PRIMAIRE NON FLUENTE

Le tableau clinique et cognitif

La troisième variante de DFT est l'APPNF. Cette dernière est caractérisée par une perturbation lentement progressive du langage, principalement au niveau de la production (tableau 8.2). Cette difficulté peut rester relativement isolée pendant de nombreuses années, c'est-à-dire en l'absence de difficulté significative dans les autres domaines cognitifs et en l'absence de problèmes comportementaux. L'expression orale des patients est particulièrement perturbée : le discours est hésitant et laborieux avec une réduction de la fluence, en raison, notamment, de pauses liées à la recherche de mots. Au sein du discours, des paraphasies phonémiques, un agrammatisme et/ou une anomie peuvent être observés [35].

TABLEAU 8.2 — Résumé comparatif des critères de démence sémantique et APPNF [1].

Démence sémantique	*APPNF*
Début insidieux et évolution progressive	Début insidieux et évolution progressive
Trouble du langage caractérisé par un discours fluent (langage spontané « vide »)	Trouble du langage caractérisé par un discours non fluent
Perte du sens des mots (problèmes de dénomination et de compréhension)	Préservation du sens des mots au stade débutant
Présence de paraphasies sémantiques et/ou prosopagnosie et/ou agnosie associative	Présence d'au moins une des manifestations suivantes : agrammatisme, paraphasies phonémiques, anomie
Absence de trouble perceptif	Absence de trouble perceptif
Répétition de mots préservée	Trouble de la répétition possible
Dyslexie et dysgraphie de surface possible	Alexie et agraphie possible

Ces difficultés de la production langagière sont mises en évidence lors de l'anamnèse et sont confirmées en tâches de dénomination. Le manque du mot qui s'aggrave avec la maladie est parfois compensé par le recours à des circonlocutions, un mime d'utilisation ou encore des approximations phonémiques. Une amélioration partielle suite à une ébauche orale phonologique peut parfois être constatée. La production de paraphasies phonémiques tant dans le langage spontané que lors des épreuves de dénomination est caractéristique de l'APPNF contrairement à d'autres types de démence neurodégénérative comme la maladie d'Alzheimer [36]. Elle peut aussi s'observer lors de la répétition et ce, de manière plus marquée pour les phrases que pour les mots.

L'expression est progressivement perturbée par la présence d'un agrammatisme (omission ou utilisation incorrecte de termes grammaticaux marquant les liens entre les éléments lexicaux de la phrase tels que les articles, les prépositions, les conjonctions, etc.), évoluant vers un style télégraphique. Par exemple, dans des épreuves de complètement de phrases, certains patients APPNF vont rencontrer des difficultés marquées pour décrire des images s'ils doivent recourir à une tournure grammaticale comme la voix passive. Enfin, la parole peut également être compliquée dans l'APPNF par une dysarthrie ou un bégaiement.

Au niveau de la réception du langage, la compréhension de mots isolés reste préservée, suggérant l'intégrité de la mémoire sémantique. Les difficultés dans des épreuves sémantiques sont d'ailleurs moindres que dans la démence sémantique [26], avec des connaissances sémantiques non verbales bien préservées dans l'APPNF. Ainsi, des profils différents aux épreuves classiques de fluence verbale peuvent être constatés entre ces deux syndromes : les patients atteints de démence sémantique manifestent classiquement une fluence catégorielle plus perturbée que la fluence littérale alors les patients APPNF présentent le profil de diminution de performances inverse. Malgré cette préservation relative de la mémoire sémantique dans l'APPNF, des problèmes de compréhension sont toutefois constatés. Des difficultés peuvent en effet être observées lorsqu'on demande aux patients d'apparier une image à une phrase (désignation en choix multiple de l'image qui correspond à la signification de la phrase), cela d'autant plus que la phrase est complexe grammaticalement. Cet effet de la complexité grammaticale sur la compréhension a été mis en relation avec des difficultés de mémoire de travail [37].

À côté de ces difficultés au niveau du langage oral, des modifications peuvent également être constatées en langage écrit. La lecture est non fluente et laborieuse avec la production possible des paralexies phonémiques. De même, des erreurs orthographiques (dysgraphie de surface) et des erreurs grammaticales peuvent être constatées.

Malgré l'atteinte du langage, l'APPNF ne s'accompagne pas initialement d'une perte d'autonomie dans les activités de vie quotidienne et les autres sphères cognitives restent relativement préservées pendant les premières années de la maladie (au moins pendant deux ans pour répondre à la définition d'aphasie progressive primaire). Ainsi, à la différence de la maladie d'Alzheimer, il n'est pas observé de difficulté d'orientation spatiale et temporelle dans le quotidien, (contrastant avec les faibles performances en test, du fait des problèmes de langage), de raisonnement, des aptitudes visuoperceptives ou de mémoire épisodique. Il faut cependant noter que les performances aux tests de mémoire épisodique verbale peuvent être perturbées par les difficultés langagières du patient APPNF mais les épreuves de mémoire épisodique non verbale permettent de s'assurer d'une préservation de ce domaine (les patients APPNF comme les patients atteints de démence sémantique ne manifestant pas de signes dans la vie quotidienne de perturbation de la mémoire épisodique). Toutefois, les patients APPNF ont des difficultés en mémoire de travail verbale constatées notamment par la mise en évidence d'un empan verbal réduit.

En résumé, l'APPNF est un syndrome clinique regroupant différentes caractéristiques cliniques (anomie, paraphasie phonémique et/ou agrammatisme) interférant avec la fluence du discours du patient. À ce titre, elle se distingue de l'aphasie progressive primaire fluente (le discours est fluent avec présence d'une anomie et trouble de compréhension de mots isolés [38]) que certains auteurs proposent de rapprocher de la démence sémantique [39].

La prise en charge rééducative

8

L'APPNF peut répondre à la rééducation. À l'heure actuelle, la prise en charge de l'APPNF est largement influencée par les techniques développées pour les cas d'aphasie d'origine vasculaire par exemple. Il est important cependant de bien considérer lors de la mise en place de la rééducation (comme pour les autres variantes de DFT) que cette prise en charge s'inscrit dans le cadre d'une pathologie neurodégénérative et que le but devrait être le maintien d'un maximum d'autonomie du patient dans sa vie quotidienne (et non une restauration de la fonction langagière).

CONCLUSION

Les démences frontotemporales forment un groupe hétérogène de syndromes associant dans des proportions diverses des troubles du comportement, du langage et des connaissances sémantiques. Le profil neuropsychologique et comportemental est donc capital non seulement pour le diagnostic mais pour la prise en charge, très différente de celle de la maladie d'Alzheimer.

RÉFÉRENCES

[1] Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998 ; *51 (6)* : 1546-54.

[2] Brun A, Englund E, Gustafson L et al. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; *57* : 416-418.

[3] McKhann GM, Albert MS, Grossman M et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia : report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 2001 ; *58 (11)* : 1803-9.

[4] Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory : diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997 ; *24 (1)* : 29-36.

[5] Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H. Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998 ; *12 (4)* : 335-9.

[6] De Deyn PP, Engelborghs S, Saerens J et al. The Middelheim Frontality Score : a behavioural assessment scale that discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005 ; *20 (1)* : 70-9.

[7] Walker AJ, Meares S, Sachdev PS, Brodaty H. The differentiation of mild frontotemporal dementia from Alzheimer's disease and healthy aging by neuropsychological tests. *Int Psychogeriatr* 2005 ; *17 (1)* : 57-68.

[8] Pasquier F, Lebert F, Grymonprez L, Petit H. Verbal fluency in dementia of frontal lobe type and dementia of Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; *58 (1)* : 81-4.

[9] Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2005 ; *4 (11)* : 771-80.

[10] Graham A, Davies R, Xuereb J et al. Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain* 2005 ; *128 (Pt 3)* : 597-605.

[11] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, GREMEM. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). *In* Van der Linden M, Adam S, Agniel A, et GREMEM (Eds), *L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Solal, Marseille, 2004 : 25-47.

[12] Pasquier F, Grymonprez L, Lebert F, Van der Linden M. Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase* 2001 ; *7 (2)* : 161-71.

[13] Thompson JC, Stopford CL, Snowden JS, Neary D. Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; *76 (7)* : 920-7.

[14] Gregory CA, Serra-Mestres J, Hodges JR. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia : how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests ? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999 ; *12 (2)* : 128-35.

[15] Gregory C, Lough S, Stone V et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease : theoretical and practical implications. *Brain* 2002 ; *125 (Pt 4)* : 752-64.

[16] Torralva T, Kipps CM, Hodges JR et al. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 2007 ; *45 (2)* : 342-9.

[17] Kipps CM, Hodges JR. Theory of mind in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience* 2006 ; *1 (3-4)* : 235-44.

[18] Lavenu I, Pasquier F, Lebert F et al. Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999 ; *13 (2)* : 96-101.

[19] Fernandez-Duque D, Black SE. Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2005 ; *43 (11)* : 1673-87.

[20] Snowden JS, Gibbons ZC, Blackshaw A et al. Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 2003 ; *41 (6)* : 688-701.

[21] Nedjam Z, Devouche E, Dalla Barba G. Confabulation, but not executive dysfunction discriminate AD from frontotemporal dementia. *Eur J Neurol* 2004 ; *11 (11)* : 728-33.

[22] Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R et al. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; *17 (3)* : 117-21.

[23] Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia : a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; *17 (4)* : 355-9.

[24] Lough S, Hodges JR. Measuring and modifying abnormal social cognition in frontal variant frontotemporal dementia. *J Psychosom Res* 2002 ; *53 (2)* : 639-46.

[25] Campbell JJ, Duffy JD, Salloway SP. Treatment strategies for patients with dysexecutive syndromes. *In* Salloway SP, Malloy PF, et Duffy JD (eds.), *The frontal lobes and neurospychiatric illness*. American Psychiatric Press, Washington DC, 2001 : 274.

[26] Rogers TT, Ivanoiu A, Patterson K, Hodges JR. Semantic memory in Alzheimer's disease and the frontotemporal dementias : a longitudinal study of 236 patients. *Neuropsychology* 2006 ; *20 (3)* : 319-35.

[27] Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K et al. Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia* 2000 ; *38 (9)* : 1207-15.

[28] Bozeat S, Ralph MA, Patterson K, Hodges JR. The influence of personal familiarity and context on object use in semantic dementia. *Neurocase* 2002 ; *8 (1-2)* : 127-34.

[29] Zamarian L, Karner E, Benke T et al. Knowing 7 × 8, but not the meaning of "elephant" : evidence for the dissociation between numerical and non-numerical semantic knowledge. *Neuropsychologia* 2006 ; *44 (10)* : 1708-23.

[30] Thompson SA, Graham KS, Williams G et al. Dissociating person-specific from general semantic knowledge : roles of the left and right temporal lobes. *Neuropsychologia* 2004 ; *42 (3)* : 359-70.

[31] Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia : behavioral-cognitive implications. *Neurology* 2003 ; *61 (9)* : 1196-203.

[32] Snowden JS, Bathgate D, Varma A et al. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; *70 (3)* : 323-32.

[33] Perry RJ, Hodges JR. Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology* 2000 ; *54 (12)* : 2277-84.

[34] Scahill VL, Hodges JR, Graham KS. Can episodic memory tasks differentiate semantic dementia from Alzheimer's disease ? *Neurocase* 2005 ; *11 (6)* : 441-51.

[35] Grossman M, Ash S. Primary progressive aphasia : a review. *Neurocase* 2004 ; *10 (1)* : 3-18.

[36] Mendez MF, Clark DG, Shapira JS, Cummings JL. Speech and language in progressive nonfluent aphasia compared with early Alzheimer's disease. *Neurology* 2003 ; *61 (8)* : 1108-13.

[37] Grossman M, Moore P. A longitudinal study of sentence comprehension difficulty in primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; *76 (5)* : 644-9.

[38] Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001 ; *49 (4)* : 425-32.

[39] Adlam AL, Patterson K, Rogers TT et al. Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia : two sides of the same coin ? *Brain* 2006 ; *129 (Pt 11)* : 3066-80.

POUR ALLER PLUS LOIN

Deramecourt V, Lebert F, Pasquier F. Démences frontotemporales. *In Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Neurologie.* Elsevier, Paris, 2008 : 17-057-A-30.

Kipps CM, Hodges JR. Theory of mind in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience* 2006 ; *1 (3-4)* : 235-44.

Lebert F. Démences frontotemporales : Aspects comportementaux. *In* Belin C, Ergis AM, et Moreaud O (eds.), *Actualités sur les démences : Aspects cliniques et neuropsychologiques*. Solal, Marseille, 2006 : 291-307.

Lebert F, Pasquier F. Démence frontotemporale : Histoire comportementale d'une maladie neurologique. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2008 ; *6 (1)* : 1-9.

Lebert F, Pasquier F. Prise en charge d'un patient présentant une démence frontotemporale. *Revue de Gériatrie* 2007 ; *32 (suppl)* : 1-6.

9 LES DÉMENCES ET LES TROUBLES COGNITIFS NON DÉMENTIELS D'ORIGINE VASCULAIRE

Martine Roussel, Olivier Godefroy

Maladies cérébrovasculaires
Troubles cognitifs vasculaires

Véritable priorité de santé publique, la pathologie neurovasculaire est fréquente avec 120 à 160 000 nouveaux accidents vasculaires cérébraux (AVC) par an en France. Elle constitue la première cause de handicap de l'adulte, la deuxième cause de démence et l'une des trois causes majeures de mortalité dans les pays occidentaux. Ainsi, 15 à 20 % des patients décèdent au terme du premier mois post-AVC et des séquelles fonctionnelles sont observées chez 60 à 75 % des survivants. Les séquelles sont liées aux troubles moteurs et locomoteurs, puis aux troubles cognitifs et comportementaux et aux syndromes anxiodépressifs [1].

La classique approche analysant les troubles cognitifs en fonction de la localisation de la lésion vasculaire a été renouvelée par des travaux évaluant les performances de patients consécutifs (c'est-à-dire inclus consécutivement) quelle que soit la localisation de la lésion vasculaire. Ces travaux ont révélé, d'une part la fréquence des troubles cognitifs après un AVC (qu'ils soient suffisamment sévères pour correspondre aux critères de démence ou non), et d'autre part, ont isolé un profil plus spécifique à la pathologie neurovasculaire dominé par des troubles dysexécutifs, mnésiques et une bradypsychie.

Avant d'exposer les résultats des principaux travaux dévolus aux perturbations cognitives de la pathologie neurovasculaire, nous en rappelons les principaux mécanismes pour le lecteur non spécialisé.

MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

Le terme d'AVC regroupe principalement les accidents ischémiques (représentant 80 % environ des AVC), les hémorragies cérébrales (10 % environ) et méningées (5 % environ) et d'autres pathologies plus rares dont les thromboses veineuses cérébrales. L'AVC réalise typiquement un déficit neurologique soudain qui concerne une région cérébrale ce qui explique le classique caractère focal de la symptomatologie. Ils peuvent concerner tous les sujets mais atteignent plus souvent un patient de plus de 60 ans avec un ou plusieurs facteurs de risque vasculaire, comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'alcoolisme et la fibrillation auriculaire. Avant de développer les troubles cognitifs vasculaires, nous proposons de rappeler les principales caractéristiques des pathologies cérébrovasculaires.

ACCIDENTS ISCHÉMIQUES

Le cerveau est irrigué par quatre pédicules artériels naissant de la crosse aortique : deux artères carotides internes et deux artères vertébrales. À l'étage intracrânien, les deux artères vertébrales s'unissent pour donner le tronc basilaire qui se divise en deux artères cérébrales postérieures (figure 9.1). Chaque artère carotide interne donne quatre branches terminales : l'artère cérébrale antérieure, l'artère cérébrale moyenne (ou sylvienne), l'artère choroïdienne antérieure et l'artère communicante postérieure. Le fonctionnement et la survie des neurones nécessitent une irrigation sanguine importante. Une diminution importante du débit sanguin régional entraîne initialement une perte de fonction des neurones (qui se traduit par un déficit neurologique) et si la diminution de débit n'est pas rapidement corrigée, le processus de mort neuronale (responsable de l'infarctus cérébral) est enclenché. La diminution du débit sanguin régional est le plus souvent liée à une occlusion artérielle par un caillot originaire d'une artère ou du cœur.

FIG. 9.1 — *Angiographie par résonance magnétique des troncs supra-aortiques et du polygone de Willis.*
Artères gauches et droites : carotides primitives (0) et internes (1), vertébrales (2), basilaire (3), cérébrales moyennes (4).

Les différents types d'accidents ischémiques

Les accidents ischémiques cérébraux sont soit *transitoires* c'est-à-dire responsables d'un déficit durant moins de 24 heures (le plus souvent moins de dix minutes), soit *constitués* et alors liés à un infarctus cérébral visualisé sur l'imagerie. L'accident ischémique transitoire témoigne d'un risque élevé d'événement vasculaire majeur à brève échéance.

Il est habituel de distinguer trois grands types d'infarctus cérébraux qui correspondent à des mécanismes, tableaux cliniques et devenirs différents : les infarctus lacunaires, territoriaux et jonctionnels. Les infarctus lacunaires (ou lacunes) constituent des infarctus de petite taille (diamètre inférieur ou égal à 15 mm) et siègent dans les régions hémisphériques profondes (noyaux lenticulaire et caudé, capsule interne, centre ovale) ou la protubérance. Ils sont liés à une maladie des artérioles perforantes, le plus souvent la lipohyalinose (modification des vaisseaux sanguins causée par une hypertension artérielle chronique). Leur petite taille et leur siège profond expliquent qu'ils soient responsables de troubles limités à une fonction (motrice ou sensitive le plus souvent). Les infarctus territoriaux concernent plus ou moins complètement la région irriguée par

une artère (le plus souvent l'artère cérébrale moyenne ou postérieure) et sont habituellement liés à l'occlusion de l'artère porteuse. Enfin, l'infarctus jonctionnel réalise un infarctus situé à la jonction de deux territoires artériels (artère cérébrale postérieure et moyenne notamment) et suggère un mécanisme de bas débit comme cela est observé en cas de sténoses et occlusions multiples des artères cervicales.

Les principales causes des accidents ischémiques

Les causes diffèrent selon l'âge et sont dominées par :

– l'athérosclérose (trouvée dans environ un tiers des cas) ;

– les maladies des petits vaisseaux (environ 25 % des cas) dominées par la lipohyalinose ;

– les embolies d'origine cardiaque (environ 25 % des cas) dominées par la fibrillation auriculaire.

D'autres causes sont observées moins fréquemment ou dans des populations particulières, comme la dissection (fissure dans la paroi de l'artère) des artères carotides ou vertébrales et les anomalies de la coagulation. Une cause rare de maladie des petits vaisseaux est le CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy*) qui est lié à une mutation du gène Notch3. Il entraîne parfois des migraines et surtout des accidents ischémiques répétés vers l'âge de 40 ans avec une évolution vers la démence en général vers l'âge de 60 ans.

Les principaux tableaux cliniques

Le tableau clinique dépend de la localisation de l'infarctus et de sa taille (tableau 9.1). Schématiquement les infarctus en territoire carotidien se manifestent par un déficit sensitivomoteur controlésionnel éventuellement associé à une hémianopsie controlésionnelle et à un syndrome hémisphérique dont la nature varie selon la latéralité de la lésion. Les infarctus en territoire vertébrobasilaire peuvent concerner l'artère cérébrale postérieure, le thalamus, le cervelet et le tronc cérébral. Les infarctus unilatéraux du tronc cérébral se manifestent par un syndrome alterne (associant des signes d'atteinte des nerfs crâniens du côté de la lésion et un déficit sensitivomoteur de l'hémicorps contralatéral à la lésion). Les infarctus bilatéraux entraînent le plus souvent un coma et peuvent évoluer vers un *locked-in syndrome*.

HÉMORRAGIES CÉRÉBRALES

Elles sont liées à un saignement spontané au sein du cerveau et représentent environ 10 % des AVC. La pratique distingue deux types selon la localisation : les hémorragies lobaires qui concernent tout ou partie d'un lobe cérébral et les hémorragies profondes qui siègent dans les structures sous-corticales (noyaux lenticulaire et caudé, capsule interne, centre ovale) dont on rapproche les hémorragies de la fosse postérieure (cervelet et tronc cérébral). Les causes sont multiples et diffèrent selon le type d'hémorragie : maladie des petits vaisseaux souvent liée à l'hypertension artérielle (hémorragies profondes surtout), malformations artérioveineuses (hémorragies lobaires surtout), cavernome, angiopathie amyloïde (hémorragies lobaires surtout) et troubles de la coagulation.

Les tableaux cliniques dépendent de la localisation et de la taille de l'hémorragie et sont très proches de ceux rencontrés dans l'infarctus cérébral.

TABLEAU 9.1 — Principaux tableaux cliniques des accidents ischémiques hémisphériques.

Circulation antérieure (système carotidien)	
Artère cérébrale moyenne	– Territoire cortical antérieur : déficit sensitivomoteur hémicorporel (prédominance brachiofaciale) avec aphasie (Broca) en cas de lésion gauche et possible héminégligence en cas de lésion droite. – Territoire cortical postérieur : hémianopsie latérale homonyme associée selon la latéralité lésionnelle à un syndrome hémisphérique gauche (aphasie de Wernicke, apraxie gestuelle, syndrome de Gertsmann) ou droit (apraxie constructive, anosognosie, hémiasomatognosie, héminégligence spatiale) plus ou moins complet. – Territoire profond (lenticulostrié) : déficit sensitivomoteur hémicorporel (proportionnel) avec aphasie en cas de lésion gauche.
Artère cérébrale antérieure	Déficit sensitivomoteur hémicorporel (prédominance crurale) avec aphasie (transcorticale motrice) en cas de lésion gauche. Signes dysexécutifs cliniques plus fréquents en cas d'infarctus bilatéraux : grasping, apathie, aboulie, indifférence affective, mutisme akinétique.
Artère choroïdienne antérieure	Déficit sensitivomoteur hémicorporel (proportionnel) avec hémianopsie latérale homonyme, aphasie en cas de lésion gauche et rarement héminégligence en cas de lésion droite.
Circulation postérieure (système vertébrobasilaire)	
Artère cérébrale postérieure	Hémianopsie latérale homonyme avec selon l'extension et la latéralité lésionnelle : troubles mnésiques (temporal interne et thalamus), comportementaux (thalamus), sensitivomoteurs (capsulothalamique), aphasiques (thalamus), visuognosiques (temporal inférieur), de l'orientation topographique et stratégie du regard (pariétal médial).
Infarctus thalamique	Déficit sensitif, hypersomnie, troubles comportementaux et dysexécutifs, aphasie ou héminégligence.

AUTRES PATHOLOGIES VASCULAIRES CÉRÉBRALES

L'hémorragie méningée

Consécutive à l'irruption spontanée de sang dans les espaces sous arachnoïdiens, elle représente 5 % environ des AVC et concerne plus fréquemment des sujets jeunes. Elle est liée dans 80 % des cas à une rupture d'anévrisme, les autres causes étant plus rares (malformations artérioveineuses, troubles de la coagulation, cavernome). Le tableau clinique est dominé par la survenue brutale d'une céphalée ou plus rarement d'un coma. Ce tableau peut s'enrichir secondairement de signes associés proches de ceux rencontrés dans l'ischémie cérébrale. Le traitement de l'anévrisme est réalisé à chaque fois que possible et utilise la voie endovasculaire ou une intervention neurochirurgicale.

Les thromboses veineuses cérébrales

Elles représentent environ 1 % des AVC et sont liées à l'occlusion d'un sinus veineux dural ou plus rarement d'une veine corticale. Elles surviennent souvent sur un terrain à risque de thrombose veineuse (déficit en inhibiteur de la coagulation, pathologie inflammatoire ou néoplasique, post-partum, contraception et traitement œstroprogestatif) et entraînent habituellement des céphalées auxquelles peut s'associer un accident ischémique (plus rarement hémorragique) ou une épilepsie. Leur diagnostic repose sur une procédure spécifique qui est indispensable pour conduire au traitement anticoagulant en urgence.

Les pathologies « limitrophes »

Certaines pathologies ne constituent pas à proprement parler un AVC mais sont liées à une dysfonction du système circulatoire ou de la respiration cellulaire. Ainsi, l'*anoxie cérébrale* consécutive à un arrêt circulatoire ou une hypoxie sévère et prolongée entraîne des lésions prédominant dans les secteurs jonctionnels (notamment cortex associatif supramodal et région médiotemporale) dont l'extension dépend principalement de la sévérité et durée de la défaillance. *L'encéphalopathie hypertensive* aiguë (dont un cas particulier est l'éclampsie) est liée à une hypertension artérielle importante et persistante qui génère des lésions œdémateuses prédominant typiquement dans les régions encéphaliques postérieures et frontopariétales paramédiales et entraîne des signes variés : céphalées, crises épileptiques, syndrome confusionnel et déficits cognitifs multiples où les troubles visuels sont évocateurs. Les encéphalopathies liées aux pathologies mitochondriales peuvent réaliser des tableaux d'allure vasculaire comme le *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episods* (MELAS). Les microembolies multiples réalisent plutôt un tableau encéphalopathique (déficits neurologiques multiples, syndrome confusionnel, céphalées, épilepsie, troubles de vigilance) et peuvent être observées dans différentes situations : *embolies de cholestérol* (à partir de plaques d'athérosclérose), *graisseuses* (fractures des os longs chez le sujet jeune) ou *gazeuses* (accident de plongée, traumatisme et exploration vasculaire).

PRISE EN CHARGE DES AVC : RÔLE DES UNITÉS DÉDIÉES

Les traitements des AVC, au-delà de l'objectif de cette revue, ont considérablement évolué et se conçoivent dans des unités dévolues à la prise en charge de cette pathologie. À la phase aiguë, les patients sont orientés vers une unité de soins intensifs neurovasculaires. Ces unités sont multidisciplinaires et outre les neurologues, impliquent la participation active de médecins de rééducation fonctionnelle, kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues et ergothérapeutes. À distance, une proportion importante de patients relève d'une structure de rééducation ou de réadaptation fonctionnelle impliquant, à des degrés divers selon la structure et la phase évolutive, la participation de ces équipes multidisciplinaires.

Les patients survivants sont exposés au risque de séquelles responsables d'une perte d'autonomie. Ces séquelles sont dominées par :

– les troubles moteurs et de la marche ;

– les troubles cognitivo-comportementaux, au premier rang desquels les troubles de mémoire, le ralentissement de l'action et l'atteinte des fonctions exécutives.

L'identification des déficits fonctionnels persistants et d'une éventuelle démence impose un bilan fonctionnel, incluant une évaluation cognitive et des troubles de la sphère psychiatrique, notamment anxiété et dépression, qui sont fréquents.

TROUBLES COGNITIFS VASCULAIRES

GÉNÉRALITÉS

La diversité des troubles cognitifs liée à la pathologie cérébrovasculaire est bien connue (tableau 9.2). De nombreux travaux concernant souvent des patients examinés à la phase aiguë, ont insisté sur l'aphasie et sa typologie dans les lésions hémisphériques

gauches, l'héminégligence et l'anosognosie dans les lésions de l'hémisphère droit, la cécité corticale et les agnosies visuelles des lésions occipitotemporales et les troubles dysexécutifs des lésions frontales [revue complète in 1].

TABLEAU 9.2 — Principaux déficits cognitifs de la pathologie cérébrovasculaire et localisations lésionnelles caractéristiques (chez le droitier).

Troubles cognitifs	*Localisations lésionnelles*
Aphasie	Lésion gauche : – lobe frontal (gyrus frontal moyen et inférieur), – lobe temporal (partie postérieure des gyri temporaux supérieur et moyen), – lobe pariétal (lobule pariétal inférieur) – thalamus, substance blanche (centre semiovale)
Surdité corticale et agnosies auditives	Lésion temporale (souvent bilatérale) Rarement : radiations acoustiques
Apraxie gestuelle	Lésion souvent gauche : – lobe pariétal (lobule pariétal inférieur) – lobe frontal – lobe temporal
Apraxie constructive	Lésion gauche ou droite des régions temporopariétales
Héminégligence	Lésion (nette prédominance droite) des régions temporopariétales, plus rarement frontales ou thalamiques
Hémiasomatognosie	Lésion (nette prédominance droite) des régions temporopariétales
Anosognosie	Lésion temporopariétale droite ou frontale
Cécité corticale	Lésions bi-occipitales
Agnosies visuelles	Lésions occipitotemporales (souvent bilatérales)
Syndrome de Balint	Lésions occipitopariétales bilatérales
Désorientation topographique	Lésions occipitopariétales médiales ou occipitotemporales médiales (habituellement droite)
Syndrome dysexécutif cognitif	Lésions frontolatérales, Thalamus ou striatum (trouble moins intense)
Syndrome dysexécutif comportemental	Lésions frontomédiales (surtout bilatérales) Thalamus ou striatum (trouble moins intense)
Déficit de mémoire de travail : – stockage verbal – tâche double	 Lésion temporopariétale gauche Lésions frontomédiales
Déficit de mémoire épisodique	Lésion médiotemporale, thalamique, frontale

Ces données classiques ont été complétées par des travaux étudiant des sujets consécutifs issus d'un secteur géographique ou pris en charge dans un centre pour une pathologie donnée. Ces travaux épidémiologiques ont révélé et redéfini le rôle des facteurs de risque vasculaire et celui de la pathologie vasculaire cérébrale sur la cognition.

QUELQUES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Les troubles cognitifs vasculaires sont définis par des déficits liés à une ou plusieurs lésions vasculaires cérébrales et sont typiquement d'installation brutale. Leur prévalence a été étudiée dans la population générale et après AVC.

Dans la population de plus de 65 ans, la prévalence est élevée, chiffrée à 2,5 % pour les troubles cognitifs vasculaires non démentiels et à 1,5 % pour la démence vasculaire, soit environ 4 % des sujets de plus de 65 ans atteints de troubles cognitifs ou de démence d'origine vasculaire. L'ensemble des troubles cognitifs vasculaires, auquel s'ajoute la démence mixte (liée à l'association de lésions vasculaires et de la maladie d'Alzheimer) représente quasiment autant de patients que la maladie d'Alzheimer (5 % des plus de 65 ans). Fait important, l'origine vasculaire d'un trouble cognitif peut être diagnostiquée par les examens radiologiques chez un patient qui n'a pas présenté d'épisode clinique d'AVC.

Chez les patients de plus de 60 ans, la prévalence des troubles cognitifs trois à six mois post-AVC varie entre 50 et 60 % avec 20 à 30 % de troubles cognitifs non démentiels et 15 à 30 % de démence. Ces déficits cognitifs sont encore plus fréquents chez les patients plus âgés. Ils sont partiellement expliqués par la présence de déficits cognitifs préalables à l'AVC, observés chez 8 à 15 % des patients, avec une fréquence croissant avec l'âge. Ces déficits cognitifs préalables sont souvent méconnus et nécessitent pour être dépistés un hétéroquestionnaire systématique. Enfin, les démences post-AVC répondent aux critères de démence vasculaire dans environ la moitié des cas, de démence mixte (associée à une maladie d'Alzheimer) dans environ un quart des cas ou sont liées à d'autres étiologies (alcool, etc.). Cela permet de souligner que, contrairement à une pratique répandue, une démence post-AVC ne correspond pas nécessairement à une démence vasculaire.

DÉCLIN COGNITIF ET FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE

Dans la population générale, les sujets à haut risque vasculaire ont des performances cognitives légèrement inférieures à celles de sujets dépourvus de risque et ce, alors même qu'ils n'ont jamais présenté d'AVC clinique ou radiologique. Ce déclin cognitif concerne principalement la rapidité, l'attention et les fonctions exécutives, même s'il peut parfois être mis en évidence par le *Mini Mental State Evaluation*. L'étiologie reste discutée et pourrait être liée, d'une part, à l'atrophie cérébrale et d'autre part, aux anomalies extensives de la substance blanche hémisphérique ou leucoaraïose. Toutes deux ont été observées chez les patients à haut risque vasculaire et leur présence est corrélée au déclin de rapidité, de l'attention et des fonctions exécutives.

Il faut en rapprocher la relation entre facteurs de risque vasculaire et démence. Ainsi, les sujets à haut risque vasculaire, même indemnes d'AVC, ont un risque plus élevé de démence répondant aux critères de démence vasculaire mais aussi dégénérative et notamment de maladie d'Alzheimer (tableau 9.3).

TABLEAU 9.3 — Déficits cognitifs, facteurs de risque et pathologie vasculaires.

Populations	***Troubles cognitifs***
Population communautaire de plus de 65 ans	Prévalence du trouble cognitif vasculaire non démentiel : 2,5 % Prévalence de la démence vasculaire : 1,5 % En cas de facteurs de risque vasculaire multiples : risque augmenté de développer ultérieurement un déclin cognitif et une démence (dégénérative et vasculaire)
AVC (après 60 ans)	Pré-AVC : troubles cognitifs chez 8-15 % des patients Post AVC après 3 mois : – trouble cognitif non démentiel : 20-30 % des patients – démence : 15-30 % des patients (dont 50 % de démence vasculaire)

TROUBLES COGNITIFS VASCULAIRES NON DÉMENTIELS

Les modifications cognitives et comportementales associées à la pathologie vasculaire sont regroupées sous le concept de troubles cognitifs vasculaires (*vascular cognitive impairment*) [2]. Cette entité correspond donc à un éventail plus large de situations que la démence dont la définition est restreinte à la présence de troubles mnésiques, l'association de troubles multiples et le retentissement fonctionnel. La notion de troubles cognitifs vasculaires permet d'inclure les nombreuses conséquences cognitives de la pathologie vasculaire, y compris lorsqu'il n'y a pas de démence, situation rencontrée chez environ deux tiers des patients. Les lésions vasculaires cérébrales ont des étiologies différentes (ischémie, hémorragie), peuvent atteindre sélectivement une ou plusieurs régions cérébrales et entraînent donc des profils hétérogènes. Toutefois, les travaux récents convergent pour souligner l'atteinte préférentielle des capacités mnésiques, exécutives et de la rapidité de l'action [3-12].

Plusieurs travaux incluant des séries de patients souffrant d'accident ischémique [3-5, 7-12], de rupture d'anévrisme [6] ou de malformations artérioveineuses [13] ont documenté l'atteinte des capacités mnésiques et exécutives post-AVC. Pour cette revue, nous avons retenu les études incluant une population de patients consécutifs, non déments, capables de réaliser une batterie de tests (absence d'aphasie sévère, de trouble de la compréhension, moteur ou sensoriel) et comportant une évaluation de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives à partir de tests couramment utilisés en clinique. Dans ces études, les tests les plus fréquemment utilisés étaient les suivants :

– mémoire épisodique : *Selective Reminding Test* (SRT), test de rétention visuelle de Benton (BVRT), échelle de mémoire de Wechsler (WMS-R), test d'apprentissage verbal de Californie (CVLT), 15 mots de Rey (RAVLT) ;

– fonctions exécutives : Stroop, *Trail Making Test* (TMT), test de classement de cartes du Wisconsin (WCST), fluences verbales, subtests d'initiation verbale et de séquences motrices de l'échelle de démence de Mattis (MDRS) et tests attentionnels tels que des tests de barrage de cibles.

Trois mois après un AVC ischémique, les patients (âgés de plus de 60 ans en règle générale) avaient une diminution des performances aux tests de mémoire, de rapidité et exécutifs dans toutes les études. La plupart ont conforté l'étude de Tatemichi et al. [3] et montré une altération d'au moins quatre domaines cognitifs (mémoire, langage, orientation et attention) chez un tiers des patients, un ralentissement chez environ 40 % et un trouble attentionnel dans environ 20 % des cas. Les troubles comportementaux dysexécutifs (désinhibition et aboulie notamment) ont rarement fait l'objet d'une évaluation objective à partir d'échelles standardisées mais sont parfois rapportés. Si les troubles s'amendent souvent au cours de l'évolution, certains peuvent persister des années comme le ralentissement psychomoteur et le trouble dysexécutif [14].

Dans la pathologie anévrismale, la prédominance de l'atteinte mnésique (rapportée chez environ un tiers des patients) et dysexécutive (rapportée chez environ 40 % des patients) est également trouvée. Dans les suites compliquées de rupture d'anévrisme de l'artère communicante antérieure, le profil mnésique est variable et un déficit des processus de récupération est évocateur. Associé aux troubles comportementaux dysexécutifs et attentionnels, il forme le syndrome dysexécutif classiquement observé dans cette pathologie qui nécessite une évaluation spécifique pour ne pas être méconnu. Ces troubles cognitifs peuvent être observés quelle que soit la localisation de l'anévrisme rompu. Leur intensité est déterminée principalement par la sévérité des troubles initiaux, le volume de l'hémorragie, la survenue d'un vasospasme et d'une hydrocéphalie. L'apparition de troubles cognitifs à distance de la rupture anévrismale doit faire suspecter une hydrocéphalie secondaire. Ces troubles cognitifs contribuent à l'incapacité professionnelle de cette population plus jeune que celle atteinte par

l'hémorragie et l'infarctus cérébral. Un profil proche est trouvé dans les rares études évaluant une population de patients consécutifs avec une malformation artérioveineuse [13].

L'ensemble de ces éléments montre que le ralentissement de l'action et le déficit dysexécutif sont très présents dans les troubles cognitifs vasculaires non démentiels. Cette prédominance est également trouvée dans la démence vasculaire.

DÉMENCES VASCULAIRES

La diversité des étiologies vasculaires entraîne une variabilité du profil des démences vasculaires. On observe toutefois une prédominance d'infarctus territoriaux multiples et de pathologie des petits vaisseaux (responsable d'infarctus lacunaires et d'anomalies de la substance blanche). Le mécanisme vasculaire explique que les troubles soient souvent d'installation brutale, évoluent par à-coups brutaux (à la différence de l'évolution progressive des affections dégénératives) et que des troubles non cognitifs (déficits moteurs et perceptifs, troubles de la marche et de l'équilibre, troubles sphinctériens, troubles arthriques et pseudobulbaires) puissent être observés précocement (à la différence de la maladie d'Alzheimer où les déficits perceptivomoteurs sont tardifs).

Les causes de démences vasculaires

S'il est classique de rappeler la possibilité de démence vasculaire liée à un seul infarctus stratégique (notamment du carrefour temporopariétal gauche ou du thalamus gauche), cette situation se rencontre rarement. Avant de retenir ce diagnostic, il est nécessaire d'effectuer un bilan détaillé et un suivi à la recherche d'une maladie d'Alzheimer associée (correspondant alors au diagnostic de démence mixte) ou de multiples petites lésions vasculaires parfois difficiles à objectiver sur un bilan radiologique de routine.

Les infarctus multiples (*multi-infarct dementia*) constituent la cause la plus fréquente de démence vasculaire. Ils peuvent être de type territorial ou lacunaire ou une combinaison des deux. Les infarctus territoriaux multiples, notamment lorsque l'un atteint l'hémisphère gauche, constituent une cause fréquente de démence. Du fait de leur mécanisme, ils entraînent typiquement des troubles cognitifs où l'on peut trouver un syndrome lobaire (syndrome de l'hémisphère gauche ou droit notamment ; tableau 9.1) et des éléments surajoutés (signes frontaux intenses par exemple) réalisant le classique profil en « patchwork ». Les signes focaux et l'histoire clinique d'AVC sont volontiers retrouvés. Les maladies des petits vaisseaux sont responsables d'infarctus lacunaire et d'anomalies de la substance blanche, les deux étant souvent associés. Pour les individualiser, le terme de démence vasculaire ischémique sous-corticale a été proposé et est maintenant préféré à ceux d'état lacunaire et de maladie de Binswanger. Les troubles cognitifs sont volontiers de type sous-cortico-frontaux et s'associent fréquemment à des troubles de marche et des signes pseudobulbaires. Une cause rare en est le CADASIL.

Les hémorragies multiples constituent une cause rare de démence vasculaire. Cette situation nécessite d'évoquer une angiopathie amyloïde qui peut être primitive (parfois familiale) ou évoluer dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer.

Les profils cognitifs

L'hétérogénéité des troubles cognitifs de la démence vasculaire est bien connue et peut aussi être expliquée par la diversité des mécanismes et des localisations lésion-

nelles. Une prévalence des troubles dysexécutifs sur le déficit mnésique peut être observée ce qui n'est pas le cas dans la maladie d'Alzheimer. Ainsi, Looi et al. [15] ont effectué une analyse regroupant 27 études publiées entre 1966 et 1997 qui avaient comparé les profils cognitifs de la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire. Dans ces études, l'évaluation neuropsychologique comprenait une évaluation de la mémoire épisodique (BVRT, WMS, CVLT, RAVLT, SRT) et des fonctions exécutives et attentionnelles (test de Luria, labyrinthes, *Tinkertoy test*, WCST, test de Stroop, TMT, *Continuous Performance Test*). Cette analyse montrait que l'altération de la mémoire épisodique était plus importante dans la maladie d'Alzheimer que dans la démence vasculaire où quelques études observent un déficit prédominant sur les processus de récupération. La prédominance de l'atteinte dysexécutive dans la démence vasculaire était observée dans quelques études mais n'était pas constante. Si ces résultats semblent séduisants, certaines limites sont soulignées par les auteurs. D'une part, la majorité des travaux n'a pas distingué les sous-types de démence vasculaire dont les profils cognitifs peuvent pourtant différer. Ainsi, la variabilité de l'atteinte dysexécutive pourrait être expliquée par l'inclusion de proportions variables de démence vasculaire ischémique sous corticale (liée à une pathologie des petits vaisseaux). D'autre part, le diagnostic de démence vasculaire et de maladie d'Alzheimer reposait sur des critères cliniques et neuropsychologiques sans vérification anatomopathologique. Cette situation expose au risque de biais de circularité (une démence avec déficit mnésique prédominant étant plus souvent attribuée à une maladie d'Alzheimer) qui invalide toute conclusion. Cela est d'autant plus important que chez les patients âgés les lésions vasculaires peuvent être associées aux lésions de la maladie d'Alzheimer, situation appelée démence mixte.

Deux études récentes [16, 17] ont analysé les correspondances entre profil neuropsychologique et diagnostic neuropathologique de la maladie d'Alzheimer, de la démence vasculaire et de la démence mixte. De façon intéressante, elles spécifient préalablement les profils cognitifs selon la pathologie :

– maladie d'Alzheimer : déficit de mémoire épisodique (rappel libre altéré, intrusions et fausses reconnaissances) couplé à un déficit possible des aptitudes visuospatiales, des fonctions exécutives et du raisonnement ;

– démence vasculaire : déficit dysexécutif (persévérations, initiation pauvre, déficit de flexibilité et altération de la mémoire de travail) prédominant couplé à un trouble mnésique (bénéfice de l'indiçage, peu d'intrusion et pas de fausse reconnaissance).

Ce travail montre que la prédominance du déficit mnésique prédit effectivement de façon relativement sensible et spécifique une maladie d'Alzheimer. La prédominance du déficit dysexécutif constitue un indicateur très spécifique de démence vasculaire mais peu sensible puisque d'autres profils peuvent être observés, notamment des déficits mixtes. Cette étude qui nécessite encore réplication, est précieuse pour le clinicien puisqu'elle propose des critères cognitifs très précis de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire et qu'elle montre que :

– la prédominance d'un déficit mnésique est un argument fort pour une maladie d'Alzheimer ;

– la prédominance d'un déficit dysexécutif, un argument fort pour une démence vasculaire ;

– qu'un profil très hétérogène peut être observé dans la démence vasculaire.

Le diagnostic et la prise en charge de la démence vasculaire

Le diagnostic de démence vasculaire repose sur des critères précis auquel le bilan neuropsychologique contribue volontiers. Plusieurs jeux de critères ont été proposés, le plus utilisé étant celui du NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke* et Association internationale pour la recherche et l'enseignement en neuros-

ciences) qui nécessite de faire la preuve d'une démence, d'une pathologie vasculaire cérébrale (clinique et radiologique) et d'un lien entre les deux, notamment par le décours temporel d'installation des troubles. Le score d'Hachinski reste également très utilisé. Plusieurs études ont montré que ces critères sont relativement spécifiques mais assez peu sensibles.

La prise en charge devrait surtout être préventive, le traitement des facteurs de risque vasculaire et la prévention secondaire après un premier AVC constituant notamment des volets essentiels de la prévention. Une fois la démence installée, le traitement curatif associe le traitement des facteurs de risque, de prévention secondaire et la prise en charge des troubles cognitifs et comportementaux. Dans les essais thérapeutiques, l'effet des traitements anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, galantamine) est partiel et inconstant et cela n'a pas conduit à retenir actuellement d'indication dans la démence vasculaire.

TROUBLES COGNITIFS VASCULAIRES : ÉVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE

L'évaluation des troubles cognitifs vasculaires a montré différentes caractéristiques utiles pour guider leur évaluation en routine clinique. Premièrement, le déficit cognitif est variable et peut concerner plusieurs domaines avec une prédominance de l'atteinte exécutive et du ralentissement de l'action. Les protocoles neuropsychologiques doivent donc être à la fois sensibles à différents domaines cognitifs et inclure une évaluation des fonctions exécutives et du ralentissement. Deuxièmement, face à un syndrome démentiel débutant, la prédominance de l'atteinte dysexécutive argue fortement pour une pathologie vasculaire et contre une maladie d'Alzheimer. En outre, le profil mnésique de la pathologie vasculaire est variable mais l'atteinte des processus stratégiques de récupération est évocatrice. Cela souligne la nécessité d'évaluer les fonctions exécutives et d'utiliser une épreuve de mémoire épisodique permettant de déterminer l'atteinte des processus de récupération. Troisièmement, les troubles mnésiques et dysexécutifs se superposent volontiers à une altération du traitement élémentaire des informations perceptivomotrices et un trouble cognitif instrumental (aphasie, agnosie, apraxie). Il est donc essentiel de contrôler ces différents niveaux dans le bilan neuropsychologique. Quatrièmement, les troubles comportementaux, émotionnels et la dépression contribuent à l'incapacité fonctionnelle des patients. Cela implique l'utilisation de questionnaires structurés et validés permettant de réaliser un inventaire de ces différentes modifications.

Afin de répondre à ces objectifs, cette revue propose une batterie d'évaluation des troubles cognitifs vasculaires et les tests (tableau 9.4). Cette liste, non exhaustive, est basée sur les tests utilisés dans les travaux scientifiques ayant documenté les troubles cognitifs vasculaires et inclut également les épreuves les plus utilisées en langue française.

En conclusion, si de façon assez convergente, les études cliniques soulignent la prévalence des atteintes exécutives et attentionnelles dans la pathologie vasculaire, certaines d'entre elles nuancent ces résultats en montrant un profil plus variable. La grande disparité des épreuves utilisées est probablement un facteur explicatif. En effet, l'évaluation des fonctions exécutives se heurte encore à l'heure actuelle, à des difficultés qui résident principalement dans le choix des outils utilisés et dans l'interprétation des profils observés. Au plan pratique, il semble donc important d'utiliser des épreuves mesurant spécifiquement les différents processus exécutifs, en se référant par exemple aux recommandations du groupe de réflexion sur l'évaluation des fonctions exécutives [18].

TABLEAU 9.4 — Évaluation des troubles cognitifs vasculaires : domaines clés et tests fréquemment utilisés.

Domaines cognitifs	*Tests et questionnaires*
Langage • Batterie d'aphasie [19-20] • Dénomination [21-22] • Compréhension verbale [23] • Fluences [24]	 Montréal Toulouse (MT-86), *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (BDAE-3) DO 80, LEXIS Token test abrégé, littérales et sémantiques
Exploration visuospatiale [25-27] et ***visuoconstruction*** [28]	Test de barrage (Albert, cloches) Batterie Évaluation de Négligence Copie de figure complexe
Mémoires • Mémoire à court terme [29-30] • Mémoire épisodique verbale [31-35] • Mémoire épisodique visuelle [28, 33, 36,37]	 Empan de chiffres, Empan visuo-spatial séquentiel Adaptation du test de Grober et Buschke (test de rappel libre/rappel indicé à 16 items), *California Verbal Learning Test*, *Wechsler Memory Scale*, BEM-144, 15 mots de Rey Test des portes, reproduction différée de figure de Rey, *Wechsler Memory Scale*, *Benton visual retention test*
Fonctions exécutives • Cognitif [29, 38-44] • Comportemental [44]	 *Trail Making test*, test de Stroop, Fluences verbales, Classement de cartes, Subtest du Code de la WAIS, Batterie GREFEX Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (Batterie GREFEX)
Émotion et comportement • Échelle de dépression [46-49]	Inventaire neuropsychiatrique [45] Échelle de Montgomery and Äsberg, Échelle du *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*, *Post-Stroke Depression Rating Scale*
Efficience intellectuelle [29, 50-53]	*Mini-Mental State*, *Montreal Cognitive Assessment* WAIS, Matrices Progressives, adaptation du *National Adult Reading Test*
Optionnel [52-54]	Mémoire de travail, mémoire sémantique, désorientation topographique, apraxie gestuelle, hémiasomatognosie et anosognosie, cécité corticale, agnosies visuelles et Balint, surdité corticale et agnosies auditives, dysconnexion calleuse

RÉFÉRENCES

[1] Godefroy O, Bogousslavsky J. *The cognitive and behavioral neurology of stroke*, Cambridge University Press, Cambridge, 2007.

[2] Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology* 1993 ; *43* : 2159-61.

[3] Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y et al. Cognitive impairment after stroke : Frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 1994 ; *57* : 202-7.

[4] Hochstenbach J, Mulder T, Van Limbeek J et al. Cognitive decline following stroke : a comprehensive study of cognitive decline following stroke. *Journal Clinical Experimental Neuropsycholy* 1998 ; *20* : 503-17.

[5] Leskela M, Hietanen M, Kalska H et al. Executive functions and speed of mental processing in elderly patients with frontal or nonfrontal ischemic stroke. *European Journal of Neurology* 1999 ; *6* : 653-61.

[6] Hütter BO. *Neuropsychological sequelae of subarachnoide hemorrhage and its treatment*. Springer Verlag, Wien, 2000.

[7] Pohjasvaara T, Leskela M, Vataja R et al. Post-stroke depression, executive dysfunction and functional outcome. *European Journal of Neurology* 2002 ; *9* : 269-75.

[8] Rasquin SM, Verhey FR, Lousberg R et al. Vascular cognitive disorders : memory, mental speed and cognitive flexibility after stroke. *Journal of Neurological Sciences* 2002 ; *203-204* : 115-9.

[9] Ballard C, Stephens S, Kenny R et al. Profile of neuropsychological deficits in older stroke survivors without dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2003 ; *16* : 52-6.

[10] Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology* 2004 ; *23 ; 62* : 912-9.

[11] De Haan EH, Nys GM, Van Zandvoort MJ. Cognitive function following stroke and vascular cognitive impairment. *Current Opinion in Neurology* 2006 ; *19* : 559-64.

[12] O'Brien JT. Vascular cognitive impairment. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2006 ; *14* : 724-33.

[13] Mahalick DM, Ruff RM, Heary RF. Preoperative versus postoperative neuropsychological sequelae of arteriovenous malformations, *Neurosurgery* 1993 ; *33* : 563-70.

[14] Engstad T, Viitanen M, Arnesen E. Predictors of death among long-term stroke survivors. *Stroke* 2003 ; *34* : 2876-80.

[15] Looi JC, Sachdev PS. Links Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999 ; *53* : 670-8.

[16] Reed BR, Mungas DM, Kramer JH et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain* 2007 ; *130* : 731-9.

[17] Reed BR, Mungas DM, Kramer JH et al. Clinical and neuropsychological features in autopsy-defined vascular dementia, *Clinical Neuropsychologist* 2004 ; *18* : 63-74.

[18] Godefroy O, Groupe de réflexion pour l'évaluation des fonctions exécutives. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Évaluation en pratique clinique*. Solal, Marseille, 2008.

[19] Nespoulous JL, Lecours AR, Lafond D et al. *Protocole Montréal-Toulouse d'examen linguistique de l'aphasie, édition revisée*, Ortho Édition, Paris, 1992.

[20] Goodglass H, Kaplan E. *Boston Diagnostic Aphasia Examination*, 3rd ed. Lippicott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.

[21] Deloche G. *Test de dénomination orale d'images. DO 80.* Édition du centre de psychologie appliquée, Paris, 1997.

[22] De Partz MP, Bilocq V, Dewilde et al. *LEXIS : Tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique*. Solal, Marseille, 2001.

[23] De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of the shortened version of Token test. *Cortex* 1978 ; *14* : 41-9.

[24] Cardebat D, Doyon B, Puel M et al. Évocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. *Acta Neurologica Belgica* 1990 ; *90* : 207-17.

[25] Albert NI. A simple test of visual neglect. *Neurology* 1973 ; *23* : 653-64.

[26] Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y. The bells test : a quantitative and qualitative test for visual neglect. *The International journal of clinical neuropsychology* 1989 ; *1* : 49-54.

[27] GEREN. *Batterie d'évaluation de la négligence (BEN)*. Ortho Éditions, Paris, 2002.

[28] Rey A. *Test de copie d'une figure complexe*. Éditions du centre de psychologie appliquée, Paris, 1959.

[29] Wechler DA. *Échelle d'intelligence pour adulte, révisée (WAISR-3)*, 3e édition. Éditions du Centre de Psychologie Appliquée, Paris, 1997.

[30] Milner B. Interhemispheric differences in the localization ofpsychological processes in man, *British Medical Bulletin* 1971 ; *27* : 272-7.

[31] Van der Linden M, GREMEM. L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). *In* GREMEM (eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire*. Solal, Marseille, 2004 : 25-47.

[32] Delis D, Kramer J, Kaplan E et al. *The California Verbal Learning test, Test II*. Psychological Corporation, San Antonio, 2000.

[33] Weschler D. *Échelle clinique de mémoire (MEM-III)*. Éditions du centre de psychologie appliquée, Paris, 2001.

[34] Signoret JL. *La batterie d'évaluation mnésique (BEM 144)*. Elsevier, Paris, 1991.

[35] Rey A. *Test de mémorisation d'une série de 15 mots, L'examen clinique en psychologie*. PUF, Paris, 1970.

[36] Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I. *Doors and people : a test of visual and verbal recall and recognition*. Thames Valley Test Company, Suffolk, 1994.

[37] Benton Sivan AB, Spreen O. *Der Benton Test*, 7th ed. Huber, Bern, 1996.

[38] GREFEX (Groupe de réflexion sur l'évaluation des fonctions exécutives), L'évaluation des fonctions exécutives en pratique clinique, *Revue de Neuropsychology* 2001 ; *11* : 383-433.

[39] Baddeley A, Della Sala S, Papagno C et al. Testing central executive functioning with a pencil-paper test. *In Methodology of frontal and executive function*. Psychology Press, Hove, 1997 : 61-80.

[40] Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and motor skills* 1958 ; *8* : 271-6.

[41] Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 1976 ; *12* : 313-24.

[42] Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Expérimental Psychology* 1935 ; *18* : 643-62.

[43] Burgess P, Shallice T. Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex* 1996 ; *32* : 241-59.

[44] Godefroy O, Groupe de réflexion pour l'évaluation des fonctions exécutives. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Évaluation en pratique clinique*. Solal, Marseille, 2008.

[45] Cummings J, Mega M, Gray K et al. The Neuropsychiatric Inventory (NPI), comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994 ; *44* : 2308-14.

[46] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to sensitive to change. *Brain journal of Psychiatry* 1979 ; *134* : 382-9.

[47] Fuhrer F, Rouillon F, La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatry Psychobiology* 1989 ; *4* ; 163-5.

[48] Gainotti G, Azzoni A et al. The Post-Stroke Depression Rating Scale : a test specially devised to investigate affective disorders of stroke patients. Journal Clinical of Experimental Neuropsychology 1997 ; *19* : 340-56.

[49] Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Mini mental state : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *Journal of Psychiatric Research* 1975 ; *12* : 189-98.

[50] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA : a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005 ; *53* : 695-9.

[51] Raven JC. *Guide to using the coloured progressive matrices*. Lewis, London, 1965.

[52] Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed. Oxford University Press, New York, Oxford, 1995.

[53] Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests*, 3rd ed. Oxford University Press, New York, 2006.

[54] Seron X, Van der Linden M. *Traité de neuropsychologie clinique, tome I*. Solal, Marseille, 2000.

10 LA DÉMENCE À CORPS DE LEWY ET LES AUTRES SYNDROMES PARKINSONIENS ASSOCIÉS À UNE DÉMENCE

Kathy Dujardin, Luc Defebvre

Démence à corps de Lewy
Maladie de Parkinson associée à une démence
Paralysie supranucléaire progressive
Dégénérescence corticobasale
Conclusion

Certaines pathologies du vieillissement touchent plus spécifiquement les ganglions de la base. Ces formations de substance grise situées au cœur de la substance blanche hémisphérique entretiennent des relations très étroites avec le cortex auquel elles sont largement interconnectées [revue complète in 1]. Leur organisation en réseaux fonctionnels baso-thalamo-corticaux rend compte d'une implication à la fois motrice, cognitive et psychocomportementale. Les lésions dégénératives des ganglions de la base vont donner lieu à des pathologies du mouvement, caractérisées notamment par un syndrome parkinsonien, associant une akinésie à au moins un autre signe parmi les suivants : rigidité, tremblement et instabilité posturale. Néanmoins, la symptomatologie ne se limite généralement pas aux troubles moteurs. Elle concerne aussi la cognition et le comportement, pouvant conduire dans certains cas à une démence. Nous nous centrerons ici sur les syndromes parkinsoniens dominés par les manifestations cognitives et psychocomportementales. Nous évoquerons le cas particulier de la démence à corps de Lewy et aborderons ensuite la maladie de Parkinson associée à une démence, la paralysie supranucléaire progressive et la dégénérescence corticobasale.

DÉMENCE À CORPS DE LEWY

La démence à corps de Lewy s'individualise cliniquement par la survenue d'une démence associée à des épisodes confusionnels fluctuants et à un syndrome psychiatrique sous forme d'hallucinations, d'idées délirantes et de troubles de l'humeur. Ce cortège symptomatique est tantôt isolé, tantôt précédé, accompagné ou suivi d'un syndrome parkinsonien. Sur le plan neuropathologique, la démence à corps de Lewy se caractérise essentiellement par la présence abondante et diffuse de corps de Lewy (inclusions riches en ubiquitine et en alphasynucléine) dans le système nerveux central, tout particulièrement au sein du cortex. Cette pathologie s'intègre dans le cadre des synucléinopathies, avec la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée.

10

ÉPIDÉMIOLOGIE

La démence à corps de Lewy représente la deuxième cause de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer. La maladie débute en moyenne dans la sixième décennie mais l'âge de survenue est extrêmement variable de 50 à 83 ans [2]. La survie moyenne déterminée à partir de séries autopsiques est en général de moins de 10 ans.

TROUBLES COGNITIFS

Le déclin cognitif constitue un mode d'entrée fréquent dans la démence à corps de Lewy. La démence est généralement installée après un à deux ans d'évolution, parfois en quelques mois. L'examen approfondi des fonctions cognitives cherchera à établir que la baisse d'efficience cognitive globale s'accompagne de troubles exécutifs, visuoperceptifs, attentionnels et mnésiques.

Le syndrome dysexécutif est d'emblée sévère et conduit à des déficits importants à l'ensemble des épreuves évaluant les fonctions exécutives. Dans la vie quotidienne, il se traduira par des difficultés d'organisation, d'adaptation au changement ou de coordination de l'action. Ces troubles sont nettement plus sévères que dans la maladie d'Alzheimer débutante. Ils sont souvent difficiles à différencier de ceux observés dans la démence de la maladie de Parkinson [3].

Les troubles visuoperceptifs sont particulièrement importants dès le début de la maladie et conduisent à un échec massif aux activités visuoconstructives. Néanmoins, contrairement à la maladie d'Alzheimer, le traitement des informations visuelles et spatiales est perturbé dès les stades précoces dans la démence à corps de Lewy, avec notamment des déficits perceptifs [4]. Cette symptomatologie est généralement plus marquée chez les patients ayant des hallucinations visuelles que chez ceux sans hallucination.

Les troubles attentionnels sont considérés comme étant plus importants dans la démence à corps de Lewy que dans la maladie d'Alzheimer. Toutes les composantes attentionnelles sont déficitaires contrairement à la maladie d'Alzheimer où les capacités d'attention soutenue sont longtemps préservées [5]. Ces troubles attentionnels massifs seraient liés à l'importante déplétion cholinergique observée dans la démence à corps de Lewy. Ils se caractérisent aussi par leur aspect fluctuant.

Les troubles de la mémoire ne sont pas au premier plan en début de maladie mais apparaîtront systématiquement avec l'évolution. Contrairement à la maladie d'Alzheimer où il existe des troubles de l'acquisition et de la consolidation d'informations nouvelles en mémoire épisodique, il s'agit ici surtout de troubles de la récupération des souvenirs.

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Les troubles du comportement sont généralement précoces et d'emblée sévères.

Les hallucinations visuelles récurrentes et détaillées constituent un symptôme évocateur de la maladie, surtout quand leur apparition est précoce et qu'elles ont un caractère persistant. Les thèmes typiques sont la vision de personnes, d'enfants ou d'animaux qui s'introduisent dans l'environnement du patient. Ces hallucinations visuelles surviennent souvent dans un contexte de vigilance altérée et accompagnent les épisodes confusionnels assez fréquents chez ces patients. Elles toucheraient jusqu'à 70 % des patients après quelques années d'évolution de la maladie. Bien que la levodopa soit souvent évoquée comme facteur augmentant la fréquence des hallucinations visuelles, il n'y a généralement pas de lien entre le traitement dopaminergique et la présence des phénomènes hallucinatoires dans la démence à corps de Lewy. La physiopathologie des hallucinations visuelles reste débattue. Des études post mortem ont montré que leur sévérité était proportionnelle à la déplétion cholinergique du cortex temporal [6]. Celle-ci, en dégradant les mécanismes de filtrage sensoriel, favoriserait l'accès à la conscience d'informations intrinsèques et sensorielles non pertinentes, à l'origine de ces perceptions sans objet. La perturbation de l'équilibre dopamine/sérotonine est également évoquée sans exclure une implication rétinienne.

Il semble aussi exister un lien entre les hallucinations visuelles et les troubles visuoperceptifs puisque la sévérité des deux phénomènes est fortement corrélée. Il est possible que la faible discrimination des contrastes et des couleurs altère la qualité des percepts visuels et réduise la qualité des informations disponibles pour leur identification, ce qui entraînerait une privation sensorielle partielle favorisant le développement des phénomènes hallucinatoires.

Moins fréquentes, des hallucinations auditives et cénesthésiques sont également signalées.

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal reflètent un dysfonctionnement des mécanismes de contrôle de cette phase de sommeil. Ils se caractérisent par une perte de l'atonie musculaire qui accompagne physiologiquement ce stade, entraînant l'émergence d'une activité motrice qui semble mimer le rêve. Ces rêves sont la plupart du temps vécus comme des cauchemars au cours desquels le patient se sent attaqué ou

poursuivi par des animaux ou des personnes menaçantes. La physiopathologie de ces troubles n'est pas clairement établie et plusieurs régions du tronc cérébral semblent impliquées : la région du périlocus cœruleus, le noyau pédonculopontin et le tegmentum latérodorsal. La rupture de l'équilibre entre l'innervation cholinergique du noyau pédonculopontin et du tegmentum latérodorsal d'une part et l'innervation noradrénergique du locus cœruleus d'autre part, semble jouer un rôle dans la genèse des troubles du comportement en sommeil paradoxal ; la voie dopaminergique mésostriatale semble également impliquée [7].

Ces troubles du comportement peuvent précéder le début de la démence et s'accompagner de troubles cognitifs évocateurs d'une démence à corps de Lewy, avec des déficits aux tests évaluant l'attention, la perception et l'organisation visuospatiale ainsi que les fonctions exécutives.

L'aggravation des hallucinations visuelles va favoriser l'apparition d'*idées délirantes* systématisées et relativement complexes, plus fréquentes que dans la maladie d'Alzheimer. Des *épisodes anxieux* peuvent s'observer. Des *états dépressifs* surviennent dans la moitié des cas, certaines démences à corps de Lewy débutant comme une mélancolie du sujet âgé.

Les fluctuations du comportement et de la conscience

Les fluctuations cognitives seraient un symptôme plus fréquent et plus spécifique de la démence à corps de Lewy que les hallucinations visuelles ou les signes extrapyramidaux. Définies par la survenue de brèves interruptions de la conscience, de périodes de réduction de la vigilance pendant lesquelles la confusion est accrue, elles représentent le signe le plus difficile à caractériser et force est de constater qu'il n'est pas simple, en clinique courante, d'identifier ces fluctuations et de les différencier de celles rencontrées dans les autres démences (maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire).

Les proches signalent en effet très fréquemment des « lacunes » dans le flux de la conscience ou de l'attention, correspondant à des moments où le patient est déconnecté de la réalité et qui alternent avec des périodes de normalité. La notion d'épisodes d'errance du regard pendant lesquels le patient semble ailleurs n'est rapportée que chez les patients atteints de démence à corps de Lewy alors que dans la maladie d'Alzheimer, les proches décrivent des épisodes de confusion caractérisés par des répétitions dans le discours ou des oublis à mesure. Dans la démence à corps de Lewy, l'entourage parle de modifications d'un moment à l'autre alors que dans la maladie d'Alzheimer, il évoque des bons et des mauvais jours.

Afin d'évaluer ces fluctuations, Ferman et al. [8] ont extrait les quatre items les plus pertinents de l'échelle composite de fluctuation (tableau 10.1). Une réponse positive de l'entourage à trois parmi ces quatre items a une valeur prédictive positive de 83 % en faveur du diagnostic de démence à corps de Lewy alors que la présence de moins de trois de ces caractéristiques a une valeur prédictive négative de 70 %.

TABLEAU 10.1 — Items de l'échelle composite de fluctuation de Ferman et al. [26] permettant d'identifier la présence de fluctuations chez les patients atteints d'une démence à corps de Lewy. Une réponse positive de l'entourage à au moins trois de ces items est évocatrice du diagnostic de démence à corps de Lewy (valeur prédictive positive = 83 %).

Item 1	Présence constante ou fréquente d'une somnolence et léthargie dans la journée en dépit d'une durée de sommeil suffisante
Item 2	Durée cumulée de sommeil diurne d'au moins deux heures
Item 3	Présence de périodes prolongées de regard dans le vide
Item 4	Épisodes de désorganisation du langage et de la pensée

Le syndrome parkinsonien et les signes associés

Un syndrome parkinsonien est mentionné dans trois quarts des cas. Il est parfois discret malgré l'importance des lésions anatomopathologiques. Le tableau peut être comparable à celui observé dans une maladie de Parkinson mais la fréquence du tremblement est plus faible [9]. La présentation du syndrome parkinsonien est souvent akinéto-rigide, parfois symétrique avec une expression plus franche chez les sujets jeunes. L'atteinte axiale rend compte d'une posture le plus souvent en flexion cervicale. Les troubles de la marche prédominent souvent par leur précocité et leur sévérité s'associant rapidement à une instabilité posturale avec rétropulsion. Le syndrome parkinsonien est volontiers dopasensible (70 % des cas), des mouvements involontaires (dystonie ou chorée) sont rarement rapportés.

Une sensibilité aux neuroleptiques constitue un symptôme suggestif du diagnostic observé dans 30 % des cas. Elle peut survenir même avec des doses faibles et l'utilisation de neuroleptiques atypiques, une augmentation de doses constituant également un facteur précipitant [10]. Elle se traduit dans les formes sévères par une aggravation du syndrome parkinsonien, des chutes, une confusion et une majoration des troubles cognitifs, voire par un tableau évoquant un syndrome malin des neuroleptiques. Ces traitements doivent donc être à tout prix évités chez ces patients.

D'autres signes neurologiques peuvent être observés [pour plus de détails, voir 11].

Les profils évolutifs

La démence étant une des caractéristiques principales de la maladie, elle représente logiquement le mode de révélation le plus fréquent dans près de deux tiers des cas (61 %). Les autres symptômes, notamment moteurs, apparaissent alors après quelques mois ou années d'évolution. Cependant, dans 20 % des cas, les troubles cognitifs et comportementaux restent isolés, l'atteinte sous-corticale étant sans doute en deçà du seuil d'expression clinique. Un mode de début subaigu par des hallucinations et/ou des troubles du comportement ou par un syndrome parkinsonien se rencontrerait avec la même fréquence. Dans ce dernier cas de figure, dans un délai classiquement inférieur à 1 an, mais parfois limité à quelques semaines, les troubles cognitifs s'installent progressivement. Démence et syndrome parkinsonien peuvent s'observer également conjointement dès le début de la maladie.

Les critères diagnostiques et le diagnostic différentiel

Ces critères cliniques ont été établis au cours d'une réunion de consensus international [12] et sont détaillés dans le tableau 10.2.

Lorsque les troubles cognitifs sont très précoces et précèdent l'apparition du syndrome parkinsonien, il s'avère souvent difficile de distinguer cliniquement la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer. En effet, la sémiologie clinique et la sévérité du déclin sont souvent comparables et les échelles de démence contribuent peu au diagnostic différentiel. Seule une exploration approfondie des fonctions cognitives apportera des éléments contributifs (tableau 10.3). Souvent, c'est la précocité des troubles du comportement d'emblée sévères, notamment les hallucinations visuelles, qui va faire évoquer la démence à corps de Lewy, ce que confirmera ensuite l'apparition des signes extrapyramidaux et des fluctuations de la conscience.

Les lésions neuropathologiques

La caractéristique essentielle repose sur la mise en évidence abondante et diffuse de corps de Lewy dans le système nerveux central tout particulièrement au sein du cortex

TABLEAU 10.2 — Critères diagnostiques de la démence à corps de Lewy .

1. La caractéristique centrale pour le diagnostic de démence à corps de Lewy (DCL) est un déclin cognitif d'amplitude suffisante pour interférer avec une vie sociale ou professionnelle normale. Une altération mnésique importante ou persistante peut ne pas survenir au stade précoce mais devient habituellement patente avec l'évolution. Les déficits aux tests d'attention, de fonctions fronto-sous-corticales ou de capacités visuospatiales peuvent être particulièrement marqués.
2. La présence d'au moins deux des trois caractéristiques majeures suivantes est requise pour le diagnostic de DCL probable ; la présence d'un seul de ces critères majeurs est indispensable pour le diagnostic de DCL possible : a. fluctuations de l'état cognitif avec variations franches de l'attention et de la vigilance, b. hallucinations visuelles récidivantes, précises et détaillées, c. syndrome parkinsonien.
3. Symptômes suggestifs du diagnostic. Si un ou plus de ces critères est présent en association avec un critère majeur, le diagnostic de DCL probable peut être posé. En l'absence de critère majeur, un ou plusieurs critères suggestifs sont suffisants pour poser le diagnostic de DCL possible. a. troubles comportementaux en sommeil paradoxal, b. sensibilité sévère aux neuroleptiques, c. diminution de la fixation du transporteur de la dopamine au niveau des noyaux gris centraux mise en évidence en SPECT ou PET.
4. Autres symptômes en faveur du diagnostic : a. chutes répétées et syncopes, b. pertes de connaissance brèves et inexpliquées, c. dysautonomie sévère (hypotension orthostatique, incontinence urinaire…), d. hallucinations autres que visuelles, e. idées délirantes systématisées, f. diminution de fixation globale en SPECT/PET avec réduction de l'activité occipitale, g. dépression, h. préservation relative des structures temporales internes en TDM/IRM cérébrale, i. anomalies (hypofixation) à la scintigraphie myocardique au MIBI, j. ondes lentes prédominant en EEG avec ondes aiguës temporales.
5. Le diagnostic de DCL est moins probable : a. en présence d'un accident vasculaire, révélé par des signes neurologiques focaux ou par l'imagerie cérébrale, b. en présence de la démonstration par l'examen physique et les examens complémentaires de toute autre affection somatique ou cérébrale suffisante pour expliquer le tableau clinique, c. si le syndrome parkinsonien seul apparaît au stade de démence sévère.
6. Séquence temporelle des symptômes : la DCL est diagnostiquée si la démence débute avant ou en même temps que le syndrome parkinsonien (s'il est présent). Le terme « démence parkinsonienne » s'utilise pour une démence qui apparaît dans un contexte de maladie de Parkinson établie. Si nécessaire, la règle de « l'intervalle d'un an » est toujours valable pour distinguer démence parkinsonienne et DCL. Sinon, les deux phénotypes cliniques peuvent être rassemblés sous l'appellation : « maladie à corps de Lewy » ou « alpha-synucléinopathie ».

(identification par méthode immunohistochimique, mise en évidence de l'ubiquitine et de l'alphasynucléine).

Sur le plan neurobiochimique, il existe dans la démence à corps de Lewy une diminution de l'activité cholinergique corticale. Dans le néocortex frontal, temporal et pariétal, elle serait plus sévère que celle observée dans la démence de type Alzheimer. Cette diminution d'activité cholinergique est liée à l'atteinte du noyau basal de Meynert et les hallucinations seraient en relation avec le dysfonctionnement de cette structure. La discrétion du syndrome parkinsonien pourrait s'expliquer par un déficit noradrénergique et principalement cholinergique du striatum. Des anomalies des récepteurs dopaminergiques rendent compte de la sensibilité aux neuroleptiques.

TABLEAU 10.3 — Sémiologie cognitive et comportementale des démences associées à des signes extrapyramidaux (SEPy).

	Délai d'apparition du déclin cognitif				
	Avant ou moins de 1 an après les SEPy		***Plus de 1 an après les SEPy***		
	Maladie d'Alzheimer	Démence à corps de Lewy	Maladie d'Alzheimer	Démence de la maladie de Parkinson	
				Type corps de Lewy	Type sous-cortico-frontal
Orientation dans le temps et l'espace	Altérée	Plutôt préservée	Altérée	Plutôt préservée	Préservée
Encodage mnésique	Altéré	Préservé	Altéré	Préservé	Préservé
Troubles attentionnels	Présents	Marqués	Présents	Marqués	Présents
Fluctuations de la conscience	Faibles	Marquées	Faibles	Marquées	Faibles
Syndrome dysexécutif	Possible	Sévère	Possible	Sévère	Sévère
Fonctions instrumentales	Altérées	Altération possible	Altérées	Altération possible	Préservées
Perception visuelle	Préservée	Sévèrement altérée	Préservée	Sévèrement altérée	Altération possible
Hallucinations visuelles	Possibles	Fréquentes	Possibles	Fréquentes	Possibles
Idées délirantes	Possibles	Possibles	Possibles	Possibles	Rares
Signes dépressifs	Fréquents	Fréquents	Fréquents	Fréquents	Fréquents
Anosognosie	Marquée	Discrète	Marquée	Discrète	Rare

L'étiopathogénie

Le cadre nosologique de la démence à corps de Lewy a fait l'objet de nombreux débats. Du fait de l'hétérogénéité de la répartition des lésions anatomopathologiques, la frontière qui pourrait être établie entre la maladie de Parkinson, liée à l'atteinte du tronc cérébral, et la démence à corps de Lewy, liée à une atteinte du néocortex, s'estompe progressivement. En effet, il est maintenant clairement admis que des corps de Lewy corticaux peuvent être présents dans tous les cas de maladie de Parkinson, même en l'absence de détérioration intellectuelle, mais également chez des sujets contrôles. Ils sont abondants dans la maladie de Parkinson qui évolue depuis de nombreuses années et à laquelle s'associent des troubles cognitifs. Dans la démence à corps de Lewy, dont les signes cognitifs sont précoces, les corps de Lewy, abondants dans le cortex, sont également présents au sein du tronc cérébral. Les différences histologiques entre ces deux pathologies seraient donc principalement quantitatives. La maladie de Parkinson (avec ou sans atteinte cognitive) et la démence à corps de Lewy ne représenteraient que deux formes clinicopathologiques d'une même entité avec un profil évolutif différent.

Au sein de l'entité « maladie à corps de Lewy », on distinguerait différentes formes selon la distribution des corps de Lewy :

– dans le tronc cérébral (maladie de Parkinson avec présence également de corps de Lewy en petit nombre dans le cortex) ;

– dans le néocortex (forme corticale ou démence à corps de Lewy proprement dite) ;

– à la fois dans le tronc cérébral et le cortex, surtout limbique, correspondant à une forme transitionnelle [13].

Les examens paracliniques

L'imagerie morphologique est peu contributive au diagnostic ; elle est normale ou révèle une simple atrophie corticale ou sous-corticale mais permet d'exclure des lésions vasculaires. Une atrophie temporale interne est moins fréquente dans la démence à corps de Lewy que dans la maladie d'Alzheimer. En imagerie fonctionnelle, on peut observer un hypométabolisme occipital. Dans la démence à corps de Lewy, la perte dopaminergique nigro-striée pouvant être détectée par les ligands présynaptiques du système dopaminergique (DatSCAN®), cet examen constitue un critère distinctif avec la maladie d'Alzheimer. L'électroencéphalogramme est normal ou objective un ralentissement du rythme de base avec des bouffées d'ondes lentes frontales et temporales.

TRAITEMENTS

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase constituent aujourd'hui le principal traitement proposé. L'efficacité de ces traitements (donepezil, galantamine, rivastigmine) a été démontrée à plusieurs reprises lors d'essais en ouvert sur de petits échantillons. Une seule étude en double aveugle contre placebo auprès de 120 patients a démontré que la rivastigmine améliorait de façon significative l'efficience cognitive et réduisait les troubles du comportement [14]. Une étude en ouvert pendant 96 semaines a montré le maintien à long terme de cette efficacité [15]. Il existe cependant une assez grande hétérogénéité dans la réponse au traitement qui est meilleure en cas de faible déclin cognitif au moment de l'instauration du traitement et chez les patients ayant des hallucinations visuelles. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase apportent aussi une réponse favorable aux troubles du comportement : réduction des hallucinations, de l'apathie, de l'agitation, de l'anxiété et des idées délirantes. En raison du risque lié à la prise de neuroleptiques chez ces patients, il est préconisé pour contrôler certains symptômes psychotiques d'opter pour les antipsychotiques atypiques (rispéridone, olanzapine, clozapine) dont l'efficacité a été démontrée au cours d'essais en ouvert. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont généralement préconisés pour le traitement des états dépressifs, bien qu'aucune étude n'ait réellement évalué leur efficacité. En cas de troubles du comportement en sommeil paradoxal, l'administration de clonazepam est préconisée lorsque ces comportements représentent un danger pour le patient et/ou son conjoint.

Les troubles moteurs ne justifient un traitement que s'il existe un handicap significatif compte tenu du risque d'effets indésirables des traitements dopaminergiques. La L-dopa reste le traitement de référence, les anticholinergiques étant contre-indiqués dans une maladie caractérisée par la sévérité du déficit cholinergique. Les agonistes dopaminergiques sont à éviter en raison du risque de confusion. Une sensibilité à la L-dopa est possible, mais elle peut être modeste, voire nulle. La L-dopa ne semble pas avoir d'impact sur les capacités cognitives. Une rééducation et une prise en charge orthophonique seront proposées au cas par cas en fonction de l'importance des troubles moteurs.

MALADIE DE PARKINSON ASSOCIÉE À UNE DÉMENCE

La maladie de Parkinson est la plus fréquente des pathologies dégénératives des ganglions de la base. Elle se situe au deuxième rang des maladies dégénératives après la maladie d'Alzheimer. Elle touche environ 2 % des sujets âgés de plus de 65 ans. En France, on estime que le nombre de patients oscille entre 100 000 et 150 000.

Le diagnostic clinique repose sur la mise en évidence d'un syndrome moteur défini par la présence d'une akinésie associée à au moins l'un des symptômes suivants : tremblement de repos, rigidité extrapyramidale et instabilité posturale [revue in 16]. Ces signes cardinaux du syndrome parkinsonien s'associent à d'autres symptômes apparaissant à des degrés variables au cours de l'évolution de la maladie, ou parfois même au stade initial. Il s'agit de signes neurovégétatifs (hypotension artérielle orthostatique, troubles vésicosphinctériens, troubles digestifs, hypersialorrhée, hyperséborrhée), de signes sensitifs (crampes, engourdissements, picotements, douleurs diffuses), de troubles du sommeil (insomnie, troubles du comportement en sommeil paradoxal) et de la vigilance (somnolence diurne excessive, attaques de sommeil), ainsi que de troubles cognitifs (déficits attentionnels et exécutifs) et psychocomportementaux (anxiété, dépression, apathie).

Sur le plan anatomique, la maladie de Parkinson se traduit par une dépopulation massive des neurones dopaminergiques de la *pars compacta* de la *substantia nigra*, associée à la présence de corps de Lewy dans les neurones survivants. Les neurones dopaminergiques nigro-striataux libèrent normalement la dopamine dans le striatum et leur disparition va entraîner une importante déplétion dopaminergique striatale, à l'origine des principales manifestations cliniques de la maladie. Avec l'évolution, d'autres formations du tronc cérébral (locus cœruleus, noyau dorsal du vague, noyau basal de Meynert, noyau *raphe dorsalis*) sont le siège de lésions analogues perturbant le fonctionnement des autres systèmes de neurotransmission (noradrénergique, sérotoninergique, cholinergique) et à l'origine de la plupart des symptômes associés. La cause de cette mort neuronale reste aujourd'hui méconnue, bien que plusieurs hypothèses soient évoquées [17]. Retenons que, dans la majorité des cas, la maladie de Parkinson est sporadique et vraisemblablement d'origine multifactorielle avec l'implication de facteurs génétiques et environnementaux.

Pendant de nombreuses années, les travaux consacrés à cette maladie se sont centrés sur les troubles moteurs qui la caractérisent. Or, la plupart des spécialistes s'accordent autour du fait que les troubles cognitifs et psychocomportementaux sont présents dès les stades précoces de la maladie, s'aggravent progressivement et déterminent considérablement la qualité de vie des patients et de leurs proches.

MALADIE DE PARKINSON SANS DÉMENCE : MANIFESTATIONS COGNITIVES ET COMPORTEMENTALES

En dépit d'un maintien de l'efficience cognitive globale, la maladie de Parkinson s'accompagne d'un certain nombre de dysfonctionnements cognitifs. On assiste notamment à une baisse des ressources générales de traitement, responsable d'un ralentissement du traitement de l'information et d'une perte de rendement cognitif fréquemment rapportée par les patients et ressentie aux stades précliniques de la maladie. Certains domaines de la cognition sont spécifiquement touchés, notamment le traitement des informations visuospatiales, la mémoire et l'attention, mais c'est le déficit des fonctions exécutives qui constitue l'élément dominant.

Des troubles du traitement des informations visuospatiales sont fréquemment rapportés dans la maladie de Parkinson. Leur interprétation diverge. Pour certains, ils seraient la conséquence d'un trouble des fonctions exécutives [18] puisqu'ils concer-

nent essentiellement des épreuves faisant intervenir la flexibilité cognitive, les capacités à générer des stratégies d'exploration des stimuli présentés ou les capacités d'inhibition d'une réponse. Pour d'autres, leur origine serait visuoperceptive [19] en raison des troubles de la vision périphérique induits par la maladie (réduction de la sensibilité au contraste et de la discrimination des couleurs). La privation sensorielle partielle qui en résulte réduirait les informations disponibles pour un traitement cognitif et contribuerait ainsi à déterminer le statut cognitif global des patients, même en dehors de la démence [20].

Des troubles de la mémoire sont fréquemment rapportés dans la maladie de Parkinson. Il s'agit principalement de difficultés à évoquer des événements rattachés à un contexte spatio-temporel spécifique. Ces déficits sont observés dans les situations de rappel libre mais la présentation d'éléments rattachés au contexte d'apprentissage permet en général d'accéder aux souvenirs. Les capacités des patients parkinsoniens à encoder, stocker et consolider les souvenirs sont donc intactes et le déficit concerne les opérations de récupération des contenus mnésiques. Ce déficit serait l'expression d'un trouble des fonctions exécutives, en raison de faibles capacités à initier spontanément des stratégies d'encodage et de recherche active des informations en mémoire.

Malgré un allongement général des temps de réponse, la plupart des travaux montrent une conservation des capacités d'attention soutenue dans la maladie de Parkinson. Les systèmes de vigilance et d'alerte sont préservés. Par contre, il existe une baisse des capacités d'attention sélective et ce, dès les premiers stades de la maladie. Les troubles de focalisation attentionnelle s'observent surtout dans les tâches complexes, à forte charge cognitive [21] et semblent plus liés à un défaut d'inhibition des informations interférentes que d'orientation de l'attention [22]. Par contre, le partage des ressources attentionnelles s'effectue difficilement et les situations de double tâche entraînent des déficits marqués [23]. Cette baisse des capacités d'allocation stratégique des ressources attentionnelles semble d'ailleurs à l'origine des troubles de la mémoire de travail largement rapportés dans la maladie de Parkinson [24].

10

De nombreux travaux relatent l'existence de déficits aux tâches évaluant les fonctions exécutives chez les patients parkinsoniens. La plupart des composantes exécutives sont touchées, avec notamment des troubles de la planification de l'action [25], des difficultés à alterner entre des modes de pensée, des plans d'action ou des règles de réponse [26], une réduction des capacités à résister aux sources de distraction [27]. Ces troubles sont présents dès les stades initiaux de la maladie et peuvent interférer avec une activité professionnelle ou sociale exigeante. Ils donnent au patient une impression de moindre performance dans l'accomplissement de certaines tâches quotidiennes ou le sentiment d'être débordé par des situations qui auparavant ne comportaient pas de difficulté particulière.

Les troubles psychiques présentés par les patients parkinsoniens, notamment les perturbations affectives, ont longtemps été considérés comme une réaction psychologique au handicap causé par la maladie. Cependant, la persistance de ces troubles en dépit de l'amélioration motrice obtenue par les traitements dopaminergiques, de même que la mise en évidence de nombreuses liaisons anatomiques et fonctionnelles entre les ganglions de la base, les lobes frontaux et le système limbique, ont conduit à considérer le dysfonctionnement des circuits baso-thalamo-corticaux comme étant en cause dans ces manifestations psychocomportementales. Les troubles thymiques dont souffriraient 40 % des patients ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux. Néanmoins, les syndromes anxieux, les troubles du contrôle des émotions et l'apathie sont aussi très fréquents. D'autres troubles comme le syndrome de dérégulation dopaminergique ou les hallucinations peuvent être induits par le traitement [28].

MALADIE DE PARKINSON AVEC DÉMENCE : MANIFESTATIONS COGNITIVES ET COMPORTEMENTALES

Après plusieurs années d'évolution, l'état cognitif du patient parkinsonien peut progressivement s'aggraver et conduire à une démence répondant aux critères du DSM-IV. Vingt-cinq à 30 % des patients seraient concernés [29]. L'examen neurocognitif révèle alors une majoration du ralentissement cognitif ainsi qu'une aggravation notable du syndrome dysexécutif, des troubles attentionnels et des troubles de la mémoire [30]. Ces derniers conservent néanmoins une nature essentiellement sous-cortico-frontale. L'orientation dans le temps et l'espace est relativement préservée de même que les fonctions instrumentales.

Cette aggravation de l'état cognitif s'accompagne le plus souvent de l'apparition ou de l'aggravation de troubles du comportement, avec notamment des hallucinations, des idées délirantes, des troubles du sommeil (agitation nocturne, cauchemars…). L'apathie particulièrement invalidante et mal tolérée par l'entourage est fréquente et majore les conséquences du déclin cognitif. Le patient garde assez longtemps un regard critique sur son état, l'anosognosie étant relativement tardive.

L'étude des facteurs de risque montre que l'âge avancé, la survenue précoce d'hallucinations, la sévérité des troubles moteurs, notamment les troubles peu sensibles à la levodopa (marche, posture, parole) sont associés chez le patient parkinsonien à un risque accru d'évolution vers une démence.

Ce tableau démentiel survient généralement plusieurs années après l'apparition des troubles moteurs, dans un contexte de maladie de Parkinson clairement établie, comme le précisent les critères de diagnostic récemment proposés [30]. Un délai de plus d'un an entre l'apparition des signes parkinsoniens et de la détérioration intellectuelle représente, malgré son caractère arbitraire, un élément majeur du diagnostic différentiel entre démence parkinsonienne et démence à corps de Lewy. Cependant, les deux entités ne semblent pas complètement superposables. En effet, la sémiologie de certaines formes de démence parkinsonienne peut s'apparenter fortement à la démence à corps de Lewy et être dominée par les hallucinations, les troubles attentionnels et les fluctuations de la conscience. D'autres, au contraire, se caractérisent par une réduction significative des centres d'intérêts et une aggravation importante des troubles cognitifs classiquement associés à la maladie de Parkinson, les manifestations comportementales restant relativement discrètes. La question du diagnostic différentiel entre ces entités reste largement débattue mais un consensus semble se dégager autour de l'idée que ces pathologies appartiennent au groupe des maladies à corps de Lewy [13], caractérisées par une agrégation anormale d'alphasynucléine, à l'origine des corps de Lewy. Selon la localisation initialement corticale ou sous-corticale de ces lésions, on assisterait à une phénotypie dominée par les troubles cognitifs comme dans la démence à corps de Lewy ou par les troubles moteurs comme dans la maladie de Parkinson. Dans ce dernier cas, en cours d'évolution, les lésions s'étendraient progressivement des régions sous-corticales vers le néocortex et seraient responsables alors de l'apparition d'une démence [31].

Les principales caractéristiques de la sémiologie cognitive et comportementale de ces démences sont reprises dans le tableau 10.3.

PARALYSIE SUPRANUCLÉAIRE PROGRESSIVE

La paralysie supranucléaire progressive (PSP) représente 1 à 4 % des syndromes parkinsoniens [32] et s'intègre dans le cadre des tauopathies avec la dégénérescence corticobasale, la maladie d'Alzheimer et la démence frontotemporale. L'intrication de facteurs génétiques et environnementaux est évoquée devant la prévalence élevée de cas de PSP dans les Caraïbes françaises associés à une consommation importante de

plantes et de fruits tropicaux (substances annonacées) contenant une neurotoxine. Sur le plan neuropathologique, il existe une perte neuronale, une gliose avec une dégénérescence neurofibrillaire (mise en évidence par des anticorps anti-protéine tau) et des fibres tortueuses dystrophiques touchant certaines structures sous-corticales (complexe pallidothalamique, substance noire, colliculus supérieur, substance grise périaqueducale, formation réticulée pontique et pédonculaire). Sur le plan immunohistochimique, il s'agit comme dans la dégénérescence corticobasale d'inclusions tau-positives (64-69 kD). Une accumulation de protéines tau est également observée dans les astrocytes (« touffe astrocytaire ») au sein du cortex (aires motrice, prémotrice et motrice supplémentaire). Des lésions vasculaires sont parfois identifiées. Sur le plan neurochimique, on observe une atteinte dopaminergique touchant à la fois les composantes pré et post-synaptiques et une atteinte cholinergique sévère.

À la phase d'état, le tableau clinique typique comporte un syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique de topographie axiale avec une attitude en rétrocolis peu ou pas amélioré par la L-dopa, une instabilité posturale responsable de chutes fréquentes en rétropulsion, une ophtalmoplégie supranucléaire (paralysie des mouvements de verticalité volontaires et automatiques alors que les mouvements d'origine réflexe à la mobilisation passive de la tête sont conservés), un syndrome pseudo-bulbaire responsable d'une dysarthrie invalidante et de troubles précoces de déglutition, enfin une dégradation cognitive [33-34].

Les altérations cognitives et comportementales sont constantes dès le début de la maladie et se caractérisent par un ralentissement cognitif et la présence d'un syndrome sous-cortico-frontal sévère conduisant à une démence [35]. Cette baisse d'efficience s'accompagne d'un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, de troubles du maintien et de la focalisation de l'attention, de troubles de la récupération spontanée des informations en mémoire épisodique et d'un syndrome dysexécutif sévère. Ce déclin cognitif dans la PSP est généralement attribué à la désafférentation marquée des aires prémotrices et préfrontales, consécutive à l'altération des voies striato-thalamo-corticales. Néanmoins, les lésions de la formation réticulée ascendante, qui projette de façon diffuse sur le cortex préfrontal, semblent aussi en cause, de même que des lésions corticales touchant directement les aires prémotrices et préfrontales.

Associées aux signes cognitifs, il existe des anomalies comportementales évoquant un syndrome frontal : apathie, aboulie, désinhibition, augmentation des réflexes de *grasping*, comportements moteurs aberrants, signe de l'applaudissement (incapacité à arrêter une activité automatique une fois qu'elle a été déclenchée) [36].

Plusieurs examens peuvent contribuer au diagnostic : l'analyse des mouvements oculaires par exploration oculographique, l'IRM qui révélera une atrophie mésencéphalique et l'imagerie fonctionnelle un hypométabolisme frontal.

La dopathérapie constitue le traitement de première intention, même si son efficacité sur les syndromes parkinsonien et pseudobulbaire reste partielle et transitoire, sans modification des troubles oculomoteurs. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase n'ont pas d'impact sur les fonctions cognitives et sur les troubles du comportement du fait de l'importance de la perte des neurones cholinergiques. Les mesures de rééducation restent essentielles (kinésithérapie, orthophonie), s'associant à un stade plus évolué de la maladie à la mise en place de systèmes d'alimentation (sonde gastrique ou gastrostomie).

DÉGÉNÉRESCENCE CORTICOBASALE

La dégénérescence corticobasale est un syndrome parkinsonien rare qui affecte à la fois le cortex et les structures sous-corticales. Sur le plan neuropathologique, elle se

traduit par des dépôts de protéine tau anormalement phosphorylée et s'intègre dans le cadre des tauopathies comme la PSP et la démence frontotemporale.

À la phase d'état, elle se caractérise cliniquement par un syndrome parkinsonien akinéto-hypertonique, asymétrique et dopa-résistant, associé à une dystonie, une apraxie, des troubles sensitifs et des troubles cognitifs [revue in 28]. Bien que la baisse d'efficience cognitive soit généralement modérée, 25 % des cas présentent une démence [37], parfois inaugurale [38].

Le profil des troubles cognitifs est dominé par un syndrome dysexécutif, signe d'un dysfonctionnement des circuits sous-corticofrontaux, et des troubles de la gestualité, témoignant de la dégénérescence des régions pariétales et frontales du cortex.

Le syndrome dysexécutif est généralement précoce. Il est d'emblée assez sévère et concerne tous les aspects des fonctions exécutives, entraînant des déficits dans les situations nécessitant un contrôle mental, une inhibition d'informations non pertinentes, une auto-activation de stratégies ou une intervention des capacités de flexibilité cognitive [39-40]. Ce trouble des fonctions exécutives est assez comparable à celui observé dans la PSP mais s'accompagne rarement de troubles du comportement (préhension, utilisation, apathie, aboulie), comme c'est le cas dans la PSP.

Les troubles de la gestualité sont rapportés dans 70 % des cas [41]. Initialement, il s'agit d'une apraxie mélokinétique, marquée par une perte de dextérité et des difficultés à réaliser des mouvements fins des doigts d'une main. Ces signes sont généralement unilatéraux et reflètent un dysfonctionnement du cortex prémoteur [42]. Cependant, l'examen approfondi de la gestualité révèle aussi une apraxie idéomotrice avec des déficits dans la réalisation et l'imitation de gestes symboliques et de pantomimes ainsi que l'imitation de gestes sans signification [39, 41, 43]. La connaissance des gestes est préservée mais leur exécution est altérée, voire impossible. L'organisation temporelle et spatiale des gestes est perturbée. L'utilisation d'objets réels peut éventuellement apporter une amélioration. Ces troubles sont bilatéraux mais typiquement asymétriques, prédominant au niveau du membre le plus affecté.

D'autres signes corticaux (aphasie et dyscalculie) sont retrouvés de façon moins constante [44-45].

Les troubles du comportement sont rarement au premier plan de la symptomatologie. Néanmoins, dans certains cas, ils sont proches de ceux rencontrés dans la démence frontotemporale dont la dégénérescence corticobasale est alors difficile à différencier. Dans la forme motrice classique, trois grands types de manifestations psychocomportementales sont fréquemment associés à la dégénérescence corticobasale : la dépression, les signes frontaux (apathie, impulsivité, perte de contrôle) et les troubles obsessionnels compulsifs [46].

Dans la majorité des cas, le diagnostic clinique de dégénérescence corticobasale est difficile et la sensibilité des critères de diagnostic usuels est faible [47]. La question du diagnostic différentiel reste largement débattue [revue complète in 28].

CONCLUSION

Présents dans la plupart des syndromes parkinsoniens, les troubles de la cognition et du comportement entravent assez souvent l'autonomie du patient. Ils participent alors lourdement au handicap. Leur dépistage est indispensable. Leur évaluation systématique et approfondie contribue à affiner le diagnostic différentiel. Toutefois, leur étiopathogénie reste en partie méconnue et constitue l'un des challenges des recherches en neurosciences, notamment en neuropsychologie, dont l'issue contribuera probablement au développement de thérapeutiques plus spécifiques.

RÉFÉRENCES

[1] Viallet F. Physiopathologie : organisation des ganglions de la base. *In* Defebvre L, Verin M (eds.), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006, 31-43.

[2] Mc Keith. Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 2002 ; *180* : 144-7.

[3] Aarsland D, Ballard CG, Halliday G. Are Parkinson's Disease with dementia and Dementia with Lewy Bodies the Same Entity ? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004 ; *17* : 137-45.

[4] Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA et al. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004 ; *63* : 2091-6.

[5] Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW et al. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; *70* : 157-64.

[6] Ballard C, Piggott M, Johnson M et al. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2000 ; *48* : 868-76.

[7] Boeve BF, Silber MH, Saper CB et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007 ; *130 (Pt 11)* : 2770-88.

[8] Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF et al. DLB fluctuations : specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology* 2004 ; *62* : 181-7.

[9] Louis ED, Goldman JE, Powers JM, Fahn S. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of diffuse Lewy body disease. *Mov Disord* 1995 ; *10* : 188-94.

[10] Ballard C, Grace J, Mc Keith I, Holmes C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 1998 ; *351* : 1032-33.

[11] Defebvre L, Dujardin K. La démence à corps de Lewy. *In* Tison F (ed.), *Les syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires*. Masson, Paris, 2007 : 187-203.

[12] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005 ; *65 (12)* : 1863-72.

[13] Lippa CF, Duda JE, Grossman M et al. DLB/PDD Working Group. DLB and PDD boundary issues : diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007 ; *68 (11)* : 812-9.

[14] McKeith IG, Del Ser T, Spano P et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies : a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000 ; *356* : 2031-6.

[15] Grace J, Daniel S, Stevens T et al. Long-Term use of rivastigmine in patients with dementia with Lewy bodies : an open-label trial. *Int Psychogeriatr* 2001 ; *13* : 199-205.

[16] Defebvre L. Signes associés et leurs traitements. *In* Defebvre L, Verin M (eds.), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006 : 63-77.

[17] Derkinderen P, Damier P. Étiopathogénie. *In* Defebvre L, Verin M (eds.), *La maladie de Parkinson*. Masson, Paris, 2006 : 11-21.

[18] Flowers KA, Robertson C. Perceptual abnormalities in Parkinson's disease : top-down or bottom-up processes ? *Perception* 1995 ; *24* : 1201-21.

[19] Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions : focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005 ; *20 (2)* : 130-40.

[20] Uc EY, Rizzo M, Anderson SW et al. Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2005 ; *65 (12)* : 1907-13.

[21] Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain*, 1994 ; *117* : 517-29.

[22] Hsieh S, Lee CY, Hwang W, Tsai J. Object-based and location-based shifting of attention in Parkinson's disease. *Perceptual and Motor Skills*, 1997 ; *85* : 1315-25.

[23] Malapani C, Pillon B, Dubois B, Agid Y. Impaired simultaneous cognitive task performance in Parkinson's disease : a dopamine-related dysfunction. *Neurology* 1994 ; *44 (2)* : 319-26.

[24] Fournet N, Moreaud O, Roulin JL et al. Working memory functioning in medicated Parkinson's disease patients and the effect of withdrawal of dopaminergic medication. *Neuropsychology* 2000 ; *14 (2)* : 247-53.

[25] Owen_AM, Sahakian BJ, Hodges JR et al. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1995 ; *9 (1)* : 126-40.

[26] Owen AM, Roberts AC, Hodges JR et al. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* 1993 ; *116* : 1159-75.

[27] Dujardin K, Degreef JF, Rogelet P et al. Impairment of the Supervisory Attentional System in early untreated patients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 1999 ; *246 (9)* : 783-8.

[28] Dujardin K, Defebvre L. *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et des syndromes apparentés*, 2e édition. Masson, Paris, 2007.

[29] Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005 ; *20 (10)* : 1255-63.

[30] Emre M, Aarsland D, Brown R et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 ; *22 (12)* : 1689-707.

[31] Braak H, Rub U, Jansen Steur EN et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology* 2005 ; *64 (8)* : 1404-10.

[32] Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy : a heterogenous degerneration involve the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Ann Neurol* 1964 ; *10* : 333-59.

[33] Fénelon G, Guillard A, Romatet S et al. Les signes parkinsoniens du syndrome de Steele-Richardson-Olszewski. *Rev Neurol* 1993 ; *149* : 30-6.

[34] Litvan I, Agid Y, Calne D et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear pasly (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) : report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996 ; *47* : 1-9.

[35] Pillon B, Dubois B, Ploska A, Agid Y. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991 ; *41* : 634-43.

[36] Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin* 2001 ; *13* : 42-9.

[37] Pillon B, Dubois B. Memory and executive processes in corticobasal degeneration. *Adv. Neurol.* 2000 ; *82* : 91-101.

[38] Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004 ; *3* : 736-43.

[39] Pillon B, Blin J, Vidailhet M et al. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration : Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1995 ; *45* : 1477-83.

[40] Soliveri P, Monza D, Paridi D et al. Cognitive and magnetic resonance imaging aspects of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1999 ; *53* : 502-7.

[41] Leiguarda RC, Lees AJ, Merello M et al. The nature of apraxia in corticobasal degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994 ; *57* : 455-9.

[42] Leiguarda RC, Merello M, Nouzeilles MI et al. Limb-kinetic apraxia in corticobasal degeneration : Clinical and kinematic features. *Mov Disord* 2003 ; *18* : 49-59.

[43] Massman PJ, Kreiter KT, Jankovic J, Doody RS. Neuropsychological functioning in cortical-basal ganglionic degeneration : differentiation from Alzheimer's disease. *Neurology* 1996 ; *46* : 720-6.

[44] Graham NL, Bak T, Patterson K, Hodges JR. Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurology* 2003 ; *61* : 493-9.

[45] Halpern C, McMillan C, Moore P et al. Calculation impairment in neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2003 ; *208* : 31-8.

[46] Cummins JL, Litvan I. Neuropsychiatric aspects of corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000 ; *82* : 147-52.

[47] Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003 ; *54* : S15-9.

11 LE TROUBLE COGNITIF LÉGER OU *MILD COGNITIVE IMPAIRMENT*

Sylvie Belleville, Chloé de Boysson, Marc-Antoine Labelle,
Stéphanie Sylvain-Roy, Fanny-Maude Urfer

Maladie d'Alzheimer et trouble cognitif léger
Mild cognitive impairment
Valeur pronostique du MCI
Caractérisation cognitive du MCI
Histoire naturelle du MCI dans le continuum avec la démence
Retour sur la notion de MCI
Résumé et conclusion

La maladie d'Alzheimer est associée à des changements neuropathologiques caractéristiques dont les plus marqués sont une atrophie corticale au niveau macroscopique, ainsi que la présence de dégénérescences neurofibrillaires et de plaques séniles au niveau microscopique. L'histopathologie post mortem du cerveau demeure à ce jour le seul moyen de confirmer un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Aucun marqueur biologique ne permet encore d'établir avec certitude le développement de la maladie d'Alzheimer chez le patient. Le diagnostic repose donc sur un ensemble de critères cliniques établis par le NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) ou l'*American Psychiatric Association* [1]. Ces critères comprennent l'apparition progressive d'un déficit touchant la mémoire et au moins un autre domaine cognitif et dont la sévérité est telle que la réalisation des activités de la vie quotidienne s'en trouve perturbée. En outre, les difficultés observées ne doivent pas pouvoir mieux s'expliquer par une autre cause ou maladie, physiologique ou psychologique.

MALADIE D'ALZHEIMER ET TROUBLE COGNITIF LÉGER

On s'entend pour dire que la fiabilité du diagnostic de la maladie d'Alzheimer a augmenté considérablement dans les dernières décennies. Ce raffinement du diagnostic a été rendu possible grâce à l'étude des marqueurs cliniques de la maladie d'Alzheimer mais aussi par les efforts déployés dans la formation des cliniciens appelés à poser le diagnostic. Malgré ces progrès importants, les critères utilisés actuellement ne permettent généralement de poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer que trop tardivement, ce qui limite considérablement les possibilités de prise en charge pharmacologique et non pharmacologique des patients. Le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, s'il est souhaitable, pose pourtant de nombreux défis. Une des plus grandes difficultés, celle de différencier la maladie d'Alzheimer en cours de développement du déclin attendu dans le vieillissement normal, est complexifiée par l'installation graduelle des symptômes. De plus, bien que consensuels, les critères utilisés pour poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer et le point de rupture où le clinicien juge que le patient rencontre ces critères sont largement arbitraires. En effet, il est maintenant reconnu que les premiers signes de la maladie d'Alzheimer peuvent précéder de plusieurs années la date du diagnostic. La figure 11.1 illustre le développement de la maladie d'Alzheimer et sa différenciation par rapport au vieillissement normal. Elle représente le déclin graduel des fonctions cognitives qui caractérise la maladie d'Alzheimer mais qui caractérise aussi, bien que dans une moindre mesure, le vieillissement normal. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer y est illustré comme un niveau de déclin qui se distingue nettement de ce qui serait attendu dans un contexte de vieillissement normal. La Figure 11.1 illustre aussi la période durant laquelle le patient présente des symptômes (et possiblement la maladie) sans pourtant que les critères de la maladie d'Alzheimer ne soient rencontrés. Cette période a fait l'objet d'un très grand nombre d'études dans les dernières années. Bien que plusieurs dénominations aient été proposées pour y faire référence, le terme trouble cognitif léger ou *mild cognitive impairment* (MCI) semble s'imposer dans la communauté scientifique [2, 3]. L'objectif de ce chapitre est de discuter la notion de MCI et d'en présenter les principales manifestations cognitives.

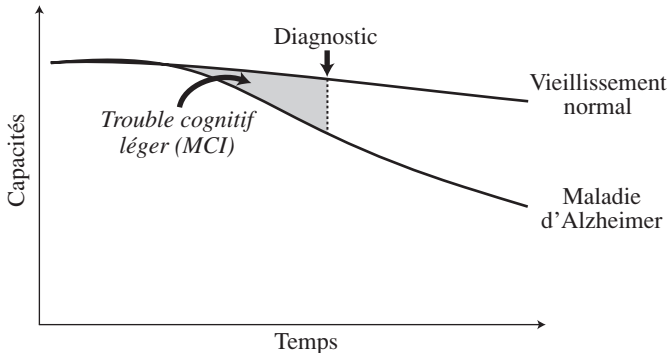

FIG. 11.1 — *Illustration de la progression des difficultés cognitives dans le vieillissement normal et de la place du MCI dans la progression des symptômes vers une maladie d'Alzheimer.*

Extrait de Belleville S et al. Characterizing memory deficits in mild cognitive impairment. *In* Sossin W et al., *The Essence of memory* 2008. Avec la permission des éditions Elsevier.

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT

En 1999, Petersen proposait une série de critères visant à identifier les personnes à haut risque de développer la maladie d'Alzheimer. Pour être considérées comme présentant un trouble cognitif léger ou MCI, les personnes âgées devaient présenter une plainte mnésique confirmée par des déficits aux tests objectifs de mémoire. Leur fonctionnement cognitif global devait toutefois demeurer normal. Ce critère reposait sur l'observation que, malgré des atteintes marquées de la mémoire épisodique, les personnes avec MCI obtenaient des scores tout à fait normaux à l'échelle globale d'intelligence de Wechsler ainsi qu'au MMSE. Enfin, l'atteinte de mémoire ne devait pas non plus s'accompagner d'une altération significative de l'autonomie fonctionnelle. Malgré leur difficulté de mémoire, les personnes avec MCI ne devaient pas rencontrer les critères de la démence.

VALEUR PRONOSTIQUE DU MCI

Plusieurs études ayant suivi longitudinalement des personnes répondant aux critères du MCI ont montré qu'elles ont un risque élevé de développer une démence dans les années subséquentes [2, 4]. En effet, alors que le risque annuel de développer la maladie d'Alzheimer dans la population générale est estimé annuellement à 1,5 % (notez que ce risque augmente de façon importante avec l'âge), il est de l'ordre de 15 % chez les personnes avec MCI recrutées dans les milieux cliniques [2, 4]. Après trois ans, ce sont 50 % des personnes avec MCI qui auront développé une démence, et 80 % d'entre eux après 5 ans. Ce taux de progression tend toutefois à plafonner et peu d'études rapportent un taux de progression de 100 % lors du suivi longitudinal des personnes avec MCI, même lorsqu'il s'étend sur une longue période [5]. Il est intéressant de noter que les personnes avec MCI ont un risque nettement plus élevé de développer une démence que les personnes présentant une plainte subjective mais sans atteinte objective [6]. Bowen et al. ont noté un taux annuel de progression de 6 % chez des personnes présentant une plainte de mémoire. Bien que légèrement plus élevé que

le taux de progression rencontré dans la population normale, ce taux demeure inférieur à celui observé chez les personnes avec MCI. Ce résultat confirme l'importance d'appuyer la plainte avec une évaluation objective de la mémoire des personnes avec MCI. La plainte subjective, si elle constitue un point d'appel pour une évaluation formelle, ne peut être considérée comme pathognomonique de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer. Nous discuterons plus longuement de ce point plus loin dans ce chapitre (voir « Histoire naturelle du MCI dans le continuum de la démence », p. 180-181).

Il est important de noter que certaines études montrent des taux de progression vers la démence nettement plus faibles que les taux rapportés plus haut. Ainsi, dans les résultats d'une étude de population publiés par Ritchie, Artero et Touchon [7], seuls 11 % des personnes répondant aux critères de MCI ont développé la maladie d'Alzheimer après 3 années. Les résultats ont aussi montré qu'une forte proportion des participants qui n'ont pas développé la maladie d'Alzheimer avait un profil cognitif instable dans le temps et tendait à se normaliser lors des suivis. L'étude de Ritchie rappelle l'importance de clarifier et de formaliser les critères du MCI. Il est en effet possible que différents éléments méthodologiques comme le type de test utilisé ou le seuil statistique retenu pour déterminer la présence d'un déficit modifient substantiellement les résultats obtenus. Des différences dans le type d'échantillon pourraient aussi expliquer les divergences dans les taux de progression. On note en effet de plus forts taux de progression et de stabilité diagnostique dans les études faisant appel à un échantillon constitué de participants recrutés dans des milieux cliniques (échantillon clinique) que dans les études faisant appel à un échantillon constitué de participants recrutés dans la communauté (échantillon épidémiologique). On peut penser que les participants formant les échantillons cliniques ont une atteinte plus stable en raison de l'évaluation clinique dont ils ont bénéficié avant le recrutement, ce qui n'est pas le cas dans une étude de population. L'échantillon épidémiologique pourrait amener les chercheurs à identifier comme MCI des personnes qui ont toujours eu une mémoire faible ou encore, des personnes qui présentent une performance déficitaire aux tests de façon transitoire et/ou pour des raisons circonstancielles.

11 CARACTÉRISATION COGNITIVE DU MCI

L'évaluation des fonctions cognitives joue un rôle clé dans l'identification des personnes avec MCI. D'abord, l'atteinte cognitive fait partie des critères de définition du MCI et elle doit reposer sur une quantification objective au moyen de tests neuropsychologiques. Bien qu'il soit possible de faire appel à l'entretien clinique ou à des échelles de démences générales (type MMSE) pour objectiver l'atteinte, ces mesures sont généralement peu sensibles et peu spécifiques aux atteintes légères observées chez les personnes avec MCI. La distinction entre le vieillissement normal et le MCI est particulièrement difficile à établir et exige une évaluation sophistiquée à l'aide d'outils cliniquement et théoriquement valides. Il faut aussi distinguer la plainte associée à des facteurs psychologiques de la plainte associée à une atteinte cognitive objective. Enfin, des études récentes indiquent que les personnes avec MCI peuvent bénéficier de programmes d'intervention visant à optimiser leur fonctionnement par l'utilisation de stratégies cognitives et mnésiques [8, 9]. Or la mise sur pied de ce type de programme doit reposer sur une évaluation fine et élaborée de la cognition des patients susceptibles d'en bénéficier. Les prochaines sections visent à faire le point sur les composantes cognitives les plus susceptibles d'être altérées lors de la phase MCI, soit la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et les fonctions exécutives (pour une synthèse, tableau 11.1).

TABLEAU 11.1 — Effets principaux du MCI dans différents systèmes mnésiques.

Fonctions	*Effets principaux*	*Références*
Mémoire épisodique	Atteintes importantes en rappel libre et en rappel indicé. Les difficultés sont notées pour différents types et formats de matériel (liste de mots, textes, images). Les résultats en reconnaissance sont moins consistants, certaines études rapportant des atteintes et d'autres n'en rapportant pas.	Ivanoiu et al, 2005 [11] Adam et al, 2007 [14] Hudon et al 2006 [15] Dudas et al, 2005 [17] Bennet et al, 2006 [18]
Mémoire de travail et fonctions exécutives	Atteinte sélective de la mémoire de travail. Notamment, atteinte dans les conditions demandant un partage attentionnel et l'inhibition d'une réponse motrice sur-apprise. Les désordres des fonctions exécutives pourraient être amplifiés par la présence d'anomalies vasculaires.	Alescio-Lautier et al, 2007 [33] Wylie et al, 2007 [35] Nordahl et al, 2005 [20] Labelle et al, 2007 [36]
Mémoire sémantique	Présence d'une atteinte dans les tâches de fluence catégorielle et dans les tests faisant appel aux connaissances des noms de personnes célèbres. Atteinte légère en dénomination et dans un test mesurant les connaissances sur les objets.	Economou et al, 2007 [37] Kramer et al, 2006 [38] Adlam et al, 2006 [39] Dudas et al, 2005 [17] Estevez-Gonzales et al, 2004 [41]

MÉMOIRE ÉPISODIQUE

La mémoire épisodique permet l'encodage et la récupération d'informations liées à un contexte spatio-temporel donné. Elle est touchée très tôt dans la maladie d'Alzheimer, ce qui explique qu'autant d'études se soient penchées sur cet aspect de la cognition. Les études s'intéressant à la mémoire épisodique chez les personnes avec MCI ont permis de mettre en évidence des déficits dans différentes tâches faisant appel à du matériel verbal (listes de mots, histoires) ou non verbal [2, 10-13]. De façon générale, les performances des personnes avec MCI sont inférieures de 1.5 à deux écarts type par rapport aux personnes âgées normales, mais se situent au-dessus des performances des personnes avec la maladie d'Alzheimer [2].

Des études récentes ont tenté d'identifier certains des mécanismes à l'origine des déficits de mémoire épisodique observés dans le MCI. Pour y arriver, les conditions d'encodage et de récupération ont été manipulées afin d'isoler les composantes jouant un rôle dans le déclin mnésique. Dans une de ces études, les auteurs ont présenté un grand nombre d'items afin d'augmenter la sensibilité de leur tâche [14]. Les participants devaient retenir 48 mots dans une condition qui orientait l'encodage vers les propriétés sémantiques des items (par exemple, pour encoder le mot « palmier », présenté visuellement parmi trois autres items, l'examinateur demandait « montrez-moi l'arbre »). Après un compte à rebours de 20 secondes suivait un rappel indicé catégoriel (par exemple, l'examinateur demandait de rappeler le mot qui était un arbre). Cette tâche a montré une bonne capacité à discriminer les adultes âgés en bonne santé de ceux avec un MCI [14]. Dans une autre étude, la même tâche de rappel indicé a été comparée au rappel libre et à la reconnaissance visuelle [11]. C'est le rappel indicé qui parvenait le mieux à prédire le diagnostic des participants.

Un déficit en rappel indicé pourrait révéler une difficulté à utiliser les indices d'encodage et de récupération chez les personnes avec MCI. Ainsi, les tâches favorisant un encodage profond et utilisant des indices lors des rappels pourraient être parti-

culièrement utiles pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Des résultats appuyant cette hypothèse ont été trouvés dans notre laboratoire Hudon [15] avec une tâche de rappel indicé de la batterie Memoria [16]. La tâche visait à comparer la performance en rappel libre dans une condition favorisant l'encodage sémantique et dans une condition où aucune aide n'était apportée lors de l'encodage. Pour faciliter l'encodage catégoriel dans la condition avec orientation, l'expérimentateur nommait les catégories sémantiques des mots à mémoriser. Dans la condition sans orientation, les participants encodaient tout simplement les mots en les lisant à voix haute, sans qu'aucune référence ne soit faite à leur catégorie. Les personnes avec MCI ont obtenu des résultats comparables à ceux des adultes âgés normaux dans la condition sans orientation mais des résultats déficitaires dans la condition avec orientation à l'encodage. Ainsi, l'utilisation d'une orientation sémantique a favorisé l'encodage chez les personnes âgées normales mais n'a pas aidé les personnes avec MCI. Cela suggère chez ces dernières un déficit marqué de l'encodage des propriétés des items même en situation de support externe.

Un autre appui en faveur d'un déficit de l'encodage est fourni par des études rapportant une atteinte en reconnaissance. Dudas et al. [17], dans une tâche de reconnaissance de visages, ont rapporté que les personnes avec MCI montraient une meilleure reconnaissance des visages que les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer mais que leur performance était inférieure à celle des participants contrôles. En reconnaissance de matériel verbal, certaines études ont montré un niveau de performance normal [15], alors que d'autres rapportent un déficit [exemple in 18]. Ainsi, Bennett et al. [18] ont comparé des personnes avec MCI et des âgés normaux lors d'une tâche de rappel libre verbal, une tâche de reconnaissance classique (Oui/Non) et une tâche de reconnaissance à choix forcé parmi trois alternatives. Les personnes avec MCI étaient touchées dans toutes les tâches mais c'est la reconnaissance classique (Oui/Non) qui permettait de prédire avec le plus de précision le groupe d'appartenance des participants.

Les déficits observés en rappel indicé et en reconnaissance suggèrent que les personnes avec MCI ont des difficultés à encoder efficacement les informations lors de la phase d'apprentissage, un phénomène qualitativement similaire à ce qui est rencontré dans la maladie d'Alzheimer.

11

Afin d'évaluer l'encodage des propriétés générales d'une information (le gist) chez les patients avec MCI, Hudon et al. [15] ont utilisé une tâche de mémoire de texte qui permettait de distinguer le rappel des informations principales du rappel des idées secondaires [19]. Il est important de noter que la tâche utilisée a été construite en s'appuyant sur un modèle théorique du processus de discours et que le texte n'était pas surchargé en informations détaillées, en ce sens qu'il comprenait un nombre équivalent d'items ayant trait aux idées générales que d'items portant sur les détails. Dans cette étude, tous les participants rapportaient plus d'informations générales que de détails. De plus, les personnes avec MCI étaient touchées de façon similaire pour les deux types d'informations, tout comme les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer, même si ces dernières rapportaient généralement moins d'items. Les personnes avec maladie d'Alzheimer et MCI, tout comme les participants normaux, rapportaient plus d'idées générales que de détails, ce qui indique qu'elles sont sensibles à la structure hiérarchique d'un texte. De plus, l'étude montre que les personnes avec MCI diffèrent quantitativement des personnes avec la maladie d'Alzheimer, puisqu'elles rapportent plus d'items mais qu'elles ne diffèrent pas qualitativement des personnes avec la maladie d'Alzheimer, puisque les deux types d'informations sont touchés de façon équivalente.

Dans le même article, Hudon et al. [15] présentent les résultats d'une étude utilisant le paradigme de fausses reconnaissances qui servait à mesurer la sensibilité des personnes avec MCI au contexte sémantique général d'une liste de mots. Dans ce para-

digme, les participants devaient mémoriser une liste de mots reliés à un mot thème qui lui, n'était pas présenté dans la liste. Ainsi pour le mot thème *froid*, la liste pouvait contenir les items *chaud*, *neige*, *hiver*, *glace* etc. Après avoir appris plusieurs listes de ce type, il était demandé aux participants de reconnaître les items appris (dans l'exemple précédent, l'item *chaud*) parmi une liste de distracteurs (dans l'exemple précédent, l'item table). Parmi ces distracteurs étaient glissés les mots thèmes non présentés (dans l'exemple précédent, l'item *froid*). Les adultes normaux croient à tort que les mots thèmes faisaient partie de la liste apprise. Cet effet serait causé par la création d'un contexte sémantique général qui influence le jugement lors de la reconnaissance. Après avoir corrigé pour le biais de réponse, l'étude rapporte un taux moins élevé de fausses reconnaissances du mot thème chez les personnes avec la maladie d'Alzheimer comparativement aux participants âgés normaux [15]. Les personnes avec MCI ont quant à elles obtenu un taux de fausses reconnaissances comparable à celui des contrôles. Ainsi, il semblerait que la maladie d'Alzheimer altère la capacité à traiter et à mémoriser le contexte sémantique général d'une liste mais que cette capacité soit intacte chez les personnes avec MCI. Cette étude indique que dans certaines conditions, les personnes avec MCI sont sensibles aux dimensions sémantiques ou schématiques générales du matériel, bien qu'elles n'arrivent pas à les utiliser comme support pour leur encodage en mémoire épisodique.

Une explication du déficit à utiliser les informations sémantiques lors de l'encodage pourrait être qu'il résulte d'une difficulté à établir des liens entre les différentes informations et indices associés à l'épisode. En effet, plusieurs études ont rapporté chez les personnes avec MCI des déficits de mémoire associative, définie comme la capacité de former une association entre deux mots ou entre un mot et son contexte (visuel ou spatial) pendant la phase d'encodage [17, 20]. De la même façon, Loewenstein et al. [12] ont montré un déficit de la mémoire de source, mesurée en demandant au participant de rappeler la liste d'origine d'un mot. Ces données supportent l'idée d'un déficit d'encodage des items avec leur contexte, un déficit associé au dysfonctionnement de l'hippocampe. On peut en effet considérer que l'indice offert lors de l'encodage sémantique forme une partie du contexte d'apprentissage que le participant MCI ne peut associer à l'item.

Par ailleurs, des études ont montré que les personnes avec MCI étaient particulièrement sensibles à l'interférence proactive [12] et rétroactive [10, 12]. Dans l'étude de Loewenstein et al., les participants devaient mémoriser une liste de 10 mots communs, puis une seconde liste de 10 mots sémantiquement reliés aux premiers. Cette procédure permettait, lors du rappel de la seconde liste, de mesurer si la première liste de mots interférait avec l'apprentissage du matériel subséquent (interférence proactive). Il était par la suite demandé aux participants de rappeler la première liste afin de mesurer si la seconde liste interférait avec le rappel du matériel précédemment encodé (interférence rétroactive). Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et celles avec un MCI se sont montrées plus sensibles à l'interférence proactive et rétroactive que les participants contrôles. L'impact de l'interférence proactive était plus important chez les personnes avec la maladie d'Alzheimer que chez les personnes avec MCI, alors que l'impact de l'interférence rétroactive était similaire entre les deux groupes. Encore une fois, cette sensibilité à l'interférence, particulièrement l'interférence rétroactive, pourrait provenir d'un problème d'encodage du contexte. Ainsi, on pourrait penser que l'encodage du contexte temporel de présentation du matériel ferait défaut, ce qui amènerait les participants à confondre les deux listes.

Le rappel différé et le taux d'oubli, c'est-à-dire le degré de perte de l'information avec le passage du temps, ont été examinés pour évaluer les capacités de stockage des personnes avec MCI. En effet, alors que certaines études n'observent pas de déficit en rappel immédiat [10], le rappel différé est systématiquement touché [2, 10-12, 15]. De

plus, quelques études montrent un déficit plus important en rappel différé qu'en rappel immédiat [exemple in 21]. Moulin et al. [13] ont, quant à eux, observé un effet d'oubli plus rapide avec le temps chez les personnes avec MCI que chez les participants âgés normaux. Ces deux informations (déficit en rappel différé et oubli accéléré) sont compatibles avec un déficit d'encodage de l'information. Contrairement à l'étude de Moulin et al., Grober et Kawas [22] n'ont trouvé aucun effet d'oubli accéléré dans le MCI. La divergence des résultats pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques entre les études. Grober et Kawas ont utilisé des données épidémiologiques et ils ont classé rétrospectivement les participants comme ayant un MCI s'ils développaient la maladie d'Alzheimer dans les trois années suivantes. Il est donc impossible de déterminer avec certitude si les participants rencontraient les critères du MCI lors de leur première évaluation. En revanche, Moulin et al. ont recruté leurs participants dans une clinique de mémoire et ils ont utilisé les critères classiques du MCI pour classifier leurs participants. Or, tel qu'il a été discuté plus haut, les échantillons constitués en milieu clinique sont généralement plus homogènes et les patients présentent des déficits plus marqués [23].

Un dernier aspect qui mérite d'être abordé est celui de l'effet du type de matériel à mémoriser sur la performance dans le MCI. De manière générale, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des déficits pour une variété de matériel, verbal comme non verbal. L'effet envahissant de ce déficit de mémoire chez les personnes avec MCI pourrait être remis en cause. En effet, certains auteurs ont proposé que la mémoire non verbale paraît la plus fragile dans le MCI, particulièrement sur la base de la capacité de reconnaissance. La reconnaissance semble systématiquement déficitaire lorsqu'elle est évaluée avec du matériel non verbal comme des visages ou des formes visuelles abstraites, alors que le pattern est plus incohérent avec du matériel verbal. Dans une étude longitudinale, Ivanoiu et al. [11] ont observé que le sous-groupe de personnes avec MCI qui progressaient ensuite vers la maladie d'Alzheimer présentait des déficits en mémoire épisodique verbale et visuelle. Ces déficits s'observaient jusqu'à cinq ans avant qu'ils ne rencontrent les critères de la maladie d'Alzheimer. En revanche, ceux qui ne progressaient pas vers la maladie d'Alzheimer ne présentaient des déficits qu'avec le matériel verbal. Ces données suggèrent que les personnes avec MCI qui développeront la maladie d'Alzheimer se distinguent de ceux qui resteront stables sur la base de l'atteinte pour le matériel visuel. Une autre interprétation possible est celle de la dépendance du matériel non verbal à l'initiation du contrôle ou à la demande en stratégie attentionnelle. L'atteinte pour ce type de matériel pourrait s'expliquer par le fait qu'il peut s'observer tant en présence de difficultés de mémoire qu'en présence de difficultés en contrôle stratégique. Cette dernière hypothèse est compatible avec un déficit des fonctions exécutives et du contrôle attentionnel de la mémoire de travail dans le MCI. Ce point est développé dans la prochaine section.

MÉMOIRE DE TRAVAIL ET FONCTIONS EXÉCUTIVES

La mémoire de travail est un système de contrôle attentionnel impliqué dans le maintien et la manipulation mentale de l'information. Le modèle prédominant de la mémoire de travail postule l'existence de trois sous-systèmes : la boucle phonologique, impliquée dans le maintien à court terme d'informations verbales, le calepin visuospatial, permettant le maintien d'informations visuelles et spatiales et l'administrateur central, considéré comme un système de contrôle attentionnel. La mémoire de travail constitue l'une des fonctions cognitives les plus sévèrement atteintes dans la maladie d'Alzheimer et ce, dès le début de la maladie [24, 25 ; revue complète in 26]. La taille de l'empan de mots et de séquences visuospatiales est réduite chez les indi-

vidus avec la maladie d'Alzheimer. La capacité d'empan est également touchée dans des tâches complexes de mémoire de travail qui nécessitent de maintenir de l'information tout en la manipulant [24, 25]. Peu d'études ont évalué directement la mémoire de travail chez les individus avec MCI, ce qui est surprenant compte tenu de la sensibilité de cette composante cognitive à la phase précoce de la maladie d'Alzheimer.

Les résultats de certaines études utilisant une approche psychométrique sont compatibles avec la présence d'une atteinte de la mémoire de travail chez les personnes avec MCI. Ainsi, certaines difficultés ont été rapportées aux sous-tests *Code* et *Cubes* de l'Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes [27], de même qu'au sous-test *Contrôle mental* de l'Échelle Clinique de Mémoire de Wechsler [28]. Ces atteintes pourraient s'expliquer par une difficulté à maintenir différents éléments en mémoire de travail ou par des difficultés de manipulation active de l'information. Par exemple, le sous-test *Code* exige du patient qu'il maintienne en mémoire de travail les symboles correspondant à chaque chiffre (de 1 à 9) afin de pouvoir fournir un maximum de réponses correctes dans le délai alloué. De la même façon, dans une des épreuves du sous-test *Contrôle Mental*, le patient doit nommer les mois de l'année en ordre inverse. Les atteintes mentionnées pourraient aussi provenir d'une difficulté à organiser son comportement dans une situation complexe. Par exemple, le sous-test *Cubes* exige du patient qu'il organise les étapes de sa construction de manière à reproduire adéquatement un modèle le plus rapidement possible. Ces tâches ne sont toutefois pas des indicateurs purs de la mémoire de travail. De plus, comme plusieurs de ces tâches sont chronométrées, les atteintes observées pourraient s'expliquer par un ralentissement psychomoteur. En effet, certaines études ont montré une performance déficitaire des personnes avec MCI dans des tâches de motricité complexe, de vitesse, et de dextérité manuelle fine [27, 29].

Plus récemment, nous avons évalué la mémoire de travail chez des personnes avec MCI et nous avons comparé leur performance avec celle de personnes avec la maladie d'Alzheimer et celle de personnes âgées saines [30]. Cette étude avait pour but de déterminer si différentes composantes du contrôle attentionnel de la mémoire de travail sont sélectivement atteintes dans le MCI ou si les composantes altérées sont les mêmes que celles qui sont déficitaires dans la maladie d'Alzheimer. À cette fin, trois composantes ont été évaluées : l'attention divisée, la manipulation et l'inhibition sémantique. Une version adaptée de la procédure de Brown-Peterson, tirée de la batterie Mémoria [16], a été utilisée pour mesurer l'attention divisée. Cette procédure impliquait le rappel de trois consonnes après un court délai (0-10-20-30 secondes) durant lequel le participant devait effectuer des additions simples. La manipulation a été évaluée à l'aide de la procédure de rappel alphabétique, qui exigeait de réorganiser mentalement une courte série de mots afin de la rapporter en ordre alphabétique [31]. L'inhibition sémantique a été mesurée avec le paradigme de Hayling dans lequel le participant devait compléter des phrases avec un mot qui n'était pas relié sémantiquement au contenu de la phrase. Ces trois tâches ont été sélectionnées parce que les personnes avec maladie d'Alzheimer y montrent des atteintes très importantes [24, 25, 32]. Ces tâches pourraient donc être particulièrement sensibles aux formes plus précoces de la maladie d'Alzheimer, comme le MCI.

Trois groupes de participants ont été recrutés pour cette étude : des personnes avec maladie d'Alzheimer, des personnes avec MCI et des personnes âgées en bonne santé. Des atteintes dans toutes les tâches ont été observées chez les individus avec maladie d'Alzheimer, confirmant l'existence d'un déficit global de la mémoire de travail dans cette maladie. Contrairement aux personnes avec maladie d'Alzheimer, les personnes avec MCI montraient des atteintes sélectives. Ainsi, leur performance à la tâche de Hayling était normale, indiquant une capacité d'inhibition sémantique préservée à cette tâche. À l'opposé, la performance à la tâche de Brown-Peterson des personnes avec

MCI était largement déficitaire par rapport aux personnes âgées saines. Par contre, ces déficits ne concernaient que le rappel après le délai le plus long (30 secondes), tandis que, dans la maladie d'Alzheimer, la performance était déficitaire pour chacun des délais. Enfin, dans la tâche de rappel alphabétique, la performance des personnes avec MCI était inférieure à celle des personnes âgées normales, toutefois cette différence n'atteignait pas le seuil de signification statistique.

Toutes les personnes avec MCI ayant participé à cette étude de Belleville et al. [30] ont par la suite été suivies annuellement dans le but d'identifier celles dont le fonctionnement cognitif déclinerait de façon importante ou celles qui progresseraient vers la maladie d'Alzheimer. Ce suivi a permis d'examiner, rétrospectivement, si le sous-groupe de personnes avec MCI dont le fonctionnement cognitif se détériorait présentait au départ une atteinte plus sévère ou plus étendue de la mémoire de travail. Les résultats indiquent une atteinte significative à la tâche de rappel alphabétique chez ce sous-groupe, contrairement aux personnes avec MCI dont la condition était demeurée stable. Il semble donc qu'une atteinte du rappel alphabétique puisse prédire un déclin cognitif ultérieur, ou encore que cette atteinte reflète en fait un stade plus avancé dans le continuum du MCI vers la maladie d'Alzheimer.

D'autres études ont montré une atteinte de la mémoire de travail dans le MCI. Alescio-Lautier et al. [33] ont montré que les individus avec MCI ont un empan visuel normal, mais présentent des atteintes lorsque la reconnaissance visuelle et visuospatiale à court terme a lieu après un court délai (1 à 30 secondes) occupé par une tâche causant de l'interférence. De plus, Dannhauser et al. [34] ont noté un déficit à une tâche d'attention divisée impliquant la détection simultanée de chiffres et de lettres présentés dans des modalités différentes (visuelle pour les lettres et auditive pour les chiffres). Enfin, les personnes avec MCI ont des difficultés à inhiber une réponse inappropriée dans une tâche demandant d'identifier la direction d'une flèche-cible entourée de flèches pointant dans la direction opposée [35].

Par ailleurs, certaines études proposent que la présence d'anomalies vasculaires dans le MCI pourrait être liée à l'ampleur des déficits de la mémoire de travail. En se basant sur les caractéristiques neuroradiologiques identifiées avec l'imagerie par résonance magnétique, Nordahl et al. [20] ont distingué deux sous-groupes de personnes avec MCI : un premier composé d'individus présentant une importante atrophie hippocampique et un second constitué de personnes ayant des anomalies significatives de la matière blanche. L'hypothèse de Nordahl et al. était que le premier groupe représentait un prodrome de la maladie d'Alzheimer tandis que le second groupe correspondait à un prodrome de la démence vasculaire sous-corticale. Si tel est le cas, les deux groupes devraient se distinguer sur le plan cognitif, le premier se caractérisant par des atteintes de la mémoire épisodique et le second se caractérisant par des atteintes de la mémoire de travail. Les deux groupes ont donc été comparés sur la base de leurs performances à diverses tâches mesurant ces composantes cognitives. Les résultats ont montré une atteinte de la mémoire épisodique chez les deux groupes. Toutefois, seul le groupe avec anomalies vasculaires présentait un déficit des capacités de mise à jour de la mémoire de travail, telles que mesurées par la tâche de N-back. Notre équipe de recherche est arrivée à des résultats plus nuancés [36] en utilisant un ensemble de tâches pour évaluer les différents aspects de la mémoire de travail chez des personnes avec MCI et des personnes rencontrant les critères du MCI d'origine vasculaire sous-cortical. Nous avons trouvé chez les deux groupes un déficit comparable à la tâche de Brown-Peterson et une performance normale à la tâche de rappel alphabétique. Toutefois, les performances à la tâche de Stroop, qui mesure l'inhibition verbale, étaient davantage atteintes chez les personnes avec MCI d'origine vasculaire que chez les personnes âgées normales ou chez les personnes avec MCI d'origine non vasculaire. À la lumière de ces résultats, il semble que l'atteinte des fonctions de la mémoire de travail diffère en fonc-

tion de la présence ou non d'anomalies vasculaires. La présence de telles anomalies paraît en effet augmenter la sévérité de l'atteinte exécutive.

MÉMOIRE SÉMANTIQUE

La mémoire sémantique réfère à l'ensemble des connaissances acquises sur les personnes, sur le monde et sur les objets, emmagasinées indépendamment de leur contexte d'acquisition. Elle concerne différentes catégories d'information dont les catégories abstraites et concrètes et parmi celles-ci, les vivants et les non-vivants. Elle comprendrait également les connaissances associées aux personnes connues – proches ou célèbres – tant leur visage que leur nom et les informations sémantiques les concernant. La maladie d'Alzheimer se caractérise par une atteinte portant sur l'ensemble de ces catégories sémantiques. Étant donné l'atteinte marquée de la mémoire sémantique dans la maladie d'Alzheimer, on peut s'attendre à ce que les personnes avec MCI produisent aussi des erreurs dans les tâches de nature sémantique. Un certain nombre d'études rapportent en effet des atteintes à ce niveau. Ainsi, les personnes avec MCI ont des déficits dans des tâches de fluence catégorielle dans lesquelles elles doivent énumérer le plus grand nombre d'items membres d'une catégorie particulière, par exemple, la catégorie des animaux. Economou et al. [37] ont montré chez les personnes atteintes de maladie d'Alzheimer à un stade précoce de même que chez celles avec MCI que la fluence catégorielle pour les animaux était touchée. Les résultats des personnes avec MCI étaient inférieurs à ceux des contrôles mais supérieurs à ceux obtenus par les personnes avec la maladie d'Alzheimer. La réalisation de la tâche de fluence catégorielle repose certes sur la présence d'un réseau sémantique intact, mais elle exige également que le participant soit en mesure de déployer une recherche active en mémoire et d'inhiber les candidats inadéquats. Puisque la fluence catégorielle dépend en partie des fonctions exécutives, l'atteinte observée dans le MCI pourrait s'expliquer par un déficit exécutif plutôt que par une détérioration du réseau sémantique. En ce sens, Kramer et al. [38] ont observé que les personnes avec MCI présentaient une fluence catégorielle diminuée ainsi que des déficits des fonctions exécutives (condition d'interférence du test de Stroop). D'autres types d'atteintes rapportées récemment chez les personnes MCI sont toutefois plus difficiles à interpréter comme relevant des fonctions exécutives et pourraient signaler une altération précoce des connaissances sémantiques.

L'atteinte sémantique ne se limite en effet pas au seul test de fluence catégorielle. Adlam et son équipe [39] ont étudié la mémoire sémantique chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de MCI avec différents types de test (exemple : fluence catégorielle, dénomination, association mot-image, savoirs sur les objets). Ils rapportent que les personnes avec MCI sont touchées dans une tâche de dénomination d'objets, dans un test évaluant les connaissances sur les objets ainsi qu'en fluence catégorielle. Duong et al. [40] ont proposé un protocole distinguant la mémoire sémantique automatique (mesurée par des tâches de décision lexicale et d'amorçage sémantique) et la mémoire sémantique intentionnelle (mesurée par des tâches de dénomination d'images). Comme les deux composantes de la mémoire sémantique sont altérées dans la maladie d'Alzheimer, les auteurs ont voulu savoir s'il en était de même chez les personnes avec MCI. Les résultats indiquent que les personnes avec MCI n'étaient déficitaires que dans les tâches faisant appel à la mémoire sémantique intentionnelle.

Des résultats intéressants ont aussi été rapportés lorsqu'est manipulée la nature des items sur lesquels porte le jugement sémantique. Ainsi, des auteurs ont rapporté la présence de difficultés dans la dénomination d'items peu fréquents chez les personnes avec MCI [39]. Ces personnes montrent aussi des difficultés à dénommer des personnes célèbres [17], leurs déficits dans cette tâche étant aussi importants que celui

observé chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. De même, Estevez-Gonzalez et al. [41] ont évalué la reconnaissance des visages de personnes célèbres chez des personnes normales et des personnes avec MCI. Ils ont ensuite examiné les résultats des MCI qui ont évolué vers la maladie d'Alzheimer dans les deux ans qui ont suivi. Ils ont trouvé que ceux qui avaient évolué vers la maladie d'Alzheimer avaient des résultats inférieurs à ceux qui étaient demeurés stables.

HISTOIRE NATURELLE DU MCI DANS LE CONTINUUM AVEC LA DÉMENCE

La maladie d'Alzheimer se caractérise par un déclin graduel des fonctions cognitives. Le MCI se situant la plupart du temps en continuité avec la maladie d'Alzheimer, on s'attend à ce que les fonctions cognitives se détériorent aussi de façon graduelle pendant cette période. On en connaît toutefois peu sur l'histoire naturelle du MCI, c'est-à-dire sur la façon dont les atteintes cognitives se modifient au cours de la période pendant laquelle les personnes répondent aux critères du MCI. On ne croit bien sûr pas qu'il y ait une conversion abrupte du MCI vers la maladie d'Alzheimer, mais peu d'études ont porté sur la façon dont les difficultés cognitives se déploient pendant cette période. Or, on sait que les anomalies neuropathologiques augmentent pendant la maladie d'Alzheimer tant sur le plan de leur sévérité, que du nombre de régions affectées. D'un point de vue théorique, une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des atteintes cognitives pendant la phase du MCI est susceptible d'apporter des informations complémentaires à l'étude de l'effet des lésions non évolutives sur la cognition. En effet, la dynamique des atteintes cognitives au fur et à mesure de l'accumulation des lésions renseigne sur les modèles de réorganisation cérébrale. Ce type d'informations permet ainsi de connaître la façon dont le cerveau vieillissant compense les lésions d'apparition graduelle. D'un point de vue clinique, l'étude de l'histoire naturelle du MCI pourrait permettre de mieux comprendre les raisons qui sous-tendent l'hétérogénéité actuelle du syndrome sur le plan pronostique et permettre de proposer des critères plus adéquats et plus stables. L'objectif de cette dernière section est donc de faire le point sur l'histoire naturelle du MCI, c'est-à-dire sur la façon dont les atteintes cognitives s'installent et évoluent pendant cette phase très précoce de la maladie.

Certains auteurs soutiennent que la mémoire épisodique est la seule fonction cognitive affectée dans le MCI et que seule la sévérité de cette atteinte augmenterait pendant la phase du MCI. Pour ces auteurs, la séquence d'atteinte commencerait par des anomalies de la mémoire épisodique, puis du contrôle exécutif et enfin du langage et/ou de la perception. Les déficits exécutifs, langagiers et perceptifs n'apparaîtraient que lorsque le patient entrerait dans la phase clinique de la maladie d'Alzheimer [23]. Plusieurs études montrent que cela n'est toutefois pas le cas. Certaines données pertinentes pour mieux comprendre l'histoire naturelle de personnes avec MCI proviennent de l'étude des variables cognitives qui prédisent le développement ultérieur de la maladie d'Alzheimer. Les études réalisées à ce jour rapportent que ce sont les personnes qui, en plus des déficits de mémoire épisodique, présentent des déficits des fonctions exécutives qui sont le plus à risque de progresser vers la maladie d'Alzheimer [4, 28]. Cela suggère que ces deux domaines cognitifs sont atteints tôt dans la maladie d'Alzheimer et dans les phases qui la précèdent.

Dans une étude longitudinale portant sur un groupe de personnes avec MCI et un autre avec la maladie d'Alzheimer, Lambon Ralph et al. [42] ont montré que les changements cognitifs survenant chez le MCI étaient graduels mais relativement importants sur le plan de la mémoire épisodique, pour ensuite atteindre le domaine du langage et

de la perception visuelle. Bien que des profils distincts aient pu être identifiés dans le MCI, une certaine forme d'homogénéité a été observée dans l'évolution des patients. Malheureusement, l'évolution des déficits de la mémoire de travail et des fonctions exécutives n'a pas été mesurée dans cette étude, ce qui ne permet pas de savoir si ces domaines étaient touchés aussi rapidement que la mémoire épisodique.

Bennett et al. [43] ont suivi annuellement, pendant 6 ans, 211 personnes avec MCI et 587 individus atteints de la maladie d'Alzheimer. En se basant sur les résultats obtenus lors d'une évaluation cognitive extensive, ils ont calculé des scores composites reflétant la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, la mémoire de travail, la vitesse perceptuelle et les habiletés visuospatiales. Au premier temps de mesure, ils ont trouvé des déficits dans chacun des domaines évalués. Par contre, l'importance du déclin cognitif observé lors des six évaluations annuelles subséquentes variait selon le domaine cognitif. Les personnes avec MCI montraient un déclin cognitif plus important que les personnes âgées saines sur le plan de la mémoire épisodique, de la mémoire sémantique et, dans une moindre mesure, sur le plan de la mémoire de travail.

Pour conclure, on connaît encore peu de choses sur le rythme et le patron du déclin cognitif pendant la phase du MCI. Les quelques études disponibles suggèrent un rythme de déclin qui varie en fonction des domaines cognitifs mesurés. Toutefois, elles sont nettement insuffisantes et sont jusqu'à maintenant axées sur les grands domaines de la cognition et ne portent pas une attention particulière aux domaines les plus fins de la cognition. Il reste aussi à déterminer si les différences individuelles dans le rythme et la nature du déclin cognitif dépendent de facteurs individuels, génétiques ou environnementaux et s'il est possible d'en modifier le cours [8].

RETOUR SUR LA NOTION DE MCI

Bien que le concept de MCI ait suscité un très grand nombre de travaux, les critères sur lesquels il repose et son utilité clinique sont loin de faire consensus. Des critiques ont ainsi été formulées à propos de certains critères initialement proposés par Petersen [5, 7]. L'une de ces critiques porte sur la spécificité de l'atteinte cognitive, décrite comme ne portant que sur la mémoire. Plusieurs travaux récents révèlent en effet qu'une atteinte importante des fonctions exécutives est déjà présente dans le MCI [28, 44]. De plus, un certain nombre d'études rapportent que les personnes ayant un déficit unique de mémoire sont moins à risque de développer la maladie d'Alzheimer que les personnes dont plus d'un domaine cognitif est touché [7].

Pour rendre compte de la variabilité des patrons cognitifs observés dans le MCI, Petersen et Morris [45] ont proposé une nouvelle classification qui tient compte des deux grandes formes de MCI, une forme amnésique et une forme non-amnésique. Cette classification distingue aussi les personnes avec MCI dont l'atteinte ne couvre qu'un champ cognitif (domaine unique) et ceux dont l'atteinte couvre plus d'un champ cognitif (domaine multiple). La combinaison des deux caractéristiques permet d'identifier quatre formes de MCI :

– amnésique domaine unique dont l'atteinte ne concerne que la mémoire ;

– amnésique domaine multiple dont l'atteinte concerne la mémoire et au moins un autre domaine cognitif ;

– non-amnésique domaine unique dont l'atteinte touche un seul domaine cognitif, autre que la mémoire, comme le langage ou les fonctions exécutives ;

– non-amnésique domaine multiple, qui concerne plusieurs domaines cognitifs autres que la mémoire.

Petersen et al. ont aussi formulé l'hypothèse que différentes étiologies sous-tendaient les différentes formes de MCI. Selon Petersen et Morris, la forme amnésique – domaine unique ou domaines multiples – serait plus susceptible d'être un précurseur de la maladie d'Alzheimer.

La présence d'une plainte subjective est un autre critère du MCI ayant fait l'objet de critiques. D'abord, il a été montré que la plainte subjective est peu fiable chez les personnes avec maladie d'Alzheimer, celle-ci n'étant pas associée à l'importance des atteintes de mémoire [46]. Des résultats similaires ont été obtenus chez les personnes avec MCI, qui rapportaient moins de difficultés que leur proche [47] et chez qui aucune relation n'était observée entre l'importance de la plainte et celle des atteintes cognitives [48]. Ces résultats suggèrent que la plainte pourrait être un indicateur peu fiable de la gravité des déficits dans la maladie d'Alzheimer, voire même dans le MCI. Ces personnes auraient des difficultés à poser un jugement précis sur leurs compétences mnésiques [49] et souffriraient d'anosognosie. Ces résultats pourraient remettre en doute la pertinence de la plainte comme critère du MCI.

Une étude menée dans nos laboratoires confirme ces conclusions tout en les nuançant [50]. Dans cette étude, la présence et la sévérité de la plainte ont été évaluées chez des personnes avec MCI à l'aide d'un questionnaire détaillé couvrant différents domaines de la vie quotidienne (questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire) [51]. Cette mesure contraste avec celles utilisées dans la plupart des études rapportées plus haut qui mesuraient la plainte avec de courts questionnaires, parfois même avec une simple question générale. Lorsqu'elles étaient comparées à des personnes âgées normales, les personnes avec MCI manifestaient une plainte plus importante, particulièrement dans les domaines reflétant le fonctionnement de la mémoire épisodique (exemple : le souvenir des événements, du contenu des conversations, des livres et des films). Dans ces domaines, leur niveau de plainte était d'ailleurs similaire à celui observé chez des personnes avec la maladie d'Alzheimer. Par contre, aucun domaine de la plainte n'était associé à leurs performances aux tests objectifs de mémoire. Seules les fonctions exécutives et l'atteinte cognitive générale étaient associées à deux domaines de la plainte, soit la mémoire des conversations et la mémoire du contenu des livres et des films. Chez les personnes avec maladie d'Alzheimer, aucune mesure objective n'était reliée aux différents domaines de la plainte. Il semble donc que les personnes avec MCI présentent une plainte de mémoire importante mais que leur plainte repose sur une évaluation de leur performance cognitive générale et non sur une évaluation de l'efficacité même de leur mémoire. Nos résultats indiquent aussi que le niveau de plainte n'augmente plus lorsque les personnes avec MCI évoluent vers la maladie d'Alzheimer et qu'il cesse alors de refléter leur niveau d'atteinte cognitive général. Ces résultats sont cohérents avec ceux faisant appel à des mesures de métamémoire qui demandent aux participants d'estimer leur performance à des tâches de mémoire épisodique. Nous avons observé que les personnes avec MCI avaient tendance à surestimer leur performance [49].

Certains auteurs sont allés jusqu'à remettre en question la pertinence du concept même de MCI. Ces auteurs considèrent essentiel de reconnaître le plus précocement possible les personnes avec la maladie d'Alzheimer mais ils sont d'avis que le MCI est un concept flou, hétérogène et instable dans le temps. Ainsi, avec sa définition actuelle, le MCI ne permettrait pas d'identifier les personnes qui sont dans une phase préclinique de la maladie d'Alzheimer. Certains ont plutôt proposé de modifier les critères de la maladie d'Alzheimer afin d'inclure dans cette entité clinique les personnes qui présentent une atteinte de la mémoire épisodique (qui n'est pas compensée par les indices sémantiques), ainsi qu'une altération neurobiologique [52]. Cette approche nous apparaît intéressante mais prématurée. En effet, à ce jour, les données soutenant la validité diagnostique des critères proposés par Dubois et al. sont nettement insuffisantes. La

présence de faux positifs, c'est-à-dire de personnes recevant le diagnostic de maladie d'Alzheimer en l'absence de la maladie, est un problème considérable dans le cas d'une maladie mortelle. Une proportion notable des personnes répondant aux critères du MCI ne développera pas de démence malgré un suivi prolongé [23]. Or, il est actuellement impossible d'affirmer que cela n'est pas aussi le cas avec les critères proposés par Dubois et al. Puisqu'il demeure à ce jour impossible d'identifier les personnes dans la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer sans marge d'erreur et que des résultats probants appuyant la supériorité diagnostique des critères de Dubois et al. sont encore à venir, le concept de MCI nous apparaît encore pertinent en recherche et en clinique.

RÉSUMÉ ET CONCLUSION

Au cours des dernières années, le nombre d'études portant sur le MCI a connu un accroissement exponentiel. Un grand nombre de ces études ont adopté une approche clinique globale ou alors une approche psychométrique conventionnelle de l'évaluation neuropsychologique. Bien qu'utiles, ces études sont peu informatives sur la nature des processus cognitifs altérés dans le MCI. Un nombre grandissant d'études plus récentes font appel à l'approche de la neuropsychologie cognitive qui s'inspire des modèles du traitement de l'information pour mettre sur pied des modes d'évaluation de la cognition. En isolant différentes composantes cognitives susceptibles de se distinguer sur le plan de leur sensibilité aux stades les plus précoces de la maladie d'Alzheimer, l'approche de la neuropsychologie cognitive contribue de façon originale et utile à la caractérisation du MCI. Ces études ont permis de proposer certains mécanismes sous-tendant le dysfonctionnement cognitif des personnes avec MCI et d'identifier certaines tâches particulièrement sensibles au MCI. Il reste encore à déterminer si ces tâches permettent de distinguer lesquelles parmi ces personnes développeront la maladie d'Alzheimer. Dans la plupart des cas, en effet, la capacité à prédire la progression future vers la maladie d'Alzheimer de ces tests n'a pas été évaluée. Ces études ont également permis, dans certains cas, d'évaluer si le MCI se situe sur un continuum de sévérité avec la maladie d'Alzheimer. Ainsi, certaines études portant sur la mémoire épisodique rapportent des atteintes qualitativement similaires entre MCI et maladie d'Alzheimer, les deux groupes se distinguant presque essentiellement par la sévérité moindre des atteintes des personnes avec MCI comparativement à celles avec la maladie d'Alzheimer. Sur le plan exécutif toutefois, on note un nombre relativement important de compétences entièrement préservées chez les personnes avec MCI bien qu'elles soient sévèrement atteintes chez celles avec la maladie d'Alzheimer. Il est donc possible que l'atteinte exécutive connaisse une évolution plus abrupte pendant la phase du MCI, c'est-à-dire qu'elle serait partielle en début d'évolution, mais gagnerait rapidement en sévérité à mesure que le patient approche de la maladie d'Alzheimer. Cette différence dans le patron des atteintes est intéressante, car elle permet d'appréhender l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer et d'illustrer la façon dont les composantes fines de la cognition s'altèrent au fur et à mesure de la progression des anomalies neurobiologiques.

Sur le plan clinique, les études portant sur le MCI nous apparaissent comme capitales. L'impact social de la maladie d'Alzheimer est immense et les personnes atteintes par la maladie ainsi que leurs proches espèrent que des interventions efficaces leur soient proposées. Il existe peu d'intervention pharmacologique efficace actuellement [revue in 3], mais on sait que certaines interventions cognitives permettent d'augmenter le fonctionnement mnésique et le bien-être des personnes avec MCI [8, 9]. Évidemment, ces interventions, qu'elles soient pharmacologiques ou non pharmacologiques, devront être offertes le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie. Le diagnostic précoce permet également au patient et à la famille de se préparer à la maladie, à ses conséquences et aux

choix qu'ils devront faire à un moment où la personne atteinte peut en comprendre tous les enjeux. De plus, il pourrait permettre aux personnes atteintes qui le désirent de s'exprimer et d'apporter leur propre éclairage sur la maladie et sur la façon dont elles s'adaptent à leurs déficits. Un tel changement d'optique est susceptible de contribuer au sentiment de contrôle et de dignité des personnes atteintes. Il est susceptible de permettre également des avancées fort importantes dans la façon dont la maladie est perçue socialement. Pour l'instant, l'existence d'un concept syndromique tel que le MCI permet de répondre à ces objectifs sans courir le risque de donner un diagnostic de maladie d'Alzheimer à un patient qui pourrait ne pas développer la maladie. Nous croyons qu'il s'agit là d'un compromis souhaitable compte tenu de l'état actuel des connaissances.

RÉFÉRENCES

[1] APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV*. 4th ed. American Psychiatric Association, Washington DC, 1994 ; *27* : 886.

[2] Petersen RC et al. Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 ; *56 (3)* : 303-8.

[3] Gauthier S et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006 ; *367 (9518)* : 1262-70.

[4] Kluger A et al. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1999 ; *12 (4)* : 168-79.

[5] Blanchet S et al. Les troubles cognitifs légers de la personne âgée : revue critique. *Revue Neurologique* 2002 ; *158 (1)* : 29-39.

[6] Bowen J et al. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* 1997 ; *349 (9054)* : 763-5.

[7] Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment : a population-based validation study. *Neurology* 2001 ; *56 (1)* : 37-42.

[8] Belleville S. Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2008 ; *20 (1)* : 57-66.

[9] Belleville S et al. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults : evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006 ; *22 (5-6)* : 486-99.

[10] Della Sala S et al. Just lying there, remembering : improving recall of prose in amnesic patients with mild cognitive impairment by minimising interference. *Memory* 2005 ; *13 (3-4)* : 435-40.

[11] Ivanoiu A et al. Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol* 2005 ; *252 (1)* : 47-55.

[12] Loewenstein DA et al. Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2004 ; *10 (1)* : 91-100.

[13] Moulin CJ et al. Deficient acquisition and consolidation : intertrial free recall performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004 ; *26 (1)* : 1-10.

[14] Adam S et al. Optimization of encoding specificity for the diagnosis of early AD : the RI-48 task. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007 ; *29 (5)* : 477-87.

[15] Hudon C et al. Memory for gist and detail information in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2006 ; *20 (5)* : 566-77.

[16] Belleville S et al. *Mémoria : Batterie informatisée d'évaluation de la mémoire pour Mac et PC*. Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, 2002.

[17] Dudas RB et al. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005 ; *43 (9)* : 1266-76.

[18] Bennett IJ et al. Memory evaluation in mild cognitive impairment using recall and recognition tests. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006 ; *28 (8)* : 1408-22.

[19] Cadilhac C et al. De l'essentiel aux détails : le rappel des structures narratives par des sujets âgés normaux et déments. *In* Lambert J, Nespoulos JL (eds.), *Perception auditive et compréhension du langage*. Solal, Marseille, 1997 : 295-317.

[20] Nordahl CW et al. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005 ; *43 (11)* : 1688-97.

[21] Maruff P et al. Subtle memory decline over 12 months in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; *18 (3-4)* : 342-8.

[22] Grober E, Kawas C. Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 1997 ; *12 (1)* : 183-8.

[23] Petersen RC. *Mild cognitive impairment : Aging to Alzheimer's disease*. Oxford University Press, Oxford, 2003.

[24] Belleville S et al. Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology* 2003 ; *17 (1)* : 69-81.

[25] 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 (3)* : 195-207.

[26] Belleville S, Bélanger S. Maladie d'Alzheimer : Mémoire de travail, fonctions exécutives et attention. *In* Ergis AM (ed.), *Actualités sur les démences : Aspects cliniques et neuropsychologiques*. Solal, Marseille, 2006 : 35-50.

[27] Goldman WP et al. Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurology* 1999 ; *53 (5)* : 956-62.

[28] Tierney MC et al. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients : A prospective longitudinal study. *Neurology* 1996 ; *46 (3)* : 661-5.

[29] Kluger A et al. Motor/psychomotor dysfunction in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease : diagnostic and differential diagnostic features. *Int Psychogeriatr* 1997 ; *9 Suppl 1* : 307-16 ; discussion 317-21.

[30] Belleville S et al. Working memory and executive functions in subcortical vascular MCI. *In* 4th Canadian Colloquium on Dementia. 2007. Vancouver, Canada.

[31] 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.

[32] Belleville S, Rouleau N, Van der Linden M, Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2006 ; *62 (2)* : 113-9.

[33] Alescio-Lautier B et al. Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease : role of attention. *Neuropsychologia* 2007 ; *45 (8)* : 1948-60.

[34] Dannhauser TM et al. The functional anatomy of divided attention in amnestic mild cognitive impairment. *Brain* 2005 ; *128 (Pt 6)* : 1418-27.

[35] Wylie SA et al. Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2007 ; *45 (7)* : 1408-1419.

[36] Labelle MA et al. Caractérisation de la mémoire de travail et des fonctions exécutives dans le trouble cognitif léger d'origine vasculaire. *In* Colloquium for the 25th anniversary of the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal. 2007, Montreal, Canada.

[37] Economou A et al. Nonepisodic memory deficits in amnestic MCI. *Cogn Behav Neurol* 2007 ; *20 (2)* : 99-106.

[38] Kramer JH et al. Multiple cognitive deficits in amnestic mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006 ; *22 (4)* : 306-11.

[39] Adlam AL et al. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2006 ; *42 (5)* : 675-84.

[40] Duong A et al. The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2006 ; *44 (10)* : 1928-35.

[41] Estevez-Gonzalez A et al. Semantic knowledge of famous people in mild cognitive impairment and progression to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004 ; *17 (3)* : 188-95.

[42] Lambon Ralph MA et al. Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain* 2003 ; *126 (Pt 11)* : 2350-62.

[43] Bennett DA et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002 ; *59 (2)* : 198-205.

[44] 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 (4)* : 458-69.

[45] Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005 ; *62 (7)* : 1160-3 ; discussion 1167.

[46] Clément F, Belleville S, Gauthier S. Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2008 ; *14 (2)* : 222-32.

[47] Vogel A et al. Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005 ; *20 (3)* : 238-46.

[48] Desrousné C, Rapin JR, Lacomblez L. Plainte mnésique chez 200 sujets répondant aux critères de l'age-associated memory impairment : corrélats psychoaffectifs et cognitifs. *Psychologie et neuropsychiatrie du vieillissement* 2004 ; *2 (1)* : 67-74.

[49] Perrotin A, Belleville S, Isingrini M. Metamemory monitoring in mild cognitive impairment : Evidence of a less accurate episodic feeling-of-knowing. *Neuropsychologia* 2007 ; *45 (12)* : 2811-26.

[50] Clement F, Belleville S, Gauthier S. Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2008 ; *14 (2)* : 222-32.

11

[51] Van der Linden M et al. *Un questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (QAM)*. Editest, Bruxelles, 1989.

[52] Dubois B et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007 ; *6 (8)* : 734-46.

[53] Belleville S et al. Characterizing memory deficits in mild cognitive impairment. *In* Sossin W et al., *The essence of memory*. Elsevier, 2008.

POUR ALLER PLUS LOIN

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 (4)* : 458-69.

Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002 ; *59 (2)* : 198-205.

Dudas RB, Clague F, Thompson SA et al. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2005 ; *43 (9)* : 1266-76.

Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006 ; *367 (9518)* : 1262-70.

Petersen RC. *Mild Cognitive Impairment : Aging to Alzheimer's disease*. Oxford University Press, Oxford, 2003.

12 LES APPROCHES PHARMACOLOGIQUES DES DÉMENCES : DE LA MALADIE D'ALZHEIMER AUX AUTRES FORMES DE DÉMENCES

Régis Bordet

Des mécanismes physiopathologiques aux cibles pharmacologiques et à leur évaluation
Traitements symptomatiques
Modification du cours évolutif ou *disease modifiers*

Le vieillissement général ou plus spécifiquement cérébral, est un processus physiologique dont il est, du point de vue anthropologique et philosophique, illusoire de vouloir « guérir », sauf à tomber dans le mythe ancestral de la « jeunesse éternelle ». Aborder la pharmacologie du vieillissement cérébral revient à se limiter à envisager les approches médicamenteuses susceptibles de prévenir ou d'atténuer les conséquences pathologiques associées au vieillissement cérébral. De nombreuses pathologies neurologiques et mentales peuvent être associées au vieillissement cérébral, qu'il s'agisse de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington et leurs maladies apparentées, des accidents vasculaires cérébraux, de certaines formes de psychoses ou de dépression. Au-delà des approches thérapeutiques spécifiques à chacune de ces affections, le traitement de la démence, conséquence clinique la plus commune à toutes ces affections, constitue le principal enjeu pharmacologique des prochaines années. En effet, toutes ces affections liées au vieillissement cérébral peuvent avoir, dès les stades initiaux ou dans les phases évoluées, pour conséquence le développement de symptômes de la sphère cognitive ou psychocomportementale, pouvant conduire à l'apparition d'une démence.

Si la notion de démence existe depuis l'antiquité, un long cheminement a été nécessaire pour aboutir à la classification nosographique actuelle des démences. Sont maintenant clairement identifiées : la maladie d'Alzheimer, les démences frontotemporales (dont la maladie de Pick), la démence vasculaire, la démence parkinsonienne, la maladie à corps de Lewy… Parmi toutes ces formes de démence, la maladie d'Alzheimer a été la première à bénéficier de traitements spécifiques, expliquant que, dans ce chapitre, elle serve de modèle pour appréhender les approches thérapeutiques de la démence [1]. L'autre argument est épidémiologique et prend en compte l'impact, en termes de Santé Publique, de cette affection, dont on estime que 800 000 sujets sont atteints, en particulier au-delà de 65 ans. Cependant, les médicaments utilisés ou développés dans la maladie d'Alzheimer peuvent également être indiqués ou étudiés dans d'autres formes de démences. Deux approches pharmacologiques peuvent être envisagées compte tenu de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer : une approche thérapeutique symptomatique visant à pallier les symptômes cognitifs et psychocomportementaux de la démence ; une approche pharmacologique étiopathogénique, qualifiée par un terme anglo-saxon de *disease modifying strategy* visant à prévenir l'apparition des lésions et/ou, ralentir ou stopper l'évolution des lésions et de la démence et/ou restaurer l'intégrité cérébrale [2, 3]. Actuellement, seuls sont disponibles des médicaments répondant à la première approche pharmacologique et jouant le rôle de stimulants de la cognition, mais un certain nombre de mesures préventives sont caractérisées et les recherches sont intenses pour mettre au point des stratégies thérapeutiques modifiant le cours évolutif de la maladie. Il n'en demeure pas moins que compte tenu de la complexité des mécanismes en jeu, une stratégie thérapeutique réaliste ne pourra reposer sur une seule approche mais devra être multimodale, par l'association de plusieurs traitements ou par l'utilisation de médicaments à effets multiples, comme dans d'autres pathologies médicales.

DES MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES AUX CIBLES PHARMACOLOGIQUES ET À LEUR ÉVALUATION

Une meilleure connaissance de la physiopathologie des démences, et de la maladie d'Alzheimer en particulier, a permis de mieux définir les stratégies thérapeutiques possibles et de progresser dans leur évaluation même s'il reste beaucoup de progrès à

faire dans la découverte et la caractérisation des médicaments eux-mêmes. On connaît maintenant les lésions cellulaires et les processus moléculaires qui conduisent à la neurodégénérescence au cours de la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer résulte de deux processus neuropathologiques spécifiques : la formation et l'agrégation sous forme de plaques extracellulaires d'un peptide, nommé Aβ, fragment protéolytique de l'APP (*amyloid protein precursor*) ; une dégénérescence neurofibrillaire liée à une hyperphosphorylation anormale des protéines tau, protéines constitutives des microtubules de la cyto-architecture neuronale. La conjonction des deux types de lésions conduit à une toxicité pour le neurone et à une perte de fonction synaptique puis à la mort neuronale qui explique l'atrophie cérébrale. Ces deux voies moléculaires constituent la cible privilégiée pour le traitement étiopathogénique. Cependant, elles génèrent et agissent conjointement avec d'autres phénomènes délétères (inflammation, stress oxydant, excitotoxicité) qui sont également des cibles pour une action visant à modifier le cours évolutif de la maladie.

Les symptômes cliniques, qu'ils soient cognitifs ou psychocomportementaux, résultent de la perte de fonction synaptique et de la mort neuronale, expliquant une altération du fonctionnement de nombreux neurotransmetteurs, notamment un déficit cholinergique et une altération de la transmission glutamatergique [4]. D'autres systèmes de neurotransmission (sérotonine, dopamine, GABA, histamine…) peuvent être altérés au cours de l'évolution de la maladie, rendant compte de l'apparition des symptômes psychocomportementaux. Cela explique que les traitements symptomatiques visent à restaurer une transmission chimique plus performante, par la modulation pharmacologique du fonctionnement synaptique à l'échelon des enzymes de dégradation des neurotransmetteurs ou des récepteurs sur lesquels les neurotransmetteurs agissent physiologiquement.

L'évaluation préclinique et clinique des deux stratégies thérapeutiques, symptomatique et étiopathogénique, est une étape cruciale dans le développement et la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Sur le plan préclinique, des tests cellulaires permettent d'identifier des composés chimiques prometteurs mais la suite du développement se heurte à l'absence de modèles animaux réellement prédictifs de la réponse chez l'Homme. Les tests comportementaux réalisés chez l'animal permettent d'extrapoler d'éventuels effets cognitifs et psychocomportementaux de molécules à visée symptomatique tandis que de nombreux modèles murins génétiquement modifiés permettent de reproduire, plus ou moins fidèlement, les lésions neuropathologiques afin d'évaluer l'effet spécifique d'agents pharmacologiques ou de stratégies vaccinales. L'évaluation chez l'Homme n'est pas plus facile puisqu'elle nécessite la preuve d'un effet fonctionnel des candidats-médicaments, fondé sur des modifications d'échelles psychométriques, dont la valeur métrologique reste toujours partielle. L'imagerie, en particulier celle permettant de visualiser certains marqueurs comme le peptide Aβ, ou le dosage de biomarqueurs (Aβ1-40, Aβ1-42, formes phosphorylées de protéine tau) devraient aider, dans les phases précoces du développement des médicaments, à prédire un effet thérapeutique potentiel avant de s'engager dans les études cliniques de phase III.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les traitements symptomatiques sont représentés par l'ensemble des classes médicamenteuses qui visent à diminuer les symptômes cognitifs et non cognitifs observés pendant l'évolution naturelle de la maladie d'Alzheimer, ou d'autres formes de démence. On peut schématiquement distinguer : les traitements spécifiques qui ont été développés pour leur action sur la symptomatologie clinique via leur capacité à moduler des systèmes de transmission dont l'implication dans la physiopathologie de la

maladie d'Alzheimer est bien établie ; les traitements non spécifiques utilisés pour le traitement des symptômes psychocomportementaux.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES SPÉCIFIQUES OU STIMULANTS DE LA COGNITION

Les stimulants de la cognition sont des agents pharmacologiques qui visent, par le biais d'une modulation de la neurotransmission cérébrale, à rétablir des fonctions cognitives et psychocomportementales les plus normales possibles. Il n'existe actuellement que deux systèmes de neurotransmission sur lesquels agissent les traitements de la maladie d'Alzheimer : le système cholinergique, modulé par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ; le système glutamatergique, pour lequel seule la mémantine, un antagoniste des récepteurs NMDA, est commercialisée.

Les approches cholinergiques

L'acétylcholine est un neuromédiateur ubiquiste que l'on retrouve à la fois dans le système nerveux central, le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome. L'acétylcholine est synthétisée par acétylation de la choline, dont l'origine est à la fois exogène et endogène, grâce l'action de la choline-acétyl-transferase (figure 12.1).

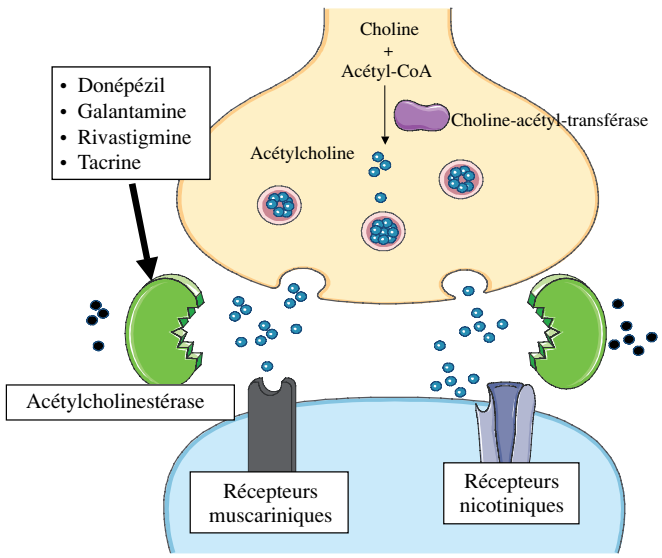

FIG. 12.1 — *Schéma d'une synapse cholinergique et mode d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.*

L'acétylcholine, après vésiculisation, peut être libérée dans la fente synaptique, où elle peut être dégradée par l'acétylcholinestérase, voire d'autres cholinestérases moins sélectives, comme la butyrylcholinestérase. Avant d'être dégradée, l'acétylcholine va agir via deux types de récepteurs membranaires : les récepteurs muscariniques, dont il existe cinq sous-types (M1 à M5) qui sont des récepteurs couplés à une protéine G (le terme de récepteur muscarinique venant de la muscarine, issue de l'amanite tue-mouche, qui reproduit une partie des effets de l'acétylcholine) ; les récepteurs nico-

tiniques qui sont des récepteurs-canaux, dont la composition moléculaire est complexe en raison de l'existence de nombreuses sous-unités ($\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$). À l'échelon cérébral, les récepteurs nicotiniques et muscariniques sont impliqués dans le contrôle des fonctions cognitives. La stimulation des récepteurs nicotiniques, par la nicotine en particulier, induit un effet psychostimulant et d'augmentation de la vigilance et de l'attention. L'acétylcholine via le récepteur muscarinique M1 est particulièrement impliquée dans les phénomènes de mémorisation et d'apprentissage. Les neurones du noyau basal de Meynert synthétisent de l'acétylcholine libérée au niveau de l'hippocampe pour contrôler les fonctions mnésiques [2].

Étant donné la diminution des concentrations cérébrales en acétylcholine dans la physiopathologie des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer, une des cibles d'action est de restaurer une transmission cholinergique proche de la normale [5]. L'acétylcholine étant dégradée dans la fente synaptique par l'acétylcholinestérase, l'inhibition de cette enzyme par des inhibiteurs sélectifs (les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase) permet d'augmenter les concentrations synaptiques en acétylcholine (figure 12.1). L'augmentation des concentrations synaptiques en acétylcholine favorise son action sur ses récepteurs muscariniques et nicotiniques qui tous les deux sont impliqués dans la stimulation cognitive. Il a fallu attendre des inhibiteurs passant la barrière hémato-encéphalique, comme la physiostigmine pour que l'effet sur les fonctions cognitives et non cognitives puisse être évalué dans la maladie d'Alzheimer. Parmi les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, trois médicaments sont actuellement utilisés : donépézil, rivastigmine, galantamine. Si la tacrine a été la première sur le marché en 1990, elle n'est plus prescrite en raison de son hépatotoxicité [3].

Les inhibiteurs de l'acétylcholinesterase permettent d'améliorer les performances cognitives chez des patients atteints de formes légères à modérément sévères de maladie d'Alzheimer [4, 5]. Cet effet est attesté au moyen d'échelles cognitives, en particulier l'ADAS-cog, ainsi que des échelles d'amélioration globale. Les troubles psychocomportementaux qui émaillent le cours évolutif de la maladie sont également améliorés par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Certaines études ont pu établir un lien entre le degré d'inhibition de l'acétylcholinestérase périphérique et l'amélioration cognitive, qui est habituellement dose-dépendante. Les échelles d'évaluation étant globales, il est difficile de déterminer quelles fonctions cognitives ou psychiques sont en cause dans l'amélioration globale. L'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'apathie semble jouer un rôle. En cas d'arrêt, le patient va présenter rapidement l'état cognitif qu'il aurait dû avoir s'il n'avait pas été traité : l'effet est donc bien un effet de stimulation de la cognition et non un effet de modification du cours évolutif de la maladie [6].

Au-delà du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, certains de ces inhibiteurs de la cholinestérase ont montré leur efficacité dans d'autres formes de démences : maladie d'Alzheimer à composante cérébrovasculaire, maladie à corps de Lewy, démence de la maladie de Parkinson. L'analyse des études cliniques, à l'aide de critères combinés, révèle que seule une fraction des patients sont répondeurs, sans que des facteurs prédictifs puissent être réellement proposés. L'hétérogénéité de l'évolution naturelle des patients, en particulier l'existence de « déclineurs rapides », pourrait, en partie, expliquer les différences observées dans la réponse au traitement. Le polymorphisme de l'apolipoprotéine E pourrait intervenir. La démence à corps de Lewy est réputée plus sensible aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. En revanche, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase aggravent les symptômes de la démence frontotemporale.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles digestifs en particulier des nausées et vomissements, des troubles dyspeptiques et des diarrhées. Des troubles neuropsychiatriques (confusion, troubles de la vigilance, insomnie, vertiges…) peuvent

survenir fréquemment et sont souvent favorisés par la pathologie sous-jacente. Plus rarement (> 1/10 000 et < 1/1 000), peuvent survenir des syncopes, des épisodes de bradycardie, une hypokaliémie, des troubles psychocomportementaux. L'association à un antagoniste des récepteurs muscariniques (anticholinergiques cachés ou non) doit être absolument évitée sous peine de rendre inefficace le traitement.

En dehors de l'action sur l'acétylcholinestérase, d'autres possibilités de moduler les système cholinergique peuvent être, d'un point de vue théorique, envisagées, en particulier la modulation des récepteurs muscariniques et des récepteurs nicotiniques. Les agonistes des récepteurs muscariniques développés dans les années 1990 n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et la modulation directe des récepteurs nicotiniques par la nicotine n'a pas conduit à des effets probants. Des molécules plus spécifiques ou plus ciblées restent cependant à l'étude et pourraient aussi avoir des effets intéressants du point de vue étiopathogénique [7].

Les approches glutamatergiques

Le glutamate, acide aminé excitateur présent dans 30 à 40 % des neurones, agit par deux types de récepteurs : des récepteurs-canaux ou ionotropiques dont il existe trois sous-types (NMDA, AMPA, kaïnate) ; des récepteurs couplés à une protéine G ou métabotropiques dont il existe huit isoformes connus (figure 12.2). Parmi les récepteurs au glutamate, le récepteur NMDA est un récepteur-canal à conductance calcique dont l'activation entraîne une entrée de calcium dans le neurone responsable de l'activation neuronale. Le glutamate est impliqué de manière complexe dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Si physiologiquement le glutamate favorise, par ses récepteurs ionotropiques NMDA, le phénomène de potentialisation à long terme qui est le processus neurobiologique de l'apprentissage et de la mémorisation, l'excès de glutamate observé dans la maladie d'Alzheimer vient quant à lui brouiller ce processus en raison d'une stimulation continue, et non plus phasique, des récepteurs NMDA [4]. De plus, le glutamate en excès contribue à la perte neuronale via les phénomènes d'excitotoxicité [1, 3].

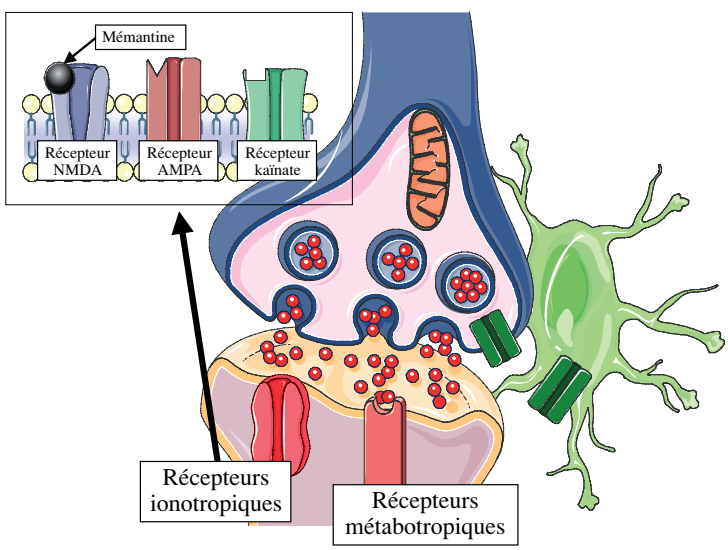

FIG. 12.2 — *Schéma d'une synapse glutamatergique et mode d'action de la mémantine.*

La mémantine est un antagoniste des effets du glutamate au niveau du récepteur NMDA (figure 12.2). Son affinité pour le récepteur NMDA est faible expliquant qu'aux concentrations thérapeutiques, seuls 50 % des récepteurs sont antagonisés. En outre, la mémantine ne reste que transitoirement piégée dans le récepteur NMDA car dès que le neurone s'active, la mémantine se dissocie du récepteur. Des travaux expérimentaux ont bien montré que lorsque la potentialisation à long terme est altérée par une activation permanente des récepteurs NMDA, la mémantine, contrairement à d'autres antagonistes plus puissants (kétamine, dizocilpine), permet de restaurer partiellement la potentialisation à long terme. Ce profil pharmacodynamique permet à la mémantine d'exercer un effet de stimulation de la cognition dans des modèles lésionnels de maladie d'Alzheimer [4]. La modulation de la transmission glutamatergique dans d'autres structures cérébrales, comme le système limbique, où le glutamate régule certains comportements comme les réactions anxieuses ou d'agression, peut également rendre compte d'un effet symptomatique sur certains signes psychocomportementaux.

La mémantine a initialement montré son efficacité dans les formes modérément sévères à sévères de maladie d'Alzheimer tant sur l'amélioration des symptômes cognitifs que la régression des troubles psychocomportementaux, en particulier l'agitation et l'agressivité. Des études récentes montrent que la mémantine est également efficace à des stades moins sévères de la maladie. Les effets sont symptomatiques avec une amélioration des fonctions cognitives qui explique l'amélioration aux échelles d'activités quotidiennes. L'évolution du patient à l'arrêt traduit également un effet de stimulation de la cognition plutôt qu'un effet neuroprotecteur.

Les autres approches symptomatiques

La modulation d'autres systèmes de neurotransmission pourrait également avoir des effets sur les symptômes cognitifs et psychocomportementaux de la maladie d'Alzheimer et être utilisés spécifiquement dans cette affection. Des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ayant des propriétés annexes, comme la modulation de certains récepteurs sérotoninergiques (5HT3) ou l'inhibition de la N-méthyltransférase qui métabolise l'histamine, sont étudiés [8]. Des modulateurs du système GABAergique, en miroir de la modulation du système glutamatergique, sont en cours d'évaluation. Les dérivés du *Ginkgo biloba*, qui ont un effet sur la microcirculation et sur les systèmes de neurotransmission, ont une efficacité controversée [9]. Des travaux récents ont montré que les statines ou les activateurs de PPAR-γ, les glitazones, pouvaient avoir, expérimentalement, des effets symptomatiques sur les processus de mémorisation et/ou sur le phénomène de potentialisation à long terme.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES NON SPÉCIFIQUES

Si les troubles psychocomportementaux qui émaillent le cours évolutif de la maladie d'Alzheimer peuvent répondre aux stimulants de la cognition, il n'en demeure pas moins que l'intensité de certains symptômes psychiatriques (agitation, signes psychotiques, dépression, anxiété…) amènent parfois à recourir à des traitements non spécifiques : antipsychotiques, antidépresseurs, benzodiazépines… Le rapport bénéfice/risque de ces traitements reste mal établi, voire souvent défavorable [10]. Les antidépresseurs et les antipsychotiques ont souvent des propriétés anti-cholinergiques associées qui peuvent aggraver la symptomatologie cognitive, ne serait ce qu'en antagonisant l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Plusieurs études ont montré qu'environ un tiers des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer peuvent recevoir un traitement anticholinergique et que cela constitue un facteur de mauvais pronostic sur le plan cognitif. Les effets amnésiant et sédatif des benzodiazépines peuvent être délétères

chez les patients du fait de la conjonction de l'âge et des lésions cérébrales. Les antipsychotiques ont été rendus responsables d'un risque et d'une sévérité accrus d'accidents ischémiques cérébraux chez les patients Alzheimer même si l'imputabilité aux différents types d'antipsychotiques et les mécanismes en jeu restent à établir. Ce risque doit être parfois mis en balance, pour un patient donné, avec le risque lié aux symptômes psychocomportementaux eux-mêmes.

MODIFICATION DU COURS ÉVOLUTIF OU *DISEASE MODIFIERS*

La maladie d'Alzheimer étant une maladie évolutive, les traitements étiopathogéniques nécessitent de prendre en compte l'ensemble du cours évolutif de la maladie qui ne se résume pas à la démence. Cela permet de définir trois approches thérapeutiques susceptibles de modifier le cours évolutif de la maladie :

– une stratégie de prévention ;

– une stratégie de stabilisation ou de ralentissement de progression de la maladie ;

– une stratégie de réparation cérébrale pouvant aboutir à une régression des lésions voire, dans un but ultime et probablement inatteignable, à une guérison [11].

Cette notion de modification du cours évolutif de la maladie vient élargir le concept de neuroprotection probablement trop restrictif dans la mesure où les cellules gliales et les vaisseaux cérébraux contribuent à la physiopathologie de la maladie et donc aux éventuels traitements étiopathogéniques. La notion de *disease modifiers* permet de mieux intégrer l'objectif thérapeutique qui est fonctionnel avant d'être lésionnel [12]. En effet, une bonne partie des symptômes de déclin cognitif résulte d'une perte de fonction synaptique sans qu'existe une mort neuronale. Cette perte de fonction synaptique et la mort neuronale peuvent être évitées ou retardées par la modulation pharmacologique de mécanismes spécifiques ou non spécifiques. Une même classe de molécules, comme les statines, peut avoir un rôle dans différents types d'approches thérapeutiques par des mécanismes d'action différents [13].

STRATÉGIES DE PRÉVENTION

Il existe probablement une phase présymptomatique assez longue pendant laquelle les lésions peuvent se constituer par des mécanismes déclenchant encore inconnus. Des données épidémiologiques montrant l'association entre la maladie d'Alzheimer et certains facteurs de risque modifiables, souvent des facteurs de risque vasculaire, suggèrent que leur prise en charge pourrait permettre de prévenir la maladie ou de retarder son apparition [14, 15]. Cette prévention peut être hygiénodiététique (alimentation, activité physique) mais aussi médicamenteuse (tableau 12.1). Pour nombre de ces approches, leur capacité à ralentir la progression de la maladie est également testée dans la mesure où la prévention n'est souvent qu'un retard à l'apparition de la maladie [1, 2].

Le cadre nosographique de *mild cognitive impairment* ou MCI pour caractériser les sujets qui présentent une altération cognitive modérée mais significative, permet d'identifier les patients à haut risque de développer une démence. Les évaluations cliniques d'agents pharmacologiques, en particulier les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, chez des sujets atteints de MCI, se sont révélées être des échecs tant ce cadre nosographique était hétérogène. Son caractère prédictif a été récemment amélioré par la définition d'algorithmes incluant des critères neuropsychologiques plus précis,

TABLEAU 12.1 — Stratégies préventives potentielles (d'après [14]).
Effet avec niveau de preuve solide : ++ ; effet probable suggéré par des études épidémiologiques : + ; effet controversé ou à confirmer : + /- ; absence d'effet : -

Mode de vie	*Agents pharmacologiques*
Arrêt du tabagisme (+)	Anti-hypertenseurs (++)
Perte de poids (+)	Hypolipémiants (+/-)
Activité physique (+)	Anti-inflammatoires (-)
Stimulation cognitive (+)	Folates/vitamine B12 (+/-)
Alimentation équilibrée (+)	Anti-oxydants (-)
Utilisation modérée d'alcool (+)	Omega-3 (+/-)

d'imagerie ou biologiques (génotype ε4), ce qui permet d'envisager, des essais de puissance plus importante pour tester l'efficacité de stratégies thérapeutiques visant à retarder la 'conversion' vers une démence avérée. Les cibles qui seront testées dans ce contexte seront identiques à celles développées pour stabiliser ou ralentir la progression de la maladie [3].

APPROCHES POUR STABILISER OU RALENTIR LA PROGRESSION

La protection pharmacologique recouvre deux aspects : le ralentissement de la progression de la maladie par une action sur les lésions spécifiques de la maladie d'Alzheimer ; le ralentissement de l'évolution par un mécanisme de neuroprotection non spécifique. Si de nombreux travaux réalisés sur des modèles animaux lésionnels ou transgéniques ont permis de mettre en évidence l'effet protecteur de diverses approches pharmacologiques, la translation clinique de ces résultats se heurte à des problèmes méthodologiques. La limite majeure résulte de l'impossibilité d'établir un diagnostic précoce de maladie d'Alzheimer conduisant à tester ces stratégies protectrices chez des malades déjà évolués et pour lesquels l'impact des traitements ne peut qu'être modeste. La stabilisation ou le ralentissement de la progression de la maladie d'Alzheimer peut cibler les mécanismes qui conduisent à l'apparition des lésions spécifiques mais aussi à des mécanismes responsables d'une toxicité cellulaire non spécifique mais contribuant à la perte neuronale. Toutes ces voies physiopathologiques étant intriquées, l'approche thérapeutique étiopathogénique nécessitera d'être multimodale. De plus, certaines approches, initialement considérées comme non spécifiques, peuvent se révéler avoir des effets pharmacodynamiques sur des mécanismes spécifiques de la maladie d'Alzheimer.

Les approches spécifiques

Les stratégies étiopathogéniques spécifiques ciblent les deux mécanismes neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer : la formation du peptide β-amyloïde, son agrégation et ses effets directs ou indirects ; l'hyperphosporylation de la protéine tau. Ces processus neuropathologiques sont la résultante de cascades moléculaires complexes et les points d'impact pharmacologiques sont multiples expliquant que de nombreux produits ou stratégies soient en cours de développement (figures 12.3 et 12.4). De plus, des médicaments déjà commercialisés dans d'autres indications peuvent se révéler avoir des effets sur une des étapes des cascades moléculaires [16].

La voie amyloïde

La « théorie amyloïde » de la maladie d'Alzheimer a été la plus étudiée, en particulier en raison de la mise en évidence de mutations dans les gènes de certains acteurs de

la cascade amyloïde dans les formes familiales de maladie d'Alzheimer. Ces travaux ont conduit à placer l'APP, qui est à l'origine de l'amyloïdogénèse, au cœur de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. La première approche ciblant l'amyloïdogénèse consiste à bloquer la formation du peptide Aβ, les effets toxiques de ses oligomères ou son agrégation. On sait aussi que l'activation de la voie amyloïdogène du métabolisme de l'APP le détourne d'une voie non amyloïde qui joue, physiologiquement, un rôle neurotrophique et protecteur (figure 12.3).

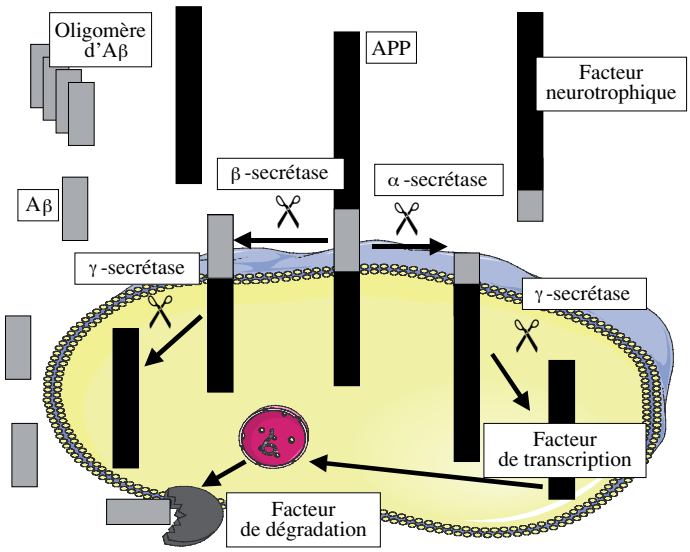

FIG. 12.3 — *Schéma des voies métaboliques de l'APP.*

L'APP est à l'origine de fragments toxiques, l'Aβ1-40 et l' Aβ1-42, en raison de son clivage par deux familles d'enzymes : les β-secrétases et les γ-secrétases. La première approche consiste donc à inhiber ces enzymes pour empêcher la formation du peptide Aβ [17]. Des inhibiteurs des γ-secrétases ont été développés mais sont souvent peu spécifiques, car les γ-secrétases sont des systèmes complexes qui ont d'autres actions. De nouveaux produits sont en développement pour bloquer les activités protéolytiques des γ-secrétases conduisant à la formation du peptide Aβ [18, 19]. Les recherches s'orientent aussi vers des modulateurs des γ-secrétases, comme le *tarenflurbil*, un dérivé du *furbiprofen* qui, en se fixant sur les γ-secrétases, change leur conformation et les conduit à cliver l'APP en donnant des fragments non toxiques d'Aβ [17]. Une autre approche consisterait à moduler des cofacteurs des γ-secrétases, comme la nicastrine [2]. Les β-secrétases, en particulier l'isoforme BACE-1 (β-site APP-cleaving enzyme 1), clivent l'APP à son extrémité N-terminale. Les inhibiteurs directs n'ont pas eu le succès escompté mais l'espoir pourrait venir d'une modulation indirecte du niveau d'expression de BACE-1 par des récepteurs nucléaires, comme le PPAR-γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) [20]. Les statines, par des mécanismes faisant possiblement interagir l'APP avec le cholestérol, peuvent également inhiber la synthèse d'Aβ [21]. De même, des agonistes de récepteurs nicotiniques peuvent réguler la formation du peptide Aβ [7].

Il est possible de s'opposer aux effets toxiques des fragments Aβ, en les neutralisant ou en les détruisant par des anticorps. Cette approche d'immunothérapie (on parle également de « vaccin anti-Alzheimer ») a permis expérimentalement la disparition des plaques séniles dans un modèle murin transgénique de maladie d'Alzheimer, avec

parallèlement, une récupération des fonctions d'apprentissage et de mémorisation. Ce travail a conduit très rapidement à la mise en place d'un essai clinique qui a dû être arrêté en raison de la survenue chez plusieurs patients d'une méningo-encéphalite immuno-allergique [22, 23]. L'observation post mortem chez un des patients de la présence de plaques séniles en très faible nombre incite à la poursuite du développement de cette stratégie mais en affinant le ciblage de la stratégie d'immunothérapie. De nouveaux essais sont en cours avec deux stratégies d'immunothérapie différentes :

– l'immunothérapie active (vaccin) qui consiste en l'administration des fragments toxiques d'Aβ, afin d'induire la formation par l'organisme d'anticorps anti-Aβ ;

– l'immunothérapie passive par administration directe d'anticorps (figure 12.4).

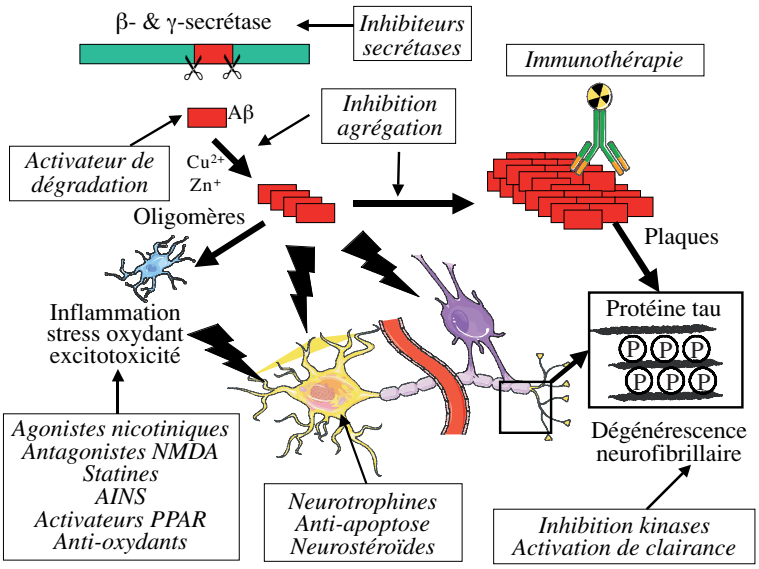

FIG. 12.4 — *Principales cibles pharmacologiques spécifiques et non spécifiques permettant de ralentir la progression de la démence au cours de la maladie d'Alzheimer.*

12

Même si on sait qu'une part prépondérante des effets délétères du peptide Aβ est liée sa forme oligomérique, sa forme agrégée en plaques contribue également à la progression de la maladie. Une des approches, ayant abouti à des essais de phase III, a consisté à inhiber l'agrégation des fragments Aβ en structures protofibrillaires. Le tramiprosate, en mimant de manière non fonctionnelle le glycosaminoglycane qui facilite l'agrégation, inhibe la formation des plaques à partir des oligomères d'Aβ. Cette molécule pourtant prometteuse (*Alzhemed*) a donné récemment des résultats décevants dans une étude clinique. La colostrinine, issue du colostrum de brebis, est en cours de développement [17]. D'autres approches consistent à inhiber les cofacteurs de l'agrégation comme certains métaux, notamment le cuivre ou le zinc, même si les premiers essais utilisant le clioquinol ont été arrêtés en raison de la toxicité du produit. Les fragments Aβ peuvent être dégradés par des enzymes protéolytiques, comme la néprilysine. La stimulation de l'efflux du peptide Aβ au niveau de la barrière hémato-encéphalique semble également une piste intéressante. Enfin, une voie d'avenir semble être le blocage des canaux ioniques formés par les fragments Aβ qui semblent jouer un rôle physiopathologique important dans la toxicité de la voie amyloïde [24].

L'autre approche de la voie amyloïde consiste à considérer la perte de fonction de l'APP. En effet, par opposition aux β-secrétases et aux γ-secrétases, l'α-secrétase clive

l'APP en des métabolites qui ont des effets positifs. Le fragment N-terminal clivé (sAPP alpha) exerce des fonctions neurotrophiques alors que le fragment intracellulaire qui résulte de l'action α-secrétase joue le rôle de facteur de transcription et régule l'expression d'enzymes de dégradation du peptide Aβ, comme la néprilysine. Cette autre approche consiste donc à activer l'α-secrétase directement ou par des agents comme les statines ou à stimuler la formation ou l'action des fragments intracellulaires [16].

La voie de la tauopathie

Longtemps oubliée, la voie de la protéine tau n'en est pas moins essentielle dans la physiopathologie puisque la dégénérescence neurofibrillaire est la première lésion à apparaître. L'agrégation de tau résulte de son hyperphosphorylation expliquant que les recherches initiales se soient focalisées sur les kinases à l'origine de cette hyperphosphorylation comme la Cdk5 (*Cyclin-Dependent Kinase 5*) ou la GSK3-kinase (*Glycogen Synthetase Kinase-3*). Si les ligands sélectifs de ces kinases restent à des phases précliniques, l'intérêt de cette voie vient du fait qu'elle peut être modulée par des produits déjà utilisés en thérapeutique humaine comme le lithium ou l'acide valproïque qui sont des inhibiteurs de la GSK-3. Cette voie offre des ouvertures vers des systèmes de régulation de la survie neuronale. D'autres approches consistent à stimuler les phosphatases responsables de la déphosphorylation de la protéine, à moduler des cofacteurs de cette phosphorylation comme Pin-1 ou à favoriser la dégradation des formes phosphorylées de tau par le système ubiquitine-protéasome [25]. Ces travaux concernant la protéine tau permettront également le développement de médicaments pour les autres formes de démence avec tauopathie, comme la démence frontotemporale ou la paralysie supranucléaire progressive.

Les approches non spécifiques

Les autres stratégies de protection ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer et visent à ralentir la progression de la maladie en protégeant le neurone vis-à-vis de mécanismes non spécifiques de mort neuronale mais impliqués, comme cofacteurs, dans la physiopathologie de la maladie : excitotoxicité par libération massive de glutamate, stress oxydant, inflammation, apoptose [26]. Cette protection pourrait être directe par le blocage de ces différentes voies physiopathologiques, ou indirecte par l'induction de facteurs de protection endogène (figure 14.4). Toutes ces approches non spécifiques sont également étudiées dans d'autres formes de démence. La mémantine, qui bloque l'excitotoxicité, est déjà utilisée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Les phénomènes inflammatoires peuvent être modulés par différents types de classes pharmacologiques qui sont en cours d'évaluation : anti-inflammatoires non stéroïdiens, statines, activateurs de PPAR, agonistes des récepteurs nicotiniques [27, 28]. Parmi les mécanismes protecteurs endogènes, on peut citer la voie GABAergique, les facteurs neurotrophiques ou les neurostéroïdes [26]. Il est probable que les théories neurovasculaires de la maladie d'Alzheimer offriront des perspectives thérapeutiques par la protection de l'endothélium [29].

STRATÉGIES DE RÉPARATION

Elles ont pour objectif de maintenir ou de rétablir une structure cérébrale normale, en dépit de la poursuite du processus étiopathogénique. Certaines des stratégies utilisées pour stabiliser ou ralentir la progression de la maladie pourraient être à ce point efficaces, qu'elles pourraient induire la régression des symptômes si elles sont instaurées suffisamment tôt. Il n'en demeure pas moins que, si l'intervention n'est pas suffisam-

ment précoce, le tissu déjà lésé ne pourra être restauré sans l'intervention d'une réparation cellulaire qui devra faire appel aux approches modernes de thérapie génique ou cellulaire. L'approche de thérapie génique concerne potentiellement les facteurs neurotrophiques qui peuvent stimuler la neurogénèse via leur interaction avec des récepteurs-enzymes spécifiques [26].

Les travaux fondamentaux actuellement menés sur les cellules souches neurales permettront peut-être d'envisager à l'avenir une thérapie cellulaire de la maladie d'Alzheimer ou la stimulation pharmacologique de la mobilisation et de la différentiation des cellules progénitrices endogènes dans les régions cérébrales atteintes par les processus physiopathologiques de la maladie. La première approche se heurtera peut-être au caractère trop diffus des lésions, en comparaison d'autres affections comme la maladie de Parkinson ou la maladie de Huntington. En revanche, les travaux sur la neurogénèse hippocampique laissent envisager des progrès thérapeutiques s'appuyant sur des stratégies thérapeutiques de mobilisation endogène des cellules souches. De nombreux candidats pharmacologiques à cette mobilisation existent y compris parmi les traitements déjà utilisés, de manière spécifique ou non, chez des patients Alzheimer : inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les statines… Une bonne compréhension des mécanismes fondamentaux de cette réparation cérébrale pharmacologique (types cellulaires, mécanismes de différentiation, signaux de migration et de localisation) est indispensable avant d'envisager cette stratégie [21, 30].

RÉFÉRENCES

[1] Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004 ; *351* : 56-67.

[2] Scarpini E, Scheltens P, Feldman H. Treatment of Alzheimer's disease : current status and new perspectives. *Lancet Neurol* 2003 ; *2* : 539-47.

[3] Sellal F, Nieoullon A, Michel G et al. Pharmacology of Alzheimer's disease : appraisal and prospects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005 ; *19* : 229-45.

[4] Clarke NA, Francis PT. Cholinergic and glutamatergic drugs in Alzheimer's disease therapy. Expert Rev. *Neurotherapeutics* 2005 ; *5* : 671-82.

[5] Farlow MR, Cummings JL. Effective Pharmacologic Management of Alzheimer's Disease. *Am J Med* 2007 ; *120* : 388-97.

[6] Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; *1* : CD005593.

[7] Arneric SP, Holladay M, Williams M. Neuronal nicotinic receptors : a perspective on two decades of drug discovery research. *Biochem Pharmacol* 2007 ; *74* : 1092-101.

[8] Musial A, Bajda M, Malawska B. Recent developments in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment. *Curr Med Chem* 2007 ; *14* : 2654-79.

[9] Birks J, Grimlet Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; *18* : CD003120.

[10] Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005 ; *293* : 596-608.

[11] Scorer CA. Preclinical and clinical challenges in the development of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *Drug Discov Today* 2001 ; *6* : 1207-18.

[12] Vellas B, Andrieu S, Sampaio C et al. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease : a european task force consensus. *Lancet Neurol* 2007 ; *6* : 56-62.

[13] Hull M, Berger M, Heneka M. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease : how far have we come ? *Drugs* 2006 ; *66* : 2075-93.

[14] Korczyn AD, Vakhapova V. The prevention of the dementia epidemic. *J Neurol Sci* 2007 ; *257* : 2-4.
[15] Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007 ; *49* : 389-400.
[16] Delacourte A. De la physiopathologie au traitement de la maldie d'Alzheimer. *Rev Neurol* 2006 ; *162* : 909-12.
[17] Christensen DD. Changing the course of Alzheimer's disease : anti-amyloid disease-modifying treatments on the horizon. *J Clin Psychiatry* 2007 ; *9* : 32-41.
[18] Evin G, Sernee MF, Masters CL. Inhibition of gamma-secretase as a therapeutic intervention for Alzheimer's disease : prospects, limitations and strategies. *CNS Drugs* 2006 ; *20* : 351-372.
[19] Pissarnitski D. Advances in gamma-secretase modulation. Curr Opin *Drug Discov Devel* 2007 ; *10* : 392-402.
[20] Bordet R, Ouk T, Petrault O et al. PPAR : a new pharmacological target for neuroprotection in stroke and neurodegenerative diseases. *Biochem Soc Trans* 2006 ; *34* : 1341-6.
[21] Hoglund K, Blennow K. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on beta-amyloid peptide levels : implications for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2007 ; *21* : 449-62.
[22] Wisniewski T, Sigurdsson EM. Therapeutic approaches for prion and Alzheimer's disease's. *FEBS Journal* 2007 ; *274* : 3784-98.
[23] Solomon B. Beta-amyloid-based immunotherapy as a treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Today (Barc)* 2007 ; *43* : 333-42.
[24] Arispe N, Diaz JC, Simakova O. A? ion channels. Prospects for treating Alzheimer's disease with A? channel blockers. *Biochem Biophys Acta* 2007 ; *1768* : 1952-65.
[25] Buée L, Bussière T, Buée-Scherrer V et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2000 ; *33* : 95-130.
[26] Akwa Y, Allain H, Bentue-Ferrer D et al. Neuroprotection and neurodegenetative diseases : from biology to clinical practive. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005 ; *19* : 226-39.
[27] Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem and Cell Biol* 2005 ; *37* : 289-305.
[28] Weggen S, Rogers M, Eriksen J. NSAIDs : small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development ? *Trends Pharmacol Sci* 2007 ; *28* : 536-43.
[29] Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms of Alzheimer's neurodegeneration. *Trends Neurosci* 2005 ; *28* : 202-8.
[30] Sugaya K, Kwak YD, Ohmitsu O et al. Practical issues in stem cell therapy for Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2007 ; *4* : 370-7.

13 LA RÉÉDUCATION COGNITIVE DES DÉMENTS

Anne Jacquemin[1]

13

Prise en charge individuelle : principes généraux
Stratégies d'intervention
Le cognitif dans le « palliatif »

1. L'auteur remercie le professeur Xavier Seron pour sa relecture critique et constructive.

Jusqu'il y a environ une vingtaine d'années, la « rééducation » des troubles cognitifs des patients déments était principalement réalisée en groupe. Les principales interventions décrites dans la littérature étaient la *Reality Orientation Therapy* (ROT) [1] et la *Reminiscence Therapy* [2]. La ROT est une technique qui vise à faciliter la réorientation spatio-temporelle. Il en existe deux variantes. La « 24 h ROT » où, lors de chaque intervention avec un patient, un soignant délivre des informations d'orientation et les « classes ROT » où les informations sont délivrées massivement dans des locaux adaptés avec différentes aides externes (horloge, tableau avec le nom des participants, date, le temps qu'il fait dehors…). La *Reminiscence Therapy*, a pour but d'aider le patient à se remémorer des événements autobiographiques du passé en utilisant différents matériels d'époque (photos, musiques, films objets…). La thérapie comportementale [3] était une des rares approches pratiquée en individuel. Dans les nouvelles méthodes, dites de stimulation cognitive [4], la prise en charge des patients peut se faire en groupe et/ou en individuel. Les thérapies de groupe, quelles qu'elles soient, font habituellement l'impasse à la fois sur la réflexion théorique concernant la nature des troubles cognitifs et sur l'hétérogénéité de la population concernée si bien qu'un même programme est proposé à tous les participants. Il n'y a pas de données fortes concernant une amélioration du fonctionnement cognitif des patients après thérapie de groupe [5]. De plus, dans les thérapies de groupe, on ne sait pas ce qui est réellement stimulé, quelle fonction cognitive est impliquée. Par ailleurs, une « pseudo-homogénéité », mesurée par des échelles globales, peut non seulement masquer des capacités préservées différentes chez chaque individu mais, peut aussi masquer des déficits individuels (déficits en mémoire de travail, en attention soutenue…) mettant en difficulté certains patients au sein du groupe. Non seulement ils peuvent ne tirer aucun bénéfice de la stimulation, mais ils risquent d'être angoissés et alors, de réagir avec des comportements non adaptés (agressivité, agitation…). C'est pourquoi il nous semble préférable d'envisager la prise en charge des patients de façon individuelle. Cette prise en charge, celle du cas unique, tient compte de l'hétérogénéité des troubles, des capacités préservées mais aussi de la variabilité de l'évolution de la maladie chez chaque individu. Elle tient compte également des besoins et des désirs propres à chaque individu rencontré en thérapie.

L'apport de la neuropsychologie cognitive a été de démontrer que la maladie d'Alzheimer n'atteignait pas de manière uniforme et globale l'ensemble des fonctions cognitives [6, 7]. Non seulement certaines fonctions cognitives sont épargnées, mais à l'intérieur d'une même fonction, différentes sous-composantes peuvent également être affectées ou préservées selon les cas (par exemple, la mémoire épisodique d'un côté et la mémoire procédurale de l'autre). L'éclairage théorique fourni par la psychologie cognitive a été essentiel pour la prise en charge des patients, car il a permis de réfléchir à la mise en place de stratégies rééducatives individualisées. Si les équipes qui s'occupent des déments ont toutes pour objectif de les aider à maintenir, autant que faire se peut, un fonctionnement cognitif (mnésique ou langagier) satisfaisant, certains auteurs s'interrogent sur le sens et l'utilité d'une telle démarche. Rigaux [8] par exemple, se pose la question du sens de la prise en charge des patients déments telle que la conçoivent les acteurs de terrain, y compris les cognitivistes. Pour elle, la prise en charge cognitive ne situe pas le patient au centre de la démarche comme sujet à part entière mais comme « porteur d'un ou plusieurs symptômes » à rééduquer. Cette critique ne nous paraît pas pertinente dans la mesure où la prise en charge cognitive du patient n'a pas comme objectif limité de traiter un symptôme parmi d'autres, même si certains travaux ne sont pas explicites à ce sujet. Par exemple, dans notre description de la thérapie du manque du mot, nous n'avons qu'illustré la technique utilisée pour rééduquer un symptôme lié à une plainte [9] mais nous n'avons pas situé la thérapie dans son contexte plus global qui est l'aide au patient, à l'individu en souffrance ; or, l'objectif central de la revalidation cognitive est de contribuer au bien être et à la qualité de vie du

patient [10] en lui proposant d'appliquer des stratégies ou d'utiliser des aides externes qui lui permettront de continuer ou de reprendre les activités qui l'intéressent. Les objectifs des programmes seront donc orientés par la demande du patient. Ce qui qualifie l'approche cognitive, c'est la prise en compte individualisée de l'état cognitif du patient dans ses faiblesses et ses forces ainsi que de l'étendue de ses expertises particulières acquises de son passé. Il est donc important de dialoguer avec le patient pour connaître les domaines qui l'ont passionné (lecture, tricot, jardinage, musique…) et de mettre en évidence lors d'une anamnèse fouillée ses domaines d'expertise particuliers, les expertises (ou sur-apprentissages) étant des comportements qui « tiennent » malgré la maladie. Les résultats de ces analyses, cognitive et fonctionnelle, peuvent ensuite servir des objectifs plus larges d'épanouissement de la personne dans ses centres d'intérêts (vignette clinique 1).

Vignette clinique 1

Un de nos patients peut réciter, mot à mot, un conte d'Alphonse Daudet qu'il a appris lorsqu'il était enfant, et ce alors qu'il éprouve de grosses difficultés en mémoire épisodique. Il lui est ainsi difficile d'apprendre un nouveau prénom (celui d'un stagiaire par exemple) sans procédé mnémotechnique. Cette expertise (réciter des textes avec intonation), ainsi que celle de lire à voix haute, a été valorisée et exploitée lors de la prise en charge. Le patient a pu ainsi déclamer son texte (plusieurs pages) devant des patients qui eux n'avaient plus la capacité de lire. L'exploitation de cette expertise a permis au patient de reprendre un hobby abandonné (il s'exerce à la maison) et d'avoir une activité sociale utile et donc valorisante pour lui.

PRISE EN CHARGE INDIVIDUELLE : PRINCIPES GÉNÉRAUX

La prise en charge cognitive individuelle du patient dément repose au minimum sur deux principes généraux : la compréhension du trouble, y compris l'évaluation de son impact sur les activités quotidiennes et l'établissement d'un contrat thérapeutique.

La compréhension du trouble se fait en référence à un modèle du fonctionnement cognitif. Le but visé par cette évaluation est de mettre en évidence à côté des déficits, les capacités préservées du patient dans le but de les utiliser pour la poursuite d'objectifs en revalidation.

Cette démarche peut être illustrée par la revalidation dans notre centre d'une patiente souffrant d'une maladie d'Alzheimer probable selon les critères de Mc Khann et al. [11]. La patiente souffrait entre autres choses de difficultés de lecture des nombres arabes. Ces difficultés ont été analysées par Noël et Seron [12]. Une analyse des erreurs commises par la patiente a montré qu'elles survenaient le plus souvent pour les nombres composés de trois chiffres. De plus, les erreurs observées étaient de type syntaxique, c'est-à-dire des erreurs qui modifient la grandeur du nombre (par exemple, 374 est lu 3704, les chiffres 3, 7 et 4 sont lus correctement, leur identification lexicale étant correcte)[2]. Par ailleurs, les erreurs produites pour la lecture des nombres à trois chiffres présentaient une structure régulière : la patiente lisait chaque chiffre comme une unité et elle faisait suivre la première unité de MILLE, la deuxième de CENT et

2. Les erreurs syntaxiques modifient le gabarit du nombre au contraire des erreurs lexicales qui ne portent que sur un élément isolé. Les erreurs lexicales seraient des erreurs qui ne modifient pas la grandeur du nombre.

elle lisait la troisième sans ajout. De telle façon que le nombre 236 était lu 2 + MILLE, 3 + CENT et 6 donc « deux mille trois cent six ». Dans la suite de l'analyse, les auteurs ont montré que les erreurs provenaient d'une mauvaise lecture des nombres arabes (236) et non d'une mauvaise production verbale des numéraux verbaux (deux cent trente-six). Un programme spécifique de rééducation a permis à la patiente de dépasser son déficit et de lire à nouveau correctement les nombres à trois chiffres. Cela lui a permis de reprendre ses courses et de ne plus hésiter sur la valeur des produits qu'elle achetait. Le programme de rééducation mis au point est précis et pointu puisqu'il vise un composant très spécifique dans une architecture cognitive (la compréhension syntaxique des numéraux arabes) mais il est mis au service d'une activité quotidienne pour aider la patiente lorsqu'elle fait des achats. Un produit étiqueté « 236 » était lu « 2306 » et donc estimé plus cher qu'un produit étiqueté à quatre chiffres (par exemple, « 1306 » qui était lu correctement). Le programme mis au point par les auteurs visait à améliorer la syntaxe, l'agencement des différents éléments qui eux étaient bien identifiés au niveau lexical.

Néanmoins, comprendre le trouble sous l'angle d'une analyse cognitive ne signifie pas pour autant être en mesure de comprendre son impact dans le quotidien ni quel fardeau il peut représenter pour le patient et ses proches (conjoint, enfants…). Même si une étude récente [13] montre qu'isoler les processus contrôlés des processus automatiques dans une tâche mnésique est une mesure plus écologique que les mesures réalisées par des tâches traditionnelles (par exemple : rappel de listes de mots), il reste qu'une analyse fonctionnelle des difficultés doit également être envisagée. Pour ce qui est des difficultés mnésiques, différents outils fonctionnels ont été élaborés [14]. Des questionnaires d'auto-évaluation et d'hétéro-évaluation peuvent être proposés, comme par exemple, le Questionnaire d'Auto-évaluation de la Mémoire (QAM) [15]. Cet outil permet de recenser les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne et ce, par grands domaines d'activités (lectures, conversation, rétention des faits autobiographiques…). Le QAM permet également d'avoir une idée de l'anosognosie du patient, en confrontant ses réponses à celles d'un proche. Un autre outil fonctionnel qui peut être utilisé est d'inviter le patient à noter dans un agenda ses oublis pendant une semaine. L'avantage de l'agenda par rapport au questionnaire est la notation *on-line* de l'oubli et le fait qu'il fait moins appel à la remémoration alors que lors de la complétion du questionnaire, le patient peut avoir « oublié qu'il a oublié ». Dans l'agenda, le patient est également invité à noter le contexte externe (bruit dans la pièce…) ou interne (stress, fatigue, médication…) de l'apparition de l'oubli. Il lui est également demandé de noter ce qui lui a fait prendre conscience de l'oubli : lui a-t-on fait remarquer ? En a-t-il pris conscience lui-même spontanément ou est-ce la conséquence de l'oubli qui a en été le révélateur (exemple : au moment de se brosser les dents, il a remarqué qu'il avait oublié d'acheter du dentifrice). L'utilisation de ce type d'outil nécessite cependant de nombreuses ressources cognitives : de la mémoire pour penser à noter dans l'agenda et pour ne pas oublier de l'emporter avec soi, des mécanismes attentionnels et de mémoire prospective pour penser utiliser l'agenda lors d'un épisode d'oubli, de la métacognition pour identifier ces épisodes et pour analyser les éléments du contexte, etc. Cet outil ne peut donc être proposé que dans les stades précoces de la maladie. Aux stades modérés de la maladie, il est préférable d'utiliser une check-list détaillée où le patient et/ou un proche coche(nt) sur une liste les oublis rencontrés dans la vie quotidienne. L'analyse fonctionnelle la plus pertinente reste cependant la mise en situation du patient. Skurla et al. [16] proposent une évaluation de ce type où le patient doit réaliser quatre tâches de la vie quotidienne (s'habiller, faire une tasse de café, téléphoner et effectuer un achat). Chaque tâche est subdivisée en sous tâches. Des consignes verbales et différents indices sont structurés de manière à obtenir un score à la fin du test. Dans la pratique courante, il est sans doute préférable de proposer au patient la simulation de situations qui lui posent problème plutôt que proposer les situations d'évaluation proposées par

Skurla qui peuvent ne pas être représentatives des difficultés rencontrées par le patient. Néanmoins, cet outil se rapporte à des situations fréquentes et il pourrait être utilisé comme ligne de base pré et post-thérapeutique pour observer une éventuelle généralisation des acquis après thérapie.

L'analyse fonctionnelle, idéale en simulation d'actions, couplée à l'analyse cognitive des troubles pourra aider à l'élaboration d'un programme individualisé. Par exemple, si on observe qu'un patient n'est plus capable de téléphoner, différentes hypothèses explicatives peuvent être envisagées :

– il peut être incapable de lire les chiffres sur le clavier (problème visuel périphérique ou trouble gnosique ?) ;

– il peut ne plus se souvenir du numéro à composer (mémoire à long terme s'il s'agit d'un numéro ancien et connu *versus* mémoire de travail s'il s'agit d'un numéro qu'il utilise pour la première fois, et, dans ce dernier cas, on pourra aussi se demander quel composant de la mémoire de travail est déficitaire : administrateur central ? boucle phonologique ?) ;

– il peut oublier le nom de la personne à appeler ou l'endroit où se trouve l'annuaire (mémoire épisodique) ;

– il peut avoir des problèmes langagiers, de compréhension ou de production qui peuvent rendre la conversation difficile (troubles sémantiques, fuite des idées, mémoire de travail…).

Après cette première étape d'analyse du trouble, un contrat thérapeutique est proposé au patient. Il précise par écrit qui sont les intervenants (patient, proche du patient, thérapeute…) et quels sont les objectifs poursuivis (par exemple : apprendre les têtes de liste de partis lors des élections communales, réapprendre les noms de politiciens pour un ancien homme politique, utiliser un GSM, apprendre la technique de macrostructure pour retenir les textes lus…). La durée du contrat (minimum trois mois) et le rythme des séances sont également fixés (variable en fonction des objectifs et du stade de la maladie). Ce contrat est essentiel car il formalise le fait que le patient est bien au centre du projet rééducatif. Le contrat précise que rien ne peut se faire sans son accord. Les objectifs sont discutés avec lui, cette discussion tient compte de la demande formulée par le patient, tout en tenant compte de sa faisabilité et de l'écologie du projet. Cela a, a priori, plus de sens d'apprendre à utiliser un téléphone portable ou de mémoriser les prénoms des petits-enfants que d'apprendre à réciter des listes de mots. Le contrat thérapeutique ne s'élabore pas dès les premières séances. Celles-ci servent à expliquer au patient et à son conjoint ce qui a été observé lors de l'évaluation et la façon dont nous envisageons la rééducation. On insiste sur le fait que nous n'allons pas permettre au patient de « redevenir » comme avant mais que nous allons l'aider à reprendre des activités « plaisir » ou l'aider à accomplir certaines tâches quotidiennes qu'il avait abandonnées et auxquelles il tenait. C'est aussi une étape d'informations pour le patient et le proche. On leur explique pourquoi certaines tâches sont problématiques dans la vie quotidienne et que le problème n'est pas à situer au niveau de la volonté ou non du patient. En effet, on entend souvent « il retient bien ce qu'il veut ! ». Ce type d'interventions du thérapeute n'est d'ailleurs pas limité aux premières séances. Le thérapeute devra rester disponible pour toutes les questions ou observations apportées par les proches et ce, tout au long de la prise en charge.

Par ailleurs, le fait d'adopter un point de vue cognitif lors de la prise en charge du sujet dément n'exclut pas le recours à d'autres interventions auprès du malade. En ce sens, c'est un truisme que de souligner que l'approche pluridisciplinaire est idéale. Ainsi, le psychiatre peut intervenir pour aider le patient, identifier les sources de conflit dans la vie familiale, aider les proches si on voit apparaître de la dépression ou des conduites de retrait social, il peut aussi aider le thérapeute dans ses attitudes… L'assistante sociale est également un acteur important pour aider, par exemple, le patient et sa

famille dans la recherche de moyens de transport, pour proposer des centres de jour ou des activités. Le neurologue indispensable au diagnostic, répondra aux questions médicales et assurera le suivi du traitement, le médecin généraliste sera le garant du suivi à domicile.

STRATÉGIES D'INTERVENTION

L'efficacité de différents types d'intervention cognitive n'est plus à démontrer [17, 18]. Ces interventions consistent à utiliser des stratégies adaptées à chaque patient qui pourra ainsi apprendre ou réapprendre des activités qui ont un sens pour lui (lecture de textes en fonction de ses intérêts, retenir des noms ou prénoms de proches, apprendre à utiliser un téléphone portable, apprendre à utiliser un agenda…). Si aider le patient à retrouver une relative autonomie peut être un objectif légitime de la revalidation, il est important d'être attentif à ses désirs. En effet, aider le patient en répondant à une demande précise, en lui permettant par exemple de reprendre une activité « plaisir » telle le tricot [19], contribue à améliorer sa qualité de vie.

Au sein de l'orientation cognitive, les stratégies d'intervention peuvent être regroupées en trois grands types [17] : les stratégies de facilitation, les techniques d'apprentissage ou de réapprentissage et l'utilisation d'aides externes ou l'aménagement de l'environnement.

STRATÉGIES DE FACILITATION

Van der Linden et al. [7] différencient deux types de stratégies de facilitation, la facilitation temporaire et le procédé facilitateur. La facilitation temporaire permet au patient d'encoder une information ponctuelle en utilisant un processus mnémotechnique, par exemple la rétention d'une association noms-visages [20]. Cette technique permet d'apprendre au patient à retenir le nom du thérapeute ou des prénoms d'amis. Par exemple le prénom Raymond peut être mémorisé par technique d'imagerie mentale en sélectionnant sur le visage de la personne dont le prénom doit être mémorisé, un trait saillant (par exemple, une raie dans les cheveux, deux bonnes joues « semblables à des monts »…). Ensuite, on crée par image mentale une association avec la phonologie de son prénom. On fait visualiser mentalement une énorme raie dans les cheveux de l'ami (on peut travailler sur photo, par exemple) et lorsque le patient rencontrera son ami, la vision de la « raie » activera la première syllabe du prénom dont la production complète sera ainsi « facilitée ». L'utilisation de facilitations temporaires peut par ailleurs être apprise au conjoint (vignette clinique 2).

L'apprentissage d'un procédé facilitateur demande de la part du patient l'utilisation de ressources cognitives (mnésiques, attentionnelles et exécutives). En effet, le patient doit apprendre une stratégie mnémotechnique, doit reconnaître les situations de sa vie quotidienne pour lesquelles elle devra être appliquée et l'appliquer. Cet apprentissage est long et intensif (plusieurs séances par semaine). Il ne peut donc s'appliquer qu'aux stades précoces de la maladie ou aux stades « pré démentiels » (*mild cognitive impairment*) [21]. Nous avons ainsi appris à un patient à utiliser deux méthodes d'imagerie mentale (pour une description des méthodes, voir Van der Linden et al. [22]). Nous avons utilisé la technique du « visage-nom » ou *face-name*, car le patient souhaitait retenir les noms des connaissances de son épouse et « la méthode des lieux » pour qu'il puisse se rappeler ses premiers rendez-vous de la journée dans l'ordre sans être obligé de regarder sans cesse son agenda lorsqu'il conduisait sur l'autoroute. Le patient était

Vignette clinique 2

Nous avons traité au centre de revalidation un patient de 68 ans atteint d'une maladie d'Alzheimer. Il présentait des difficultés mnésiques importantes, surtout dans les tâches de rappel libre. Il était par ailleurs bien aidé par la présentation d'indices de rappel ou par la reconnaissance. Compte tenu de cette analyse, la thérapie a eu pour objectif d'apprendre à la conjointe, par des jeux de rôle, à utiliser ce processus de facilitation. Le patient et sa conjointe étaient dans des pièces différentes. Le thérapeute, dans une troisième pièce, transmettait par téléphone une information au patient. Ensuite, les trois intervenants étaient réunis dans la même pièce et la conjointe était amenée à découvrir l'information fournie au patient. Le patient était incapable de répondre à une consigne explicite de récupération en condition de rappel libre, telle que : « Qui a téléphoné ? » Son épouse a alors appris à formuler des questions de telle manière que le patient puisse bénéficier du rôle facilitateur d'indices de rappel et de ses capacités de reconnaissance. Le conjoint formulait ainsi différemment ses questions : « Quelqu'un a-t-il téléphoné, oui ou non ? ». Après une réponse positive, elle ajoutait : « Était-ce un ami, un de nos enfants, une connaissance, un fournisseur ? ». En fonction de la réponse du patient, d'autres propositions plus restreintes étaient alors produites et ainsi de suite jusqu'à ce que l'information soit retrouvée.

On notera que dans ce cas de facilitation temporaire, c'est le proche qui fait le travail et l'efficacité de la méthode dépend de sa capacité à générer et à organiser les indices de récupération qu'il fournit au patient.

âgé de 60 ans, souffrait d'une maladie d'Alzheimer à un stade débutant (MMSE à 27/30). L'apprentissage d'un procédé facilitateur était justifié, chez ce patient, par l'observation d'une préservation de ses capacités intellectuelles (QI total à la WAIS de 125) et attentionnelles, par une préservation de sa mémoire de travail et par la présence de bonnes capacités d'apprentissage dans la modalité visuelle par opposition à des capacités d'apprentissage verbal déficitaires. Les deux techniques proposées étaient également adaptées à ses demandes.

TECHNIQUES D'APPRENTISSAGE OU DE RÉAPPRENTISSAGE

Trois principales techniques peuvent permettre à un patient d'apprendre ou de réapprendre des informations précises, bien limitées au niveau quantitatif : la technique de récupération espacée *spaced retrieval*, la technique d'estompage *vanishing cue* et la méthode d'apprentissage sans erreurs.

La technique de récupération espacée

Dans cette technique, l'information à mémoriser est proposée au patient et il lui est demandé de la rappeler à des intervalles de temps croissants. On commence par un délai très court (quelques secondes) et si l'information est correctement rappelée, on augmente progressivement le temps entre deux demandes de rappel (20, 40, 80 secondes…). Par contre, si le rappel est défectueux (omission ou réponse erronée), on réduit le temps entre les rappels en revenant par exemple au dernier intervalle pour lequel le patient avait produit la réponse correcte et la technique est reprise. Il semble que, si un patient a mémorisé l'information après un délai de huit minutes, celle-ci peut être considérée comme consolidée dans la mémoire à long terme [23]. Brush et Camp

[24] ont utilisé cette technique pour apprendre à des patients souffrant de démence, trois types d'informations : le nom du thérapeute, une information pertinente pour le patient (par exemple, la date d'anniversaire du conjoint ou encore le numéro de sa chambre dans l'institution) et l'utilisation d'une technique compensatoire (par exemple, écrire dans un agenda). Nous avons également utilisé cette technique pour aider des patients Alzheimer à mémoriser différents types d'informations (prénoms de proches, noms des thérapeutes, noms de lieux, tête de liste lors d'élections communales, ordre de station de métro chez un ancien chauffeur de métro…) (vignette clinique 3).

Vignette clinique 3

L'efficacité de la technique de récupération espacée a été décrite lors d'une tâche de dénomination chez un patient atteint d'une maladie d'Alzheimer probable selon les critères de Mc Khann et al. [11]. Lors de l'évaluation préthérapeutique, le patient devait dénommer 80 items trois fois consécutivement. Seuls les items qui n'avaient pas été dénommés correctement trois fois de suite devenaient les items cibles pour l'apprentissage (31 items sur les 80). La tâche du patient était de dénommer une image. Quand il y avait échec de dénomination, lorsque l'image était proposée au patient, on lui fournissait la réponse et il était invité à la répéter. On augmentait ensuite progressivement le temps entre deux dénominations d'un même item si celui-ci était nommé correctement. Les intervalles de temps de plus en plus longs sont remplis par la dénomination de nouveaux items qui suivent la même procédure. La thérapie s'est réalisée sur 9 séances. Une séance sur deux était consacrée à un contrôle de ligne de base. L'ensemble des 31 items devait être dénommé par le patient : ceux qui avaient déjà été traités par la technique et les autres (non encore traités). Le but de cette ligne de base intermédiaire était de voir un éventuel effet de transfert sur du matériel non traité. Une évaluation post-thérapeutique (dénomination des 80 items de départ) a ensuite été effectuée, trois mois et demi et sept mois et demi après l'arrêt de cette thérapie. Les résultats ont montré qu'il y avait eu apprentissage (le patient pouvait dénommer les images), que cet apprentissage était spécifique (il n'y avait pas de transfert pour les items non traités). Nous avons par ailleurs noté que les items qui étaient bien dénommés avant le traitement et qui n'ont donc pas fait l'objet de la thérapie se dégradaient moins rapidement que ceux qui avaient été travaillés [9]. Cette constatation suggère que la technique pourrait aussi être utile pour maintenir des informations encore présentes en mémoire mais qui risqueraient inévitablement de se dégrader au décours de la maladie.

La technique d'estompage

Cette technique permet de mémoriser de l'information en estompant progressivement les indices qui sont proposés. Elle est inspirée du *vanishing cue* [25]. Les auteurs ont utilisé cette technique pour réapprendre à des patients amnésiques du vocabulaire informatique. Par exemple, lorsqu'ils devaient apprendre à mémoriser le mot SOFTWARE pour une définition donnée, la première lettre « S » leur était proposée lorsqu'on leur présentait la définition du mot. Si cela ne suffisait pour produire la réponse, la deuxième lettre était ajoutée « SO » et ainsi de suite jusqu'à ce que le mot complet soit produit. À cette technique, Baddeley et Wilson [26] reprochent le risque de production d'erreurs et proposent une adaptation où le risque de produire une erreur est aboli. Ainsi, de cette façon, à la définition du mot est associée la bonne réponse SOFTWARE lors du premier essai. Ensuite, la dernière lettre est retirée lorsqu'on demande le mot associé à la définition et ainsi de suite jusqu'à ce que plus aucun indice

ne soit proposé. Cette adaptation proposée par Baddeley associe pratiquement deux techniques en une, celle de l'indiçage et celle de l'apprentissage sans erreur. Cette association est souvent utilisée pour mémoriser des informations ponctuelles et limitées. Par exemple, nous l'avons utilisée avec succès chez un patient qui n'arrivait pas à mémoriser le prénom de sa petite fille.

L'apprentissage sans erreur

Cette technique limite la possibilité de faire des erreurs en exposant de manière répétée le sujet à la réponse correcte avant de lui permettre de la produire sans aide. Clare et al. [27], dans une étude de cas unique, apprennent au patient VJ, souffrant d'une maladie d'Alzheimer à un stade précoce, à mémoriser 11 associations noms-visages (sur base de photographies) de personnes appartenant à son club de loisirs. Les auteurs utilisent la méthode d'apprentissage sans erreur et les résultats ont montré que le patient avait pu mémoriser toutes les associations. Les auteurs ont utilisé trois techniques (imagerie mentale, technique de *vanishing cue* et récupération espacée) lors de l'apprentissage pour éviter que le patient ne produise une erreur lors du rappel du nom sur base de la photographie. Après l'arrêt de l'apprentissage, les résultats sont restés relativement stables pendant un an. Même si les résultats ont montré un léger déclin après deux ans, les associations entraînées étaient meilleures que celles de la ligne de base pré thérapeutique.

Bier et al. [28] ont comparé les trois méthodes d'apprentissage précitées ainsi que deux méthodes d'apprentissage « avec essais et erreurs » (l'une avec consigne explicite de rappel et l'autre avec consigne implicite) pour des associations « noms-visages » chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer. Leurs résultats suggèrent que toutes les méthodes ont été efficaces et qu'il n'y avait pas de différences significatives entre les différentes techniques. L'absence de différences entre les méthodes peut être expliquée selon les auteurs à la fois par le nombre réduit d'items à mémoriser et par le type d'apprentissage à réaliser. Quoi qu'il en soit, ces résultats suggèrent que les patients Alzheimer à un stade précoce de la maladie (MMSE entre 18 et 24) peuvent apprendre de nouvelles informations. Il sera cependant utile d'arriver à clarifier dans le futur les limites et les vertus des différentes méthodes selon la nature du matériel à apprendre et aussi sans doute selon le niveau d'atteinte cognitive et mnésique des patients.

UTILISATION D'AIDES EXTERNES

L'utilisation d'aides externes (ou prothèses) est quasi systématiquement proposée lors d'une demande de prise en charge des troubles mnésiques chez les patients déments. Quittre et al. [29] proposent à une patiente atteinte d'une maladie d'Alzheimer d'utiliser une horloge digitale et un carnet de mémoire [30]. Leur objectif était que la patiente utilise de façon autonome ce carnet contenant des informations sur les repas, les messages téléphoniques, les rendez-vous ou autres activités (en rapport avec les petits enfants par exemple) pour réduire notamment le nombre de questions répétitives au cours de la journée. Les auteurs utilisent une technique d'apprentissage espacé ainsi qu'un apprentissage procédural pour entraîner la patiente à utiliser son agenda. En effet, fournir une aide externe à un patient ne suffit pas, il faut encore lui apprendre à l'utiliser.

À un stade débutant, le patient possède suffisamment de ressources cognitives pour en apprendre rapidement l'utilisation et l'intérêt, l'usage n'en sera que facilité dans les stades plus avancés. Dès qu'un patient entreprend une thérapie pour des difficultés mnésiques nous lui proposons l'utilisation d'un carnet de mémoire. Nous lui expliquons que contrairement à beaucoup d'idées reçues, noter dans un carnet est

« bénéfique pour la mémoire ». Pour écrire une information dans un agenda, on doit la simplifier, elle est donc traitée sémantiquement et un encodage est ainsi réalisé. C'est souvent au moment de la proposition du carnet de mémoire, qui coïncide aussi avec la discussion concernant les objectifs du contrat, que l'on explique, en termes simples, au patient comment fonctionne la mémoire : encodage, consolidation, récupération. On explique l'importance de l'étape d'encodage en insistant sur la métaphore « si l'information n'entre pas, inévitablement on ne peut aller la rechercher ». Le carnet est présenté comme une « prothèse » qui est là comme support si la mémoire fait défaut et savoir qu'une bouée de sauvetage existe peut réduire l'angoisse de l'éventuel oubli. Dans l'étude de Quittre et al [29] un des bénéfices de la thérapie a été de réduire l'anxiété du patient (observée par la *Revised Memory and Behaviour Checklist* de Teri et al. [31]). Le carnet de mémoire est un carnet qui est adapté à chaque patient mais qui possède une structure assez formalisée. Il doit être composé de feuilles détachables, posséder inévitablement une rubrique agenda (une page par jour) et différentes rubriques qui seront individualisées. Néanmoins certaines rubriques sont souvent retrouvées chez différents patients : famille, trajet, sorties, gestion des problèmes médicaux. Son utilisation doit être apprise et son efficacité est souvent liée à l'utilisation d'une autre aide externe indispensable au domicile, le calendrier mural.

Les aides externes ou prothèses ne sont pas limitées aux carnets de mémoire. Dès qu'un patient ne peut plus bénéficier de techniques de facilitation ou d'apprentissage, le thérapeute doit réfléchir à d'autres possibilités et envisager différentes prothèses. Par exemple, si un patient ne peut plus dire à son aide familiale ce qu'il désire manger ou s'il demande tous les jours le même repas parce qu'il a oublié qu'il l'avait déjà mangé plusieurs fois lors de la semaine écoulée, un petit carnet avec des photos de repas qu'il aime peut-être construit avec lui et proposé au domicile (vignette clinique 4).

Vignette clinique 4

Nous avons proposé à une patiente qui oubliait systématiquement ce qu'elle allait chercher à la réserve de prendre une fiche sur laquelle était collée l'étiquette du produit correspondant. La patiente ne sachant plus lire, nous avons, avec la collaboration de son époux, récolté et collé sur des fiches les étiquettes des produits et nous les avons classés en trois catégories : conserves, boissons, congelés.

13

Un autre type d'aide externe souvent proposé aux patients qui aiment lire mais qui ont des problèmes en mémoire épisodique verbale les ayant fait renoncer à cette activité est « la macrostructure cumulée ». Il s'agit en fait de fournir au patient sur des fiches de lecture, un résumé ordonné des chapitres qu'il a déjà lu. L'utilisation de cette technique exige que le patient puisse consulter les fiches pour y retrouver les informations qu'il cherche et aussi que le livre qui lui est proposé en lecture soit adapté à ses compétences résiduelles (par exemple, nombre limité de personnages, récit chronologique de type linéaire). Dans la pratique, nous proposons une première fiche où la macrostructure a été construite pour le patient : personnages principaux, lieu et temps du roman ainsi que le résumé d'une première unité de sens (souvent un chapitre ou plusieurs paragraphes). Cette fiche est placée à l'endroit correspondant à la fin de cette première unité de sens (temps 1). Une deuxième fiche est alors placée après une deuxième unité de sens. Sur cette fiche est ajouté au texte de la première le résumé de ce qui s'est passé entre le temps 1 et le temps 2. D'autres fiches suivent selon le même principe. Ainsi lorsque le patient reprendra sa lecture, la fiche placée à l'endroit de la dernière page lue, lui permet de rafraîchir les informations qu'il ne peut pas retrouver lui-même en mémoire.

LE COGNITIF DANS LE « PALLIATIF »

L'approche cognitive, telle que nous la pratiquons, doit être envisagée comme un moyen pour atteindre un objectif plus général qui est celui du bien être du patient. Le mot « tutorage », utilisé entre autres par Letortu [32] définit parfaitement cette intervention, surtout dans les stades plus avancés de la maladie où il est difficile d'utiliser des stratégies de réapprentissage ou de facilitation pour aider le patient. Le cas du patient RB peut servir à illustrer le passage du « cognitif au palliatif » (vignette clinique 5).

Vignette clinique 5

Le patient RB consulte la clinique de la mémoire où un diagnostic de maladie d'Alzheimer est posé à la suite de différents examens médicaux, biologiques, radiographiques et neuropsychologiques. Sa demande au neurologue est d'être à nouveau capable de lire, ce qu'il ne peut plus faire alors que la lecture était sa passion. Le patient nous est adressé en revalidation et une analyse détaillée de l'ensemble de ses fonctions cognitives est alors réalisée pour tenter d'utiliser ses capacités préservées afin de répondre à sa demande. L'analyse nous montrera que le patient possède des capacités d'apprentissage qui restent fonctionnelles mais que ses capacités mnésiques au niveau de sa mémoire de travail sont déficitaires. Ses capacités de lecture de mots sont préservées, son problème de lecture n'est pas linguistique mais visuospatial (problème d'exploration de l'espace en plus d'une héminégligence droite). Ces difficultés auxquelles s'ajoute une mémoire de travail déficitaire rendent la lecture de phrases et de textes problématique. Un premier contrat thérapeutique est alors établi dans lequel l'objectif (lecture), le nombre de séances (trois par semaine) et la durée de ce contrat (6 mois renouvelables) sont stipulés.

Le programme thérapeutique mis en place lors du premier contrat thérapeutique visait à apprendre au patient à utiliser des stratégies d'imagerie mentale pour encoder visuellement l'information (pour pallier les difficultés liées à la faiblesse de la mémoire de travail). Des exercices de lecture de mots (de longueur croissante) sur ordinateur étaient également proposés pour travailler à la fois l'héminégligence et améliorer la vitesse de lecture. Progressivement, avec l'évolution de la maladie, un matériel de lecture sera adapté : espacement entre les lignes, typographie confortable, marque à droite comme point de repère avant de passer à la ligne suivante… Le patient prend du plaisir lors de ses séances, il lui arrivera de dire plusieurs fois en sortant du bureau « je suis heureux ». Un lundi, il rapportera avoir eu une journée de « pur bonheur » : il était entré dans une librairie, comportement qu'il n'avait plus eu depuis des semaines, et il y avait retrouvé le plaisir de toucher et de sentir les livres (il exerçait, avant sa maladie, la profession d'imprimeur). Un deuxième contrat thérapeutique signé environ 6 mois après le premier a eu pour objectif la poursuite de la « lecture » mais sur un matériel « livre réel ». Une nouvelle stratégie a été apprise au patient, consistant à utiliser une macrostructure externe pour mémoriser les grandes unités de sens d'un texte (généralement découpées en chapitre dans des livres où la chronologie des épisodes est linéaire). L'analyse cognitive et l'utilisation de capacités préservées du patient ont permis d'atteindre l'objectif de réappropriation de la lecture, ce qui a contribué à améliorer sa qualité de vie. Avec l'avancée inéluctable de la maladie, cette période n'a duré cependant qu'environ un an. Les objectifs de la thérapie ont alors été adaptés à l'évolution de la maladie. Les troubles visuospatiaux du patient sont devenus tels qu'il lui était impossible de continuer à lire. Sensibles à son souhait d'être encore capable d'aborder le contenu

de certains textes, nous en avons sélectionnés avec lui et nous les lui avons lus à voix haute. Il est bien sûr qu'à partir du moment où nous lisions les textes au patient, nous n'étions plus dans une perspective de revalidation. Cependant, notre approche restait « cognitive » dans le sens où c'est la connaissance précise des capacités résiduelles du patient qui nous a permis de sélectionner adéquatement le matériel que nous lui proposions en lecture (dans ce cas précis, des textes nécessitant peu de charge en mémoire de travail et pouvant être facilement visualisables : récit de voyage, courtes histoires drôles, textes en rapport avec sa mémoire autobiographique ancienne). Par ailleurs, des textes enregistrés sur cassette audio (avec les mêmes caractéristiques que celles décrites ci-dessus) lui étaient proposés pour l'écoute à domicile. C'était le conjoint qui enclenchait l'enregistreur, les troubles praxiques du patient rendant cette opération impossible.

CONCLUSION

L'objectif principal de la prise en charge cognitive est de fournir au patient des outils qui lui permettront de maintenir ou d'améliorer sa qualité de vie en lui permettant de poursuivre les activités auxquelles il tient, voire dans certains cas de reprendre des activités qu'il avait dû abandonner. Ces objectifs pourront être atteints en mobilisant des capacités cognitives demeurées intactes, en optimalisant leur fonctionnement au moyen de différentes stratégies d'intervention : facilitations diverses, mémorisation par des techniques d'apprentissage et utilisation de prothèses permettant la récupération d'informations. L'approche cognitive permet de sélectionner la stratégie qui sera la plus adaptée au « profil cognitif » du patient et à sa demande. Cet objectif « primaire » est souvent accompagné de bénéfices « secondaires » qui ne sont pas sans importance. Ainsi, apprendre au patient à utiliser une stratégie ou l'aider à recourir à une aide externe peut non seulement améliorer sa vie quotidienne mais aussi réduire son angoisse et/ou celle du conjoint et ainsi favoriser leur qualité de vie à tous les deux. La prise en charge en ambulatoire telle que nous la pratiquons est malheureusement limitée aux premiers stades de la maladie et rend certains objectifs difficiles à atteindre (réapprendre à cuisiner, par exemple), le centre de jour est alors plus adapté. Dans le centre de jour, non seulement, le patient rencontre d'autres patients avec lesquels il peut partager son vécu mais les thérapeutes bénéficient de temps et de moyens pour optimiser des activités liées au quotidien : cuisiner, repasser, bricoler [33]… D'un autre côté, cette structure permet au proche de s'approprier une pause qu'il pourra utiliser pour ses propres besoins (repos, loisirs, shopping, coiffeur…).

Avec l'évolution de la maladie, le patient doit toujours être perçu comme être singulier et le personnel soignant devrait pouvoir bénéficier d'une formation qui lui permettrait d'interagir adéquatement en fonction des capacités préservées du patient : quels canaux de communication utiliser (tactile, visuel, langage écrit, langage oral) ? Quelles étaient les habiletés et expertises particulières du patient ? Quelles activités lui procurent encore du plaisir (lui lire un texte adapté à sa mémoire, lui faire écouter de la musique, lui faire sentir des odeurs de cuisine…).

Aborder la prise en charge cognitive du patient « dément » sous l'angle scientifique ne signifie pas que l'on fasse fi de sa singularité. Au contraire, la réflexion sur la meilleure manière de répondre à une demande précise tient compte du patient (son désir, ses habitudes de vie, son histoire…). Par ailleurs, il est évident que le thérapeute « cognitiviste » doit avoir toutes les qualités requises d'un thérapeute : écoute atten-

tive, respect de la personne, empathie… et qu'il ne doit pas avoir peur de discuter des questions essentielles liées à toute maladie : souffrance, vie, mort, Dieu, néant.

RÉFÉRENCES

[1] Powell-Proctor L, Miller E. Reality Orientation : a critical appraisal. *British Journal of Clinical Psychology* 1982 ; *26* : 83-91.

[2] Thornton S, Brotchie J. Reminiscence : A critical Review of the empirical literature. *British Journal of Clinical Psychology* 1987 ; *26* : 93-111.

[3] Ylieff M. Analyse et traitements comportementaux. *In* Guard O, Michel B (eds.), *La maladie d'Alzheimer*. Medsi/MC Graw-Hill, Paris, 1989 : 305-16.

[4] Frambourg A, De Rotrou J, Cimetière C. La stimulation cognitive. Approches et clinique expérimentale. *In* Gely-Nargeot MC, Ritchie K, Touchon J (eds.), *Actualités sur la démence et syndromes apparentés*. Marseille, Solal, 1998 : 573-81.

[5] Juillerat AC, Van der Linden M, Adam S, Seron X. La prise en charge des patients Alzheimers au stade debutant. *In* Seron X, Van der Linden M (eds.), *Traité de neuropsychologie clinique*. Solal, Marseille, 2000, tome II : 81-103.

[6] Collette F, Van der Linden M, Juillerat AC, Meulemans T. Cognitive neuropsychologycal aspects. *In* Mullingan M, Van der Linden M, Juillerat AC (eds.), *The Clinical management of early Alzheimer's disease*. Erlbaum, Mahah NJ, 2003 : 169-23.

[7] Van der Linden M, Juillerat AC, Delbeuck X. La prise en charge des troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer. *In* Belin C, Ergis AM, Moreaud O. (eds.), *Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsyhologiques*. Solal, Marseille, 2006 : 167-97.

[8] Rigaux N. *Le pari du sens. Une nouvelle éthique de la relation avec les patients âgés déments.* Les empêcheurs de tourner en rond, Le Plessis Robinson, 1998.

[9] Jacquemin A, Van der Linden M, Feyereisen P. Thérapie du manque du mot chez un patient bilingue présentant une maladie d'Alzheimer. *Questions de logopédie* 1993 ; *27* : 91-6.

[10] Clare L. Cognitive rehabilitation for people with early-stage dementia. *In* Marshall MT (ed.), *Perspectives on Rehabilitation and Dementia*. Jessica Kingsley, London, 2004 : 180-6.

[11] Mc Khann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzhzeimer's disease : report of the Nincds-Adrda Work group unders the Auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease, 1984 ; 34 : 939-44.

[12] Noël M.P., Seron X. Arabic number reading deficit : a single-case study. *Cognitive Neuropsychology* 1993 ; *10* : 317-39.

[13] Dubreuil P, Adam S, Bier N, Gagnon L. The ecological validity of traditional memory evaluation in relation with controlled memory processes and routinization. *Archives of Clinical Neuropsychology*, mai 2008.

[14] Van der Linden M, Meulemans T, Belleville S, Collette F. Evaluation des troubles de la mémoire. *In* Seron X, Van der Linden M (eds.), *Traité de neuropsychologie clinique*. Solal, Marseille, 2000, tome 1 : 115-55.

[15] Van der Linden M, Wyns C, Coyette F, Von Frenckell R, Seron X. Le QAM. Questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire. Editest, Bruxelles, 1989.

[16] Skurla E, Rorger JC, Sunderlant T. Directe assesment of activities of daily living in Alzheimer's disease. A controled study. *Journal of American Society* 1988 ; *36* : 97-103,

[17] Van der Linden M, Juillerat AC, Adam S. Cognitive intervention. *In* Mullingan M, Van der Linden M, Juillerat AC (eds.), *The Clinical management of early Alzheimer's disease*. Erlbaum, Mahah NJ, 2003 : 169-233.

[18] Sitzer DI, Twamley EW, Jest DV. Cognitive training in Alzheimer's disease : a meta-analysis of literature. *Acta Psychiatra Scandinavica* 2006 ; *114* : 75-90.

[19] Adam S, Van der Linden M, Juillerat AC, Salmon E. The cognitive management of daily life activities in patients with mild to moderate Alzheimer's desease in a day care center : A case report. *Neuropsychological Rehabilitation* 2000 ; *10* : 485-509.

[20] Hill RD, Evankovitch KD, Sheikd JI, Yesavage JA. Imagery mnemonic training in a patient with de generative dementia. *Psychology and Aging* 1987 ; *2* : 204-5.

[21] Geda YE, Ergis AM, Negash S, Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *In* Belin C, Ergis AM, Moreaud O (eds.), *Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques*. Solal, Marseille, 2006 : 167-97.

[22] Van der Linden M, Coyette F, Seron X. La rééducation des troubles de la mémoire. *In* Seron X, Van der Linden M (eds.), *Traité de neuropsychologie clinique*. Solal, Marseille, 2000, tome II : 81-103.

[23] Camp CJ, Foss JW, O'Hanlon AM, Stevens AB. Memory interventions for persons with dementia. *Applied Cognitive Psychology* 1996 ; *10* : 193-210.

[24] Brush JA, Camp CJ. Using Spaced Retrieval as an Intervention During Spech-Language Therapy. *Clinical gerontologist* 1998 ; *19 (1)* : 51-64.

[25] Glisky EL, Schachter DL, Tulving E. Learning and retention of computer-related vocabulary in memory-impaired patients : method of vanishing cues. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1986 ; *8* : 292-312.

[26] Baddeley A, Wilson BA. When implicit learning fails : Amnesia and the problem of error limitation. *Neuropsychologia* 1994 ; *32* : 53-68.

[27] Clare L, Wilson BA, Carter G, Hodges JR, Adams M. Long-term maintenance of treatment gains following a cognitive rehabilitation intervention in early dementia of alzheimer type : a single case study. *Neuropsychological rehabilitation* 2001 ; *11 (3/4)* : 477-94.

[28] Bier N, Van der Linden M, Gagnon L et al. Face-Name Associations Learning in Early AD. A comparison of Learning Methods and their Underlying Mechanisms. *Neuropsychological rehabilitation* 2008 ; *18 (3)* : 343-71.

[29] Quittre A, Olivier C, Salmon E. Compensating strategies for impaired episodic memory and time orientation in a patient with Alzheimer's disease. *Acta neurologica Belgica* 2005 ; *105* : 30-8.

[30] Sohlberg MM, Mateer CA. Training use of compensatory memory books : a three stage behavior approach. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 1989 ; *11* : 871-91.

[31] Terry L, Truax P, Logdon R et al. Assessment of behavioral problems in dementia : The revised memory and behavior problems checklist. *Psychology and aging* 1992 ; *7* : 622-31.

[32] Letortu O. Communication orale. Neuropsychologie des démences. Société de Neuropsychologie de Langue Française, journées de printemps. Mai 2004, Caen.

[33] Adam S, Van der Linden M, Juillerat AC, Salmon E. The cognitive management of daily life activities in patients with mild to moderate Alzheimer's disease in a day care center : A case report. *Neuropsychological Rehabilitation* 2000, *10* : 485-509.

POUR ALLER PLUS LOIN

Juillerat AC, Van der Linden M, Adam S, Seron X. La prise en charge des patients Alzheimers au stade débutant. *In* Seron X, Van der Linden M (eds.), *Traité de neuropsychologie clinique*. Marseille, Solal, 2000, tome II : 81-103.

Van der Linden M, Juillerat AC, Adam S. Cognitive intervention. Mullingan M, Van der Linden M, Juillerat AC (eds.), *The Clinical management of early Alzheimer's disease*. Erlbaum, Mahah NJ, 2003 : 169-233.

Van der Linden M, Juillerat AC, Delbeuck X. La prise en charge des troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer. *In* Belin C, Ergis AM, Moreaud O (eds.), *Actualités sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques*. Solal, Marseille, 2006 : 167-97.

14 L'ENTRAÎNEMENT COGNITIF ET LE VIEILLISSEMENT NORMAL

Anne-Marie Ergis, Ludovic Fabre, Louis Bherer

Entraînement et mémoire
Entraînement et attention
Conclusion générale et perspectives

Il est maintenant bien établi que le vieillissement entraîne le déclin d'un certain nombre de fonctions cognitives, comme la vitesse de traitement, les ressources attentionnelles, la mémoire de travail, la mémoire épisodique [1]. Le constat de ce déclin a incité des chercheurs à étudier de quelles manières les fonctions cognitives des personnes âgées pouvaient être améliorées, ou comment le potentiel d'utilisation de leurs ressources cognitives pouvait être augmenté. En d'autres termes, on s'intéresse ici à la plasticité cognitive des personnes âgées. De nombreux travaux ont été réalisés en laboratoire depuis les années 1980, en utilisant deux types d'interventions différents, afin de tenter de répondre à ces questions. Les recherches ayant pour objectif d'améliorer certaines fonctions (exemple : la mémoire, l'attention) proposent des programmes d'entraînement à des personnes âgées, afin d'évaluer les effets de ces entraînements sur la fonction ciblée après un certain nombre de séances. Dans les études qui s'intéressent à la plasticité cognitive, des sujets jeunes et âgés participent à des programmes d'entraînement, au terme desquels on compare leurs performances, afin d'évaluer s'ils bénéficient d'un potentiel d'apprentissage similaire ou non.

Les premiers programmes d'intervention visaient presque exclusivement à améliorer les performances mnésiques des personnes âgées, dans la mesure où leurs plaintes concernent en premier lieu cette fonction cognitive. Par la suite, d'autres fonctions, comme l'attention, les fonctions exécutives ou la résolution de problème ont été ciblées. Dans ce chapitre, nous aborderons les différents travaux qui se sont intéressés à l'entraînement de la mémoire épisodique et des fonctions attentionnelles soit uniquement chez des sujets âgés, soit en comparant les performances de sujets jeunes et âgés.

ENTRAÎNEMENT ET MÉMOIRE

Les modifications du système nerveux central au cours du vieillissement normal ont des conséquences sur certaines fonctions cognitives, et en particulier sur certains systèmes de mémoire [2]. La mémoire épisodique, système qui reçoit et stocke les informations concernant des épisodes ou des événements temporellement datés, ainsi que leurs relations spatio-temporelles, et sous-tend le souvenir conscient des épisodes personnellement vécus est particulièrement sensible aux effets de l'âge. Le déclin des performances au sein de ce système serait essentiellement le reflet de modifications fonctionnelles portant sur les processus d'encodage et de récupération (voir chapitre 4, p. 45). Ces processus seraient en partie liés aux capacités de l'attention sélective et à la mise en œuvre contrôlée des processus attentionnels volontaires et conscients (*effortfull*), processus particulièrement affectés par les effets de l'âge. Par ailleurs, les personnes âgées deviendraient moins aptes à auto-initier, de façon active, les opérations de récupération [3]. C'est pourquoi la plupart des chercheurs qui se sont intéressés à l'entraînement mnésique des personnes âgées ont mis l'accent sur la facilitation ou la réorganisation des processus mnésiques, en d'autres termes sur la mise en place de facteurs d'optimisation, visant à favoriser un encodage plus profond et plus distinctif, et à fournir des indices de récupération qui faciliteront le rappel.

Deux types de stratégies mnémotechniques ont principalement été développés : les stratégies basées sur des techniques d'imagerie mentale et les stratégies d'organisation du matériel à mémoriser. Après une revue critique des tout premiers travaux réalisés dans ce domaine, les études sur les techniques d'imagerie mentale et celles sur les stratégies d'organisation seront présentées et discutées, puis nous présenterons quelques recherches dans lesquelles les effets d'un entraînement multifactoriel ont été examinés.

PREMIERS TRAVAUX

Des programmes d'entraînement de la mémoire destinés à améliorer les capacités mnésiques des personnes âgées ont été décrits dans la littérature depuis plusieurs dizaines d'années. L'une des plus anciennes études, publiée il y a 40 ans, décrivait l'utilisation de stratégies pour apprendre des paires de mots associés [4]. Ces programmes d'entraînement mnésique relativement anciens étaient de deux types :

– l'apprentissage de stratégies avec un entraînement court, qui portait uniquement sur une tâche de mémoire, par exemple une liste de mots ou de paires de mots à retenir [4] ;

– des entraînements de plus longue durée, se déroulant en plusieurs séances, d'une durée totale pouvant varier de 4 à 15 heures, avec apprentissage d'une ou plusieurs stratégies [5].

Le point commun de ces programmes est que les participants âgés avaient un rôle relativement passif, dans la mesure où l'expérimentateur leur disait quoi faire, comment le faire, et leur donnait la stratégie complète, comme par exemple les images mentales à utiliser.

Toutes ces études ont permis de montrer que les sujets âgés étaient capables d'apprendre des stratégies même complexes, mais elles ont également démontré les limites de ces programmes. Tout d'abord, si ces types d'entraînement peuvent améliorer les performances des sujets âgés, ces améliorations portent uniquement sur les tâches entraînées, ciblées par le programme, sans transfert ou généralisation à d'autres tâches. Cette absence de généralisation à d'autres tâches de mémoire peut être expliquée par le fait que la mémoire ne peut pas être entraînée au moyen d'exercices répétés, puisqu'il s'agit d'une fonction complexe composée de plusieurs systèmes spécialisés. Il paraît donc plus pertinent d'apprendre à utiliser différentes stratégies de facilitation adaptées aux différentes situations de mémoire.

Par ailleurs, ces programmes d'entraînement ne distinguaient pas vraiment entre la facilitation temporaire d'une opération mnésique et son amélioration. Dans la facilitation temporaire, il s'agit d'aider ponctuellement une personne à effectuer une opération mnésique efficace (exemple : apprendre une stratégie pour retenir une liste de paires de mots, comme dans l'étude de Hulicka et Grossman [4]). L'amélioration du fonctionnement mnésique implique l'utilisation systématique et spontanée par le sujet d'une stratégie de facilitation chaque fois qu'une situation l'impose (par exemple, utiliser une technique d'imagerie absurde lorsqu'on rencontre une nouvelle personne dont on veut retenir le nom, utiliser la méthode des lieux pour retenir une liste de courses, etc.). Alors que les techniques de facilitation sont simples à mettre en œuvre, l'utilisation régulière, spontanée et automatique d'une stratégie de facilitation, chaque fois qu'elle peut s'avérer efficace, exige un entraînement intensif, et la capacité d'identifier les situations de la vie quotidienne dans lesquelles cette stratégie est utile, de se souvenir de l'utiliser, et de la maintenir en mémoire pendant qu'elle est appliquée.

TECHNIQUES BASÉES SUR L'IMAGERIE MENTALE

Les principales techniques d'imagerie mentale qui ont été développées sont la *méthode du mot-clé*, les *tables de rappel*, la *création et l'utilisation d'imagerie interactive*, les associations *noms-visages*, et la *méthode des lieux*.

La *méthode du mot-clé* a été développée pour faciliter l'apprentissage d'une langue étrangère ou d'un vocabulaire complexe et peu familier. Son principe est de créer une association imagée du mot étranger avec deux mots familiers et concrets. L'un sert à retenir la prononciation du mot étranger, l'autre sa signification. La décomposition de

l'image ainsi créée permet un accès tant à la signification qu'à la prononciation. Par exemple, le mot *Hocker* en allemand signifie « bosse » et a une prononciation proche de « hockey » : l'image mentale créée est celle d'un joueur de hockey avec une bosse sur le crâne. La *méthode des tables de rappel* consiste à associer en une image mentale les informations à mémoriser avec des items-pivots numérotés préalablement appris. Il existe deux grands types de tables de rappel, qui sont fondées sur deux systèmes de liaison entre le numéro d'ordre et l'item-pivot : un système phonologique (par exemple : 1 = main, 2 = nœud, 3 = toit…) ; un système visuel utilisant les ressemblances morphologiques entre les numéros d'ordre et les items-pivots (par exemple : 1 associé à l'image d'un poteau). Pour apprendre une liste d'informations, le sujet crée une image interactive entre le premier item-pivot de la table de rappel et la première information à mémoriser, et ainsi de suite. Lors du rappel, la personne évoque les chiffres dans l'ordre, ces chiffres vont activer le rappel de l'image associée, qui va activer à son tour le rappel de l'information à retenir.

L'utilisation de *l'imagerie mentale* comme technique d'apprentissage repose sur la création d'images interactives permettant d'associer deux ou plusieurs informations à mémoriser. Plus les images interactives sont « absurdes », plus elles sont distinctives et par conséquent faciles à rappeler. Par exemple, Stigsdotter et Bäckman [6] ont utilisé cette méthode avec des participants âgés. Ils leur ont appris à générer des images mentales permettant d'associer plusieurs mots au sein d'une seule image. L'utilisation de cette technique a permis aux sujets âgés d'améliorer le rappel de listes de mots concrets et abstraits. Cette technique a également été utilisée pour apprendre à des personnes âgées à se souvenir de séries de chiffres. L'intérêt de ce type d'intervention réside dans le fait que nous devons retenir quantité de codes (banques, portes d'entrées, numéros de téléphone etc.), ce qui pose des problèmes aux personnes âgées. Plusieurs études ont montré que les participants âgés qui apprenaient à mémoriser des nombres au moyen d'une méthode spécifique utilisant l'imagerie visuelle (c'est-à-dire associer des chiffres à des lettres de l'alphabet en créant des images mentales, puis créer des mots contenant ces lettres, qui peuvent ainsi renvoyer aux séries de chiffres) amélioraient leur capacité à mémoriser ce type de matériel, et que ces effets positifs pouvaient se maintenir à long terme [7].

Les techniques à base d'imagerie mentale sont par ailleurs utilisées notamment avec la méthode noms-visages, avec des personnes âgées, et également dans la prise en charge des troubles de mémoire de patients amnésiques ou atteints de la maladie d'Alzheimer [8].

Nous présenterons et discuterons dans cette section les deux techniques qui ont été le plus utilisées avec des personnes âgées, à savoir les associations noms-visages et la méthode des lieux.

Les associations noms-visages

Cette méthode a été développée par McCarthy [9], qui a montré l'efficacité de cette procédure d'apprentissage noms-visages, dans laquelle une caractéristique particulière du visage est associée à une transformation du nom et ce par le biais d'une image mentale.

La méthode se déroule en trois étapes [10, pour une adaptation en français de la méthode] :

– il s'agit d'abord de trouver un substitut concret et imageable au nom qui doit être mémorisé (par exemple, Monsieur Jadin devient JaRdin) ;

– il faut ensuite repérer une caractéristique distinctive du visage (par exemple une barbe) ;

– et enfin relier en une image mentale le substitut concret et la caractéristique du visage (imaginer un jardin qui pousse à la place de la barbe).

Au moment du rappel, l'accès au nom se déroule en quatre étapes :

– le sujet identifie sur le visage de la personne rencontrée le trait proéminent préalablement choisi (la barbe) ;

– ce trait active l'image interactive (le jardin qui pousse à la place de la barbe) ;

– la décomposition de l'image permet d'accéder au mot concret (JaRdin) ;

– enfin, ce mot concret indice le rappel du nom (Jadin).

L'objectif de l'étude réalisée par McCarthy en 1980 était de déterminer si les différentes composantes de cette technique (trouver une caractéristique du visage, transformer le nom et générer une image mentale absurde liant la caractéristique du visage au nom transformé) contribuaient à son efficacité, et si cette efficacité n'était pas simplement due à une mobilisation plus importante des capacités attentionnelles. Pour cela, il a comparé les performances de différents groupes dans l'apprentissage de paires noms-visages. Un groupe a utilisé la technique complète décrite ci-dessus, d'autres groupes ont utilisé des procédures d'apprentissage différentes selon la présence ou l'absence de l'une des composantes, et le groupe contrôle a utilisé une procédure de répétition. Les résultats ont montré que la stratégie élaborée avec les trois composantes était significativement plus efficace qu'une procédure de répétition et que chaque composante est essentielle à l'efficacité de la méthode.

La seconde partie de l'étude de McCarthy visait à démontrer qu'il existe une interférence dans le rappel si plusieurs images partagent une caractéristique distinctive commune. Dans cette expérience, les participants devaient apprendre des paires noms-visages dans lesquelles la caractéristique distinctive (par exemple le nez) pouvait être commune à 1, 2 ou 4 portraits. Les résultats ont montré que l'apprentissage des paires était moins bon lorsque la caractéristique distinctive était commune à plusieurs visages, car cette condition induirait des confusions entre les images mentales.

Les travaux qui ont utilisé des techniques d'imagerie mentale pour aider les sujets âgés à retenir de nouvelles informations sont relativement peu nombreux, et les premiers datent d'environ une vingtaine d'années. Dans deux études préalables, Yesavage et son équipe ont étudié la capacité de sujets âgés normaux à apprendre des nouvelles associations noms-visages en comparant différentes méthodes. En 1983, Yesavage [11] a proposé à des personnes âgées d'apprendre à utiliser une méthode mnémotechnique afin d'améliorer le rappel de noms associés à des visages, ce qui constitue une des plaintes mnésiques les plus fréquentes dans le vieillissement normal. Un groupe a d'abord été entraîné à utiliser des techniques visant à améliorer leurs capacités à générer des images mentales, avant d'apprendre le procédé mnémotechnique, alors que le groupe contrôle n'a bénéficié que d'une méthode non spécifique sans lien avec la tâche subséquente d'apprentissage. Les résultats ont montré que le groupe expérimental avait de meilleures performances dans l'épreuve de rappel des associations noms-visages.

Dans une seconde étude, Yesavage et al. [12] ont utilisé trois méthodes différentes. Les sujets du groupe contrôle (sans imagerie) devaient sélectionner un trait saillant dans chaque visage présenté, et transformer chaque nom en un mot concret. Dans le second groupe (imagerie), les sujets devaient en plus utiliser des images interactives pour créer une association entre le trait saillant et le nom transformé. Le troisième groupe (imagerie + jugement) devait procéder de manière identique au second groupe, mais devait également juger le caractère plaisant de l'image créée. Conformément à leurs hypothèses, peu d'amélioration a été observée dans le groupe contrôle. Par contre, l'amélioration était conséquente dans le groupe avec imagerie, et encore plus importante chez les sujets « imagerie + jugement ». Ces derniers ont également montré moins d'oublis dans une tâche de rappel différé.

Cette méthode a donc montré son efficacité, à la fois chez les personnes âgées sans troubles cognitifs et chez les patients présentant des troubles mnésiques. Cependant son utilisation dans la vie quotidienne n'est pas toujours aisée, dans la mesure où elle est relativement coûteuse en termes d'effort cognitif.

La méthode des lieux

La méthode des lieux ou *loci* (du latin *locus* : lieu) est une application pratique de la méthode d'association d'images. Cette méthode est connue de longue date puisqu'elle remonte à l'époque grecque classique et à *Simonides de Ceos* qui en serait le précurseur. Il s'agit d'associer deux objets qui n'ont apparemment rien en commun. Afin de mémoriser une liste de mots disparates, il est difficile voire impossible d'utiliser des groupes logiques (exemple : un groupe de fruits) ou des analogies pour relier les mots entre eux. Une solution est d'utiliser la méthode des lieux qui permet d'associer chaque mot à retenir à un point de repère (un lieu) familier. Dans l'antiquité romaine, les orateurs utilisaient des lieux bien connus, comme par exemple le *Forum*, à partir desquels ils distinguaient plusieurs endroits ou lieux contigus. Ainsi, ils associaient chacun des lieux à une partie de leur discours, ce qui leur permettait de faire des discours organisés en retraçant mentalement leurs parcours. C'est de cette méthode que résulte l'expression « en premier lieu ». Il s'agit d'associer un mot à mémoriser à un endroit déterminé auquel on peut se référer facilement. Tout d'abord, il faut visualiser un endroit familier puis définir des lieux précis dans lesquels on va se déplacer. La méthode consiste à associer chacun de ces lieux à une liste de mots à retenir dans le bon ordre. L'utilisation d'associations absurdes entre un lieu et un mot à retenir permet d'effectuer un traitement profond de l'information (exemple : sémantique, émotionnel) et ainsi, de mieux stocker l'information en mémoire. De nombreux auteurs [revue in 13] ont montré que l'utilisation de la méthode des lieux chez des participants jeunes et âgés améliorait leurs performances dans une tâche de rappel de mots. Plus récemment, Verhaeghen et Kliegl [14] ont entraîné des participants jeunes et âgés à utiliser la méthode des lieux pour mémoriser une liste de 30 mots. Ainsi, les participants devaient récupérer en mémoire un lieu, former une image mentale de ce lieu, former une image mentale du mot à retenir, et combiner ces deux images. Les participants étaient testés sur une période de 1 an et 4 mois, ce qui correspondait à 38 sessions d'une heure. Les quatre premières sessions permettaient de familiariser les participants avec une tâche de rappel sériel. Durant les sessions 5 et 6, les participants étaient entraînés à utiliser la méthode des lieux sur des listes de 30 mots. Les dernières sessions correspondaient à la phase de test. Les données ont montré que les participants jeunes et âgés bénéficiaient de l'entraînement. En effet, les participants amélioraient leurs performances au cours des sessions (figure 14.1).

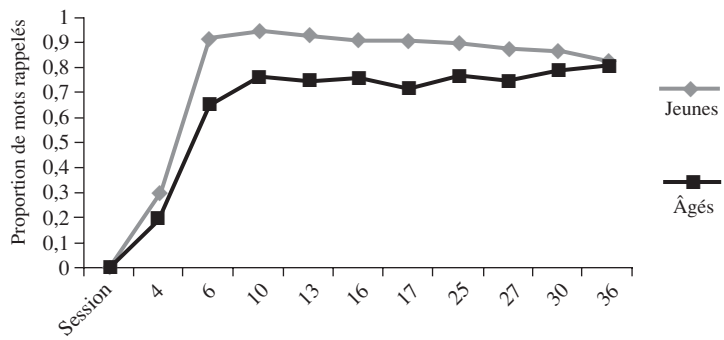

FIG. 14.1 — *Évolution des performances au cours des différentes sessions chez les participants jeunes et âgés.*

Cependant, les participants jeunes mettaient moins de temps que les participants âgés pour atteindre leur niveau maximal de performance. D'après Verhaeghen et Kliegl [14], l'exécution de certains processus mis en œuvre dans la méthode des lieux deviendrait automatique avec l'entraînement. Ainsi, plusieurs processus peuvent être exécutés en parallèle et plus rapidement.

TECHNIQUES BASÉES SUR LES STRATÉGIES D'ORGANISATION

Ces techniques sont d'une autre nature que celles basées sur l'imagerie visuelle. Il s'agit ici d'organiser les items à mémoriser, de les regrouper par rapport à leurs liens sémantiques, et à créer des liens épisodiques entre eux afin que, au moment du rappel, la récupération d'informations partielles entraîne l'activation des items appris. Parmi ces techniques, l'une des plus connues est l'organisation sémantique, qui consiste à regrouper les items à partir de leur appartenance aux mêmes catégories sémantiques. Un certain nombre de personnes utilisent spontanément ce procédé mnémotechnique peu coûteux dans la vie de tous les jours, par exemple pour se souvenir de listes de courses [15]. Une autre technique est l'organisation hiérarchique, procédé mnémotechnique utilisé pour se souvenir de séries d'informations. Elle consiste à organiser ces items selon une structure hiérarchique, depuis les plus généraux jusqu'aux plus spécifiques. Enfin, la génération d'histoires est une méthode également fréquemment et spontanément utilisée. Les personnes inventent une histoire qui contient les mots à retenir. L'histoire est plus facilement mémorisée qu'une liste de mots sans liens, car d'une part il s'agit d'un ensemble structuré porteur de sens, et d'autre part la génération par le sujet suscite un encodage plus profond, plus élaboré. Au moment du rappel, les personnes vont se souvenir de l'histoire, et les différents événements qui composent cette histoire vont indicer successivement les mots encodés.

Hill, Allen et Gregory [16] ont étudié l'impact de l'utilisation spontanée de ces techniques sur le taux d'oubli chez des participants âgés. Ils ont observé que les sujets qui avaient spontanément généré et utilisé des stratégies mnémotechniques pour encoder une liste de mots concrets avaient un taux d'oubli moins élevé que ceux qui ne l'avaient pas fait. Dans cette étude, le rapport verbal post-expérimental a montré que la moitié des participants avait soit catégorisé les mots, soit généré une histoire comportant ces mots. Certains d'entre eux avaient également utilisé la technique des items-pivots. Les auteurs soulignent cependant que les participants avaient un niveau d'études plutôt élevé, et que l'utilisation spontanée de stratégies mnémotechniques pourrait dépendre des caractéristiques individuelles comme le niveau socioculturel, et l'utilisation antérieure de ce type de technique.

ENTRAÎNEMENT MULTIFACTORIEL

Un certain nombre de travaux ont tenté d'évaluer les effets d'un entraînement multifactoriel sur les performances mnésiques de sujets âgés. Les plus anciens datent du début des années 1980. Ces recherches ont été développées à partir du constat que les performances mnésiques, ainsi que leur amélioration, étaient déterminées non seulement par la qualité des processus d'encodage et de récupération, mais également par d'autres facteurs cognitifs (comme les processus attentionnels) et non cognitifs (comme le niveau de stress et d'anxiété, le sentiment d'efficacité). L'un des modèles qui a influencé ce courant est celui de Jenkins [17], qui a postulé que les performances mnésiques sont influencées par quatre facteurs qui interagissent :

– les opérations d'encodage (répétition, organisation, procédés mnémotechniques, etc.) ;

– les caractéristiques du sujet (habiletés, capacités verbales, croyances, état émotionnel, etc.) ;

– les facteurs de récupération (le type de test de mémoire, rappel ou reconnaissance) ;

– la nature du matériel à mémoriser (verbal, non verbal, etc.).

La plupart des programmes d'entraînement mnésique multifactoriels ont donc été développés en tenant compte de ces variables, et généralement ont proposé aux participants âgés des interventions non seulement sur les stratégies d'encodage et de récupération, mais également sur d'autres facteurs comme les capacités attentionnelles, la gestion du stress, et/ou le sentiment d'efficacité [revue in 18]. Dans l'une des premières études publiées, Yesavage et Rose [19] par exemple ont proposé à 35 personnes âgées de participer à des séances d'entraînement mnésique hebdomadaires pendant 13 semaines. Deux groupes ont été constitués : le premier groupe a d'abord effectué plusieurs séances d'entraînement des capacités attentionnelles, puis a été entraîné sur la méthode des lieux. Le second groupe a d'abord appris la méthode des lieux, puis a effectué l'entraînement de l'attention. L'hypothèse des auteurs était que le groupe ayant bénéficié d'un entraînement préalable des capacités attentionnelles augmenterait l'efficacité du procédé mnémotechnique. Les résultats confirment leur hypothèse, car le groupe avec entraînement attentionnel préalable a obtenu de meilleures performances aux tests de mémoire que l'autre. Les auteurs ont conclu qu'utiliser plusieurs techniques était efficace, mais que l'ordre d'entraînement sur ces techniques était important.

L'équipe de Bäckman a évalué dans plusieurs études l'effet d'un entraînement multifactoriel de la mémoire, centré sur l'apprentissage de stratégies d'encodage, les fonctions attentionnelles et la relaxation. Dans une première étude, les auteurs ont montré que les personnes âgées qui avaient bénéficié d'un entraînement multifactoriel montraient une amélioration de leurs performances sur une tâche de rappel de mots concrets plus importante que ceux qui avaient bénéficié d'un entraînement portant uniquement sur les stratégies d'encodage, mais que dans les deux groupes cette amélioration s'était maintenue pendant six mois [20]. Un suivi longitudinal des sujets âgés a montré que leurs performances s'étaient maintenues au même niveau au bout de 3 ans et demi, ce qui démontre les effets durables de ce type d'intervention [6]. Dans deux études subséquentes, les auteurs ont observé que la généralisation de ces bénéfices à d'autres tâches de mémoire et à d'autres tâches cognitives était toutefois limitée [21, 22]. Au terme de cette série d'études, la conclusion de ces auteurs est que :

– l'entraînement multifactoriel, tout comme l'entraînement unifactoriel, améliore les performances mnésiques des personnes âgées, contrairement à la stimulation cognitive indifférenciée [18] ;

– ces bénéfices peuvent se maintenir plusieurs années (jusqu'à trois ans et demi dans leur étude longitudinale) ;

– le transfert des bénéfices est limité à des tâches très proches de celles ciblées par l'entraînement. Par conséquent, selon eux, l'entraînement de l'attention et la relaxation n'apporteraient rien aux techniques visant spécifiquement à renforcer l'encodage.

Dans une étude très récente, Belleville et al. [23] ont proposé à 18 personnes avec MCI (*mild cognitive impairment*) et à 9 sujets âgés sans troubles cognitifs un programme destiné à améliorer la mémoire épisodique, la mémoire de travail et la vitesse de traitement, ainsi que d'autres aspects psychologiques pouvant influencer ces habiletés cognitives, comme le sentiment d'efficacité (*self-efficacy*) et le stress. Un groupe contrôle, ne bénéficiant d'aucune intervention, était constitué de 8 personnes avec MCI et 8 participants âgés sans troubles cognitifs. L'intervention a duré huit semaines, à raison d'une séance de 2 heures hebdomadaire. La première séance était consacrée à la présentation du programme, et à un enseignement sur les modifications cognitives observées au cours du vieillissement normal. Lors des deux séances suivantes, les participants ont fait un entraînement à des tâches d'attention divisée de

difficulté croissante sur ordinateur. Les trois séances suivantes étaient centrées sur l'apprentissage de différentes méthodes pour améliorer la mémoire épisodique : imagerie visuelle interactive, méthode des lieux, associations noms-visages, et organisation des informations à mémoriser dans un texte. Lors de la dernière séance, les participants ont appris à organiser des informations verbales en les catégorisant, en les hiérarchisant, et sur la base de leur proximité sémantique. Les différentes méthodes ont été revues, ainsi que la manière de les utiliser dans la vie quotidienne. Les comparaisons pré et post-intervention ont été réalisées sur trois tâches différentes de mémoire épisodique (rappel d'une liste de mots, associations noms-visages, mémoire de texte), tâches qui permettaient d'évaluer l'utilisation des méthodes mnémotechniques enseignées. Les résultats ont montré un effet positif de l'intervention sur deux tests de mémoire épisodique (rappel différé d'une liste de mots et associations noms-visages) à la fois chez les participants MCI et les sujets âgés sans troubles cognitifs. Un effet significatif de l'intervention a également été mis en évidence sur les mesures de mémoire subjective et de bien-être. Par contre, les participants MCI et les sujets âgés sains de la condition contrôle n'ont pas amélioré leurs performances. Cette étude destinée au départ à évaluer les effets d'une prise en charge multifactorielle chez des personnes avec troubles cognitifs légers a permis de mettre en évidence que tous les sujets âgés avaient bénéficié de ce programme d'intervention, comparativement aux groupes contrôles. Cependant, dans cette étude tous les participants du groupe expérimental ont bénéficié d'une intervention multifactorielle, on ne peut donc pas savoir si une intervention portant uniquement sur les stratégies d'encodage aurait été autant ou moins efficiente.

CONCLUSION

Dans l'ensemble, les résultats des études que nous avons présentées semblent indiquer que les personnes âgées bénéficient des entraînements cognitifs qu'on leur propose, quels que soient les procédés mnémotechniques utilisés. Certaines études ont également montré que ces bénéfices pouvaient se maintenir à très long terme [15]. Il apparaît toutefois qu'aucune de ces techniques n'est véritablement plus efficace que les autres, et que chacune d'elles a des applications spécifiques, puisqu'on n'observe pas de transfert à des tâches non ciblées par les interventions. Le bénéfice de ces entraînements mnésiques semble dépendre également d'un certain nombre de variables, comme l'âge, le niveau d'études, le style de vie. Enfin, les études qui ont comparé les performances de participants jeunes et âgés ont généralement permis de mettre en évidence que les sujets âgés, bien qu'ils bénéficiaient des entraînements mnésiques, montraient des gains moins importants que les jeunes, ce qui indique une diminution de leur plasticité cognitive. L'étude de Verhaegen et Marcoen [13] a permis d'apporter quelques éléments pour mieux comprendre la nature de cette moindre plasticité : ainsi, les participants âgés utiliseraient moins que les jeunes les stratégies apprises, et cela pourrait être lié à une diminution de leurs capacités à créer des associations, ainsi qu'à une diminution de leur vitesse de traitement. L'utilisation de procédés mnémotechniques serait donc plus difficile à mettre en place chez les personnes âgées.

ENTRAÎNEMENT ET ATTENTION

L'attention est impliquée dans de nombreuses activités cognitives. Elle se caractérise par plusieurs fonctions qui sont : l'attention sélective, l'attention soutenue ou concentration, l'inhibition, l'alternance (*switching*) attentionnelle, l'attention préparatoire et

l'attention partagée. Avec l'âge, toutes ces fonctions attentionnelles se détériorent [2]. C'est pour cette raison que les chercheurs travaillant sur le vieillissement cognitif ont voulu étudier le potentiel d'amélioration de l'attention au cours du vieillissement. Deux types de recherches ont permis d'étudier la plasticité des fonctions attentionnelles des aînés et seront abordés séparément dans les lignes qui suivent ; les études sur l'effet de la pratique intensive et les études portant sur l'entraînement cognitif des fonctions attentionnelles.

EFFET DE LA PRATIQUE INTENSIVE SUR L'ATTENTION

L'attention sélective

L'attention sélective permet de traiter une information source en négligeant d'autres informations non pertinentes pour réaliser une tâche. De nombreux chercheurs ont étudié l'évolution avec l'âge de l'effet d'apprentissage dans des tâches d'attention sélective [revue complète in 2]. Par exemple, Ho et Scialfa [24] ont utilisé une tâche de recherche visuelle chez des participants jeunes et âgés. Dans cette tâche, les participants devaient détecter un stimulus cible parmi des distracteurs, qui pouvaient varier selon les différents jours de pratique. Les séances de pratique se déroulaient sur 16 jours. Les quatre premiers jours, les participants devaient détecter une barre blanche obliquant vers la droite parmi des barres blanches obliquant vers la gauche et des barres noires obliquant vers la droite (première session) (figure 14.2).

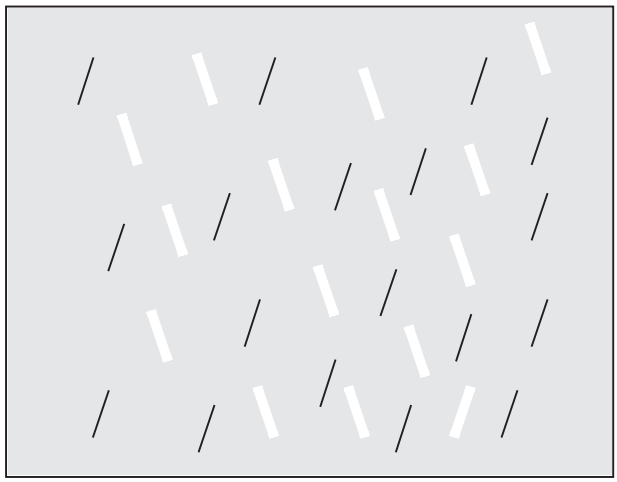

FIG. 14.2 — *Exemple de stimuli utilisés dans une tâche d'attention sélective. Les participants doivent détecter une barre blanche obliquant vers la droite.*

Les participants réalisaient 240 essais (8 blocs de 30 essais) en quatre jours. Ensuite, les participants pratiquaient pendant quatre jours avec les mêmes stimuli, mais les cibles et les distracteurs étaient inversés (deuxième session). Puis, les expérimentateurs changeaient les consignes et présentaient aux participants les mêmes cibles et distracteurs que la session 1 durant quatre jours. Pour les quatre derniers jours, les participants pratiquaient à nouveau les conditions de la session 2. Ainsi, Ho et Scialfa [24] ont montré que les participants jeunes et âgés s'amélioraient au même rythme tant au niveau de la vitesse de recherche (les temps de réponses des participants diminuent au cours des sessions) que du nombre de réponses correctes. Les participants jeunes et

âgés ont atteint le même niveau d'automaticité dans la recherche visuelle, ce qui suggère que le potentiel d'amélioration est équivalent entre les différents groupes d'âge. Toutefois, d'autres études suggèrent que les résultats dans les tâches de recherche dépendent de la nature de la tâche. En effet, si la tâche de recherche nécessite de garder en mémoire plusieurs items à rechercher, même pendant un bref délai, les aînés n'atteignent pas le même critère de performance que les jeunes [2].

Dans l'ensemble, les différentes études réalisées sur l'attention sélective avec des tâches de recherche visuelle ont montré que la pratique intensive [exemple in 24] permettait d'améliorer les performances de participants jeunes et âgés. Cependant, ces derniers ont besoin de plus de pratique pour atteindre le même niveau d'automaticité que les jeunes adultes [25]. De plus, l'amélioration des performances est souvent équivalente entre les aînés et les jeunes. La pratique intensive ne permet donc pas de modérer les effets de l'âge, puisque les différences de performances liées à l'âge demeurent même après la pratique.

L'attention soutenue

L'attention soutenue (ou concentration) concerne notre capacité à maintenir notre attention pendant une durée longue afin de traiter en profondeur une ou plusieurs informations. Les travaux sur le vieillissement ont montré que l'attention soutenue diminuait avec l'âge [revue détaillée in 2]. Cependant, la pratique permet d'améliorer l'attention soutenue des aînés. En effet, Parasuraman et Giambra [26] ont évalué la pratique de trois groupes de participants âgés de 19 à 27 ans, de 40 à 55 ans et de 70 à 80 ans dans une tâche de détection. Les participants voyaient un stimulus neutre qui était un carré de 20 × 20 millimètres à l'écran d'un ordinateur. Ce stimulus neutre pouvait être remplacé par un stimulus cible, un carré de 17 × 17 millimètres, et pour lequel les participants devaient appuyer sur un bouton de réponse (figure 14.3).

Stimulus Cible Stimulus Neutre

FIG. 14.3 — *Exemple de stimuli utilisés dans une tâche d'attention soutenue.*

Chaque participant réalisait 20 sessions comportant 3 blocs de 10 minutes. Le niveau de vigilance des participants était mesuré en enregistrant le pourcentage de détection correcte ainsi que le pourcentage de fausses alarmes (réponse erronée). Les données ont montré une diminution du pourcentage de bonnes réponses et une augmentation de fausses alarmes avec l'âge. En comparant les différents blocs entre eux, les auteurs ont pu tester l'effet de la pratique sur l'attention soutenue des participants âgés. Les données ont révélé que la baisse d'attention soutenue normalement observée était réduite par une pratique intensive chez les adultes jeunes et les adultes d'âge moyen mais pas chez les personnes âgées. La pratique répétitive d'une tâche a donc été insuffisante pour contrer l'effet du vieillissement normal sur l'attention soutenue.

L'alternance

L'alternance attentionnelle nous permet d'orienter notre attention sur différents objets ou sur plusieurs tâches à réaliser. Cette capacité à jongler entre plusieurs infor-

mations se dégrade avec le vieillissement normal (voir chapitre 3, p. 35). Les études testant l'effet de la pratique au cours du vieillissement sur l'alternance attentionnelle ont montré que les personnes âgées pouvaient compenser leur déficit initial. Par exemple, Kramer et al. [27] ont utilisé une tâche d'alternance dans laquelle ils présentaient une série de chiffres de longueur variable à l'écran d'un ordinateur. Les participants devaient indiquer soit si le nombre de chiffres était inférieur ou supérieur à 5, soit si la valeur représentée était inférieure ou supérieure à 5 (figure 14.4).

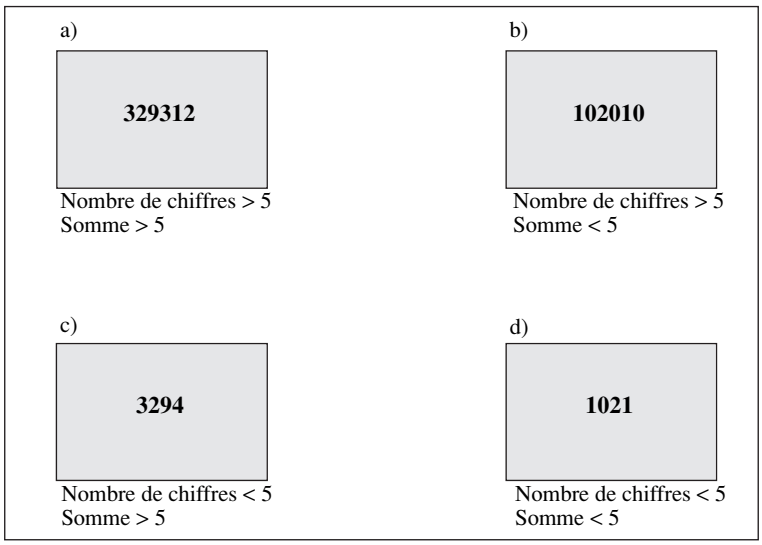

FIG. 14.4 — *Exemple de stimuli utilisés dans une tâche d'alternance.*

Les participants devaient réaliser 3 sessions. Bien que les participants âgés présentaient un ralentissement plus marqué que les jeunes dans les essais nécessitant d'alterner entre les tâches, la pratique permettait de compenser leur déficit initial. De plus, cet effet de compensation s'était maintenu deux mois après la dernière séance de pratique. Il est important de noter toutefois que même si la vitesse d'alternance entre deux tâches s'est améliorée dans cette étude, les aînés éprouvaient toujours plus de difficulté que les jeunes adultes à se préparer à répondre à l'une ou l'autre des deux tâches malgré la pratique.

14

L'attention divisée

L'attention partagée (ou attention divisée) permet d'allouer nos ressources attentionnelles à différentes tâches réalisées en même temps. Les recherches sur l'évolution avec l'âge de l'attention partagée ont montré une dégradation de celle-ci [revue in 2]. Les études qui ont examiné l'effet de la pratique sur les performances en attention divisée ont souvent utilisé une tâche dans laquelle les participants doivent répondre le plus vite possible à deux tâches en rapide succession, comme d'identifier une lettre à l'écran d'un ordinateur et dire si un son présenté dans des écouteurs est grave ou aigu. En réduisant le délai entre la présentation des deux tâches (de 1000 à 50 ms), on peut évaluer la capacité des participants à faire deux tâches en même temps. Les études auprès des personnes âgées avec ce type de tâche [28, 29] ont montré que les participants jeunes et âgés exécutent plus rapidement les tâches après la pratique intensive, mais que les participants âgés semblent profiter moins que les jeunes de la pratique.

Maquestiaux et al. [29] notent même une augmentation de la différence entre les jeunes et les aînés associée à l'exécution de la deuxième tâche [28]. Ces études suggèrent que même après la pratique intensive, les déficits des personnes âgées en attention divisée sont toujours importants.

EFFET DE L'ENTRAÎNEMENT COGNITIF SUR L'ATTENTION DES PERSONNES ÂGÉES

Les études d'entraînement cognitif se distinguent des études portant sur la pratique intensive par l'utilisation de stratégies visant à pousser les performances des participants au maximum et/ou par l'utilisation de feedbacks ou de consignes permettant aux participants d'ajuster leurs stratégies en fonction de leurs performances.

L'attention sélective

Baron et Mattila [30] ont été parmi les premiers à examiner l'effet de l'entraînement cognitif sur l'attention sélective des personnes âgées à l'aide d'une tâche de recherche combinant la recherche visuelle et mnémonique. L'originalité de cette étude est d'avoir utilisé une procédure de rétroaction individualisée sur la vitesse de réponse qui s'ajustait au fur et à mesure de l'amélioration des performances pendant le programme d'entraînement. Cette procédure a permis d'observer une amélioration plus importante chez les participants âgés que chez les jeunes adultes.

L'attention soutenue

L'effet de l'entraînement a aussi montré des résultats positifs dans le domaine de l'attention soutenue, notamment avec les tâches de préparation à répondre. L'attention préparatoire désigne notre capacité à se préparer à effectuer un traitement optimal juste avant l'exécution d'une tâche. L'impact négatif de l'âge sur cette fonction de l'attention a été observé à plusieurs reprises (voir chapitre 3, p. 34-35). Bherer et Belleville [31] ont étudié l'effet de l'entraînement cognitif sur l'attention partagée en fonction de l'âge à l'aide d'une tâche de préparation. Dans cette tâche, un signal préparatoire est présenté au sujet pour lui indiquer le début d'un essai. Après un délai variable, une cible apparaît et le participant doit répondre le plus rapidement possible en appuyant sur un bouton de réponse. Généralement, les participants ont de meilleures performances pour des délais préparatoires longs que pour les courts. Les auteurs ont donc cherché à savoir si l'entraînement sur des délais courts, c'est-à-dire en augmentant la probabilité d'apparition du signal cible après une courte durée, permettait d'obtenir de meilleures performances. Bherer et Belleville [31] ont observé que les participants jeunes et âgés pouvaient mieux moduler leur préparation après un entraînement. De plus, l'amélioration plus marquée chez les personnes âgées a permis de compenser les déficits liés au vieillissement normal.

L'attention partagée

L'entraînement cognitif semble aussi être un moyen efficace d'améliorer l'attention partagée des personnes âgées [revue complète in 32]. Par exemple, Bherer et al. [33] ont utilisé une double tâche dans laquelle les participants faisaient une discrimination sonore avec la main gauche (pour dire si un son présenté était aigu ou grave) et une discrimination visuelle avec la main droite (pour dire si la lettre présentée à l'écran était un « B » ou un « C »). Les participants recevaient une rétroaction individualisée en condition de double tâche sur leur réponse de manière à pouvoir ajuster la vitesse d'exécution des deux tâches en fonction des consignes. Les résultats ont montré que les

aînés et les jeunes arrivent à mieux partager leur attention entre les tâches après l'entraînement. De plus, ce bénéfice de l'entraînement était plus marqué chez les personnes âgées que chez les jeunes. Les auteurs ont aussi observé que l'entraînement permettait aux personnes âgées de mieux réussir de nouvelles tâches d'attention divisée même en l'absence d'entraînement spécifique (transfert intramodalité). Ces études d'entraînement en double tâche ont permis d'observer qu'un entraînement favorisant le développement de stratégies variées pour gérer l'exécution de tâches concurrentes, et incluant une rétroaction individuelle pour chaque participant et pour chacune des tâches, peut aider les personnes âgées à améliorer leurs habiletés de partage attentionnel au point de compenser leur déficit initial en attention divisée, par rapport aux jeunes adultes [34, 35, 36]. De plus, les bienfaits de l'entraînement sont transférables à des tâches non entraînées et aux tests cliniques évaluant l'attention divisée des personnes âgées [36, 37].

CONCLUSION

Les résultats des études qui ont examiné les effets de la pratique intensive ou d'un entraînement cognitif sur les différentes composantes de l'attention ont permis de montrer que les participants âgés pouvaient améliorer leurs performances dans certaines tâches évaluant l'attention, comme l'attention sélective, l'alternance, l'attention préparatoire et l'attention partagée. Cependant, ainsi que nous avons pu l'observer dans la section sur l'entraînement mnésique, les bénéfices dus à ces interventions ne permettent pas toujours de réduire les différences de performances entre personnes jeunes et âgées. La pratique intensive d'une tâche permet d'améliorer les performances attentionnelles des aînés et des jeunes, sans toutefois permettre de compenser les déficits associés à l'âge. Par contre, les programmes d'entraînement cognitif dans lequel les participants recevaient une rétroaction (*feedback*) individuelle ont montré des améliorations parfois plus marquées chez les aînés, de sorte que les déficits des aînés étaient compensés après l'entraînement. Une amélioration plus importante chez les âgés que chez les jeunes a été observée dans un programme d'entraînement de l'attention sélective, de l'attention préparatoire et de l'attention divisée. Permettre aux personnes âgées d'adapter leurs stratégies de réponses en temps réel semble donc être une piste intéressante pour leur permettre d'accroître l'efficacité de certaines fonctions attentionnelles.

14 CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

L'ensemble des recherches menées sur l'entraînement de la mémoire épisodique et de l'attention indique qu'il existe une plasticité cognitive dans le vieillissement normal, bien qu'on observe des diminutions de cette plasticité avec l'avancement en âge. Des données très récentes issues de travaux d'imagerie cérébrale fonctionnelle nous permettent de mieux comprendre l'origine de la réduction de la plasticité cognitive observée chez les personnes âgées. Par exemple, Jones et al. [38] après avoir fait une revue de la littérature centrée sur la méthode des lieux, et présenté les résultats des rares études réalisées en imagerie cérébrale pour examiner les corrélats neurofonctionnels des gains obtenus après un entraînement à cette méthode, suggèrent que la réduction de la plasticité cognitive liée à l'âge résulte à la fois d'une diminution des ressources de traitement et d'une difficulté à s'engager dans les opérations cognitives spécifiques à la tâche. Cette diminution des ressources de traitement serait liée à une réduction des activations frontales pendant l'utilisation du procédé mnémotechnique chez les personnes âgées.

Une réduction des activations dans les régions occipitopariétales et médiotemporales serait liée aux difficultés des sujets âgés d'une part à créer des images visuelles, et d'autre part à associer les items à mémoriser. Ces résultats sont particulièrement intéressants, dans la mesure où ils nous orientent vers de nouvelles perspectives d'interventions, qui cibleraient soit les ressources de traitement, soit des stratégies spécifiques à chaque type de tâche.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Craik FIM, Salthouse TA. *The Handbook of Aging and Cognition, vol. 2.* Erlbaum, Mahwah NJ, 1999.

[2] Lemaire P, Bherer L. *Psychologie du vieillissement : Une perspective cognitive*. De Boeck, Bruxelles, 2005.

[3] Bastin C, Van der Linden M. Memory for temporal context : effects of ageing, encoding instructions, and retrieval strategies. *Memory* 2005 ; *13* : 95-109.

[4] Hulicka IM, Grossman JL. Age group comparisons for the use of mediators in paired-associate learning. *J Gerontol* 1967 ; *22* : 46-51.

[5] Zarit SH, Cole KD, Guider RL. Memory training strategies and subjective complaints of memory in the aged. *Gerontologist* 1981 ; *21* : 158-64.

[6] Stigsdotter A, Bäckman L. Maintenance of gains following multifactorial and unifactorial memory training in late adulthood. *Educational Gerontology* 1993a ; *19* : 105-17.

[7] Derwinger A, Stigsdotter Neely A, Persson M, Hill RD, Bäckman L. Remembering numbers in old age : mnemonic training versus self-generated strategy training. *Aging, Neurospychology, and Cognition* 2003 ; *10* : 202-14.

[8] Van der Linden M, Juillerat AC, Delbeuck X. La prise en charge des troubles de mémoire dans la maladie d'Alzheimer. *In* Ergis AM, Gély-Nargeot MC, Van der Linden M (eds.), *Les troubles de mémoire dans la maladie d'Alzheimer.* Solal, Marseille, 2005.

[9] McCarthy DL. Investigation of a visual imagery mnemonic device for acquiring name-face associations. *J Exp Psychol Hum Learn Mem* 1980 ; *6* : 145-55.

[10] Coyette F, Van Der Kaa MA. La rééducation des troubles mnésiques post-traumatiques. *In* Bergego C, Azouvi P (eds.), *Neuropsychologie des traumatismes crâniens graves de l'adulte*. Société de neuropsychologie de langue française, 1995 : 85-112.

[11] Yesavage JA. Imagery pretraining and memory training in the elderly. *Gerontology* 1983 ; *29* : 271-5.

[12] Yesavage JA, Rose TL, Bower GH. Interactive imagery and affective judgments improve face-name learning in the elderly. *J Gerontol* 1983 ; *29* : 197-203.

[13] Verhaeghen P, Marcoen A. On the mechanisms of plasticity in young and older adults after instruction in the method of loci : Evidence for an amplification model. *Psychol Aging* 1996 ; *11* : 164-78.

[14] Verhaeghen P, Kliegl R. The effects of learning a new algorithm on asymptotic accuracy and execution speed in old age : A reanalysis. *Psychol Aging* 2000 ; *15* : 648-56.

[15] Hill RD, Bäckman L, Stigsdotter Neely A. *Cognitive Rehabilitation in Old Age*. Oxford University Press, New York, 2000.

[16] Hill RD, Allen C, Gregory K. Self-generated mnemonics for enhancing free recall performance in normal aging. *Exp Aging Res* 1990 ; *16* : 141-5.

[17] Jenkins JJ. Four points to remember : A tetrahedral model of memory experiments. *In* Cermak JC, Craik FIM (eds.), *Levels of processing in human memory*. Erlbaum, Hillsdale NJ, 1979 : 429-46.

[18] Stigsdotter Neely A. Multifactorial memory training in normal aging : in search of memory improvement beyond the ordinary. *In* Hill RD, Bäckman L, Stigsdotter Neely A (eds.), *Cognitive Rehabilitation in Old Age*. Oxford University Press, New York, 2000 : 63-80.

[19] Yesavage JA, Rose TL. Concentration and mnemonic training in elderly subjects with memory complaints : A study of combined therapy and order effects. *Psychiatry Res* 1983 ; *9* : 157-67.

[20] Stigsdotter A, Bäckman L. Long-term maintenance of gains from memory training in older adults : two 3 1/2-year follow-up studies. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1993b ; *485* : 233-7.

[21] Stigsdotter A, Bäckman L. Multifactorial memory trainingwith older adults : How to foster maintenance of improved performance. *Gerontology* 1989 ; *35 (5-6)* : 260-7.

[22] Stigsdotter A, Bäckman L. Effects of multifactorial memory training in old age : generalizability across tasks and individuals *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1995 ; *503* : 134-40.

[23] Belleville S, Gilbert B, Fontaine F et al. Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy older adults : Evidence from a cognitive intervention program. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006 ; *22* : 486-99.

[24] Ho G, Scialfa CT. Age, Skill Transfer, and Conjunction Search. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002 ; *57* : 277-87.

[25] Jenkins L, Hoyer WJ. Instance-based automaticity and aging : Acquisition, reacquisition, and long-term retention. *Psychol Aging* 2000 ; *15* : 551-65.

[26] Parasuraman R, Giambra L. Skill development in vigilance effects of event rate and age. *Psychol Aging* 1991 ; *6* : 155-69.

[27] Kramer AF, Hahn S, Cohen N et al. Aging, fitness, and neurocognitive function. *Nature* 1999 ; *400* : 418-9.

[28] Göthe K, Oberauer K, Kliegl R. Age Differences in Dual-Task Performance After Practice. *Psychol Aging* 2007 ; *22 (3)* : 596-606.

[29] Maquestiaux F, Hartley AA, Bertsch J. Can Practice Overcome Age-Related Differences in The Psychological Refractory Period Effect. *Psychol* 2004 ; *19 (4)*, 649-67.

[30] Baron A, Mattila WR. Response slowing of older adults : Effects of time-limit contingencies on single and dual-task performances. *Psychol* 1989 ; *4 (1)* : 66-72.

[31] Bherer L, Belleville S. The effect of training on preparatory attention in older adults : evidence for the role of uncertainty in age-related preparatory deficits. *Aging, Neurospychology, and Cognition* 2004 ; *11* : 37-50.

[32] Li SC, Lindenberger U. Co-constructed functionality instead of functional normality, *Behav Brain Sci* 2002, 25.

[33] Bherer L, Kramer AF, Peterson MS et al. Cognitive plasticity and aging : The effect of laboratory-based dual-task training on attentional control. Tenth Cognitive Aging Conference, Atlanta, 2004.

[34] Bherer L, Kramer AF, Peterson MS et al. Training effects on dual-task performance : Are there age-related differences in plasticity of attentional control ? *Psychol Aging* 2005 ; *20 (4)* : 695-709.

[35] Bherer L, Kramer AF, Peterson MS et al. Testing the Limits of Cognitive Plasticity in Older Adults : Application to Attentional Control. *Acta Psychologica* 2006 ; *123* : 261-78.

[36] Bherer L, Kramer AF, Peterson MS et al. Transfer Effects in Task-set Cost and Dual-task Cost after Dual-task Training in Older and Younger Adults : Further

Evidence for Cognitive Plasticity in Attentional Control in late Adulthood. *Exp Aging Res* 2007.

[37] Lyrette J, Bherer L. Transfer effects of dual-task training in older adults. 68th Annual Convention of the Canadian Psyschological Association, 2007, June 7-9, Ottawa, Canada.

[38] Jones S, Nyberg L, Sandblom J et al. Cognitive and neural plasticity in aging : General and task-specific limitations. *Neurosc and Biobeha Rev* 2006 ; *30* : 864-71.

INDEX

A

Aβ, 20, 24, 106, 191, 198
Accident
– ischémique, 138-139
– vasculaire cérébral (AVC), 138, 148
Acétylcholine, 192
Acétylcholinestérase, 192
– inhibiteur de, 193, 196
Administrateur central, 176
Agenda, 206
Agnosie, 115
Agrammatisme, 131
Agressivité, 128
Akinésie, 154, 161
Alerte, 111, 162
Alpha-synucléine, 23
Alternance, 38, 229
Amorçage
– conceptuel, 109
– perceptif, 109
– sémantique, 90
Amyloïde, 17
Amyloïdogénèse, 198
Anévrisme, 145
Anosognosie, 111, 116, 206
Antipsychotique, 196
Apathie, 128, 162, 164
Aphasie progressive primaire non fluente, 124
Apoptose, 200
Apprentissage, 211, 221
Apraxie, 115
Attention, 30
– divisée, 30, 35, 112, 177-178, 226, 230
– partagée, 30, 35-38, 230-231
– préparatoire, 35
– sélective, 30, 34, 37, 91, 112, 162, 228, 231
– soutenue, 34-35, 38, 112, 229, 231
– spatiale, 32-33

B

Boucle phonologique, 48, 176
Bradypsychie, 138
Buffer épisodique, 48

C

Calepin visuo-spatial, 48, 176
Cognition sociale, 127
Conscience
– autonoétique, 52
– noétique, 52
Contrôle, 58, 113
– attentionnel, 37, 39
– cognitif, 46
Corps de Lewy, 22-23, 154, 158, 163, 193
– cortical, 159
– mésencéphalique, 24
– type cortical, 24
Cortex
– associatif, 18
– préfrontal, 38, 46, 60

D

Déficit
– d'attention soutenue, 34
– d'inhibition, 84, 92, 95, 97
– de transmission de l'activation, 84, 97
– sensoriel, 97
Dégénérescence
– corticobasale, 124, 154, 164
– lobaire frontotemporale, 124
– neurofibrillaire, 164, 170, 191, 200
Démence, 5, 154, 163-165, 190, 196
– à corps de Lewy, 22-23, 154, 158, 163, 193
– frontotemporale, 124, 163, 193, 200
– mixte, 144, 147
– sémantique, 124, 129
– vasculaire, 6, 144, 146
Dérégulation dopaminergique, 162
Disease modifiers, 196

E

Encodage, 46, 51, 53, 55, 173, 175, 212, 220
Entraînement, 220-221
– de l'attention, 226
– multifactoriel, 225
Excitotoxicité, 191, 200

F

Fausse reconnaissance, 47
Faux souvenir, 57
Flexibilité mentale, 85, 113, 126
Fluctuation, 156
Fluence verbale, 84-85
Fonction exécutive, 46, 54, 107, 113, 118, 126, 145, 147-148, 154, 161-162, 165, 172, 176

G

Ganglion de la base, 154
Gestualité (trouble de la), 165
Glutamate, 194
Grain argyrophile, 22

H

Hallucination, 154, 162
Hémorragie
– cérébrale, 138, 140
– méningée, 138, 141
– multiple, 146
Hippocampe, 13, 18, 175

I

Idée délirante, 154
Imagerie
– cérébrale, 38
– mentale, 208, 220-221
– visuelle, 225
Immunothérapie, 199
Infarctus cérébral, 139
Inflammation, 191, 200
Inhibition, 33, 37-38, 46, 49, 54, 91, 95, 99, 113, 126, 177
Instabilité posturale, 154

L

Langage, 114, 126, 130
Lésion
– microscopique, 12
– neurofibrillaire, 13, 17, 24
Locus cœruleus, 13, 23

M

Maladie
– , voir *Corps de Lewy*
– d'Alzheimer, 5, 74, 106, 124, 147, 154, 170-171, 174-176, 180-181, 193, 197, 204
– de Parkinson, 22, 161, 163, 193
MCI, voir « *Trouble cognitif léger* »
Mémoire, 161
– à court terme, 106
– à long terme, 107
– autobiographique, 110
– de source, 47
– de travail, 33-34, 46, 48, 69, 89, 93-96, 162, 176, 178
– déclarative, 47
– épisodique, 46, 50, 107, 118, 145, 147-148, 172-173, 180
– explicite, 109
– implicite, 46, 50, 95, 108
– non déclarative, 46, 49
– procédurale, 46, 49, 110
– prospective, 47
– rétrospective, 47
– sémantique, 46, 48, 129, 131, 172, 179
– trouble, 162
Métamémoire, 58, 110
Méthode des lieux, 224, 226
Mort neuronale, 138, 191
Mouvement oculaire, 89, 94

N

Neurite
– de Lewy, 23-24
Neuroprotection, 196-197
Noyau
– basal de Meynert, 13, 23
– caudé, 25
– dorsal du vague, 23
– pédonculo-pontin, 23

P

Paradigme
– d'alternance, 35
– d'amorçage de répétition, 50
– d'amorçage sémantique, 48
– de l'effet production, 51
– de la charge mentale, 49
– R/K, 52, 57
Paralysie supranucléaire progressive, 124, 154, 163, 200
Partage attentionnel, 37
Perte neuronale, 13, 164
Phosphorylation, 19
Physiostigmine, 193
Planification, 113, 126

Plaque
– amyloïde, 14
– sénile, 15, 170, 198
Potentialisation à long terme, 195
Processus
– attentionnel, 30, 38-39, 111, 220
– *bottom-up*, 40
– contrôlé et automatique, 53
– d'activation, 90
– d'inhibition, 90
– de contrôle, 57
– métamnésique, 58
– *top-down*, 40
– – explicite, 32
– – implicite, 32
Production
– écrite, 86, 88
– langagière, 81
– orale, 83, 87-88
Progranuline, 124
Protéine Tau, 14, 18, 106, 124, 164-165, 191, 197, 200
Prothèse, 211-212
Putamen, 13

R

Raisonnement, 66
– déductif, 69
– inductif, 72
Ralentissement, 96, 148, 161, 164
Raphe dorsal, 23
Rappel, 52
– différé, 175
– immédiat, 176
– indicé, 50, 173
Reality Orientation Therapy, 204
Récepteur
– muscarinique, 192
– nicotinique, 192, 198
– NMDA, 194
Recherche visuelle, 31, 37, 229
Reconnaissance, 47, 52, 174-176
– des mots, 89, 92
– des visages, 180
Récupération, 51, 173, 220
Reminiscence Therapy, 204
Réserve cognitive, 117
Résolution de problèmes, 66, 72, 74
Ressource
– attentionnelle, 35, 46, 230
– cognitive, 48, 72
– mentale, 30
Revalidation cognitive, 204, 208

S

Sélection, 68
Shifting, 54
Similarité lexicale, 91
Statine, 198
Stimulation cognitive, 38-39, 204
Stockage, 46, 48
Stratégie, 67, 72, 75, 89
– d'encodage, 55
– d'exécution, 73
– de récupération, 56, 68
– de sélection, 73
– mnémotechnique, 208, 220, 225
– mnésique, 55
Stress oxydant, 16, 191, 200
Striatum, 23, 25, 161
Substance noire, 13, 23, 161
Syndrome parkinsonien, 154, 157, 164
Synucléinopathie, 23, 154
Système
– cholinergique, 192
– glutamatergique, 192
– sérotoninergique, 127

T

Tâche
– d'alternance, 35, 40, 230
– d'amorçage sémantique, 179
– d'attention divisée, 39-40
– d'attention partagée, 36
– d'attention préparatoire, 40
– d'attention sélective, 39-40
– d'inhibition, 40
– de Brown-Peterson, 177
– de décision lexicale, 92, 97, 179
– de fluence catégorielle, 179
– de rappel, 226
– de vigilance, 40
Tauopathie, 163, 165
Thalamus, 25
Théorie de l'esprit, 127
Thérapie génique, 201
Thrombose veineuse, 141
Traitement
– langagier, 81, 89
– lexical, 90
– supralexical, 93
– symptomatique, 191-192
Tremblement, 154
Trouble
– cognitif
– – léger ou *mild cognitive impairment* (MCI), 170-171, 196, 208, 227
– – vasculaire, 145, 149
– thymique, 162
Trouble du comportement, 124-125

V

Vieillissement
– attentionnel, 30-31, 38, 40
– cérébral, 12, 190
Vigilance, 155, 162
Vitesse
– de détection, 31
– de traitement, 46, 91

W

Wisconsin Card Sorting Test, 54, 57