

Caractérisation des atteintes de la mémoire de travail associées aux fonctions exécutives dans le trouble cognitif léger

Characterization of impairments of working memory associated with the executive functions in mild cognitive impairment

Marie Caillaud^{1,2},
Samantha Maltezos^{1,2},
Sylvie Belleville^{1,2}

¹ Centre de Recherche
Institut universitaire de gériatrie
de Montréal, 4565, Queen-Mary,
Montréal, Québec, Canada H3W 1W5

² Département de psychologie,
Université de Montréal, Qc, Canada
<sylvie.belleville@umontreal.ca>

Pour citer cet article : Caillaud M, Maltezos S, Belleville S. Caractérisation des atteintes de la mémoire de travail associées aux fonctions exécutives dans le trouble cognitif léger. *Rev Neuropsychol* 2019 ; 11 (2) : 100-7 doi:10.1684/nrp.2019.0505

Résumé

Une importante proportion des personnes avec un trouble cognitif léger (TCL) vont recevoir un diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) dans les années qui suivent. Pour cette raison, le TCL est considéré comme une des premières phases cliniques de la MA. Les atteintes cognitives observées chez les personnes avec un TCL ne se résument pas à la mémoire épisodique, typiquement rapportées dans la MA, mais peuvent également se traduire par des déficits de mémoire de travail, d'attention ou encore du fonctionnement exécutif. Ces déficits pourraient accentuer l'impact de la maladie sur l'autonomie fonctionnelle et surtout, ils peuvent être le signe d'une progression vers la MA. Dans ce travail de synthèse, nous nous proposons de faire état des connaissances acquises au sein du TCL, concernant l'importance de l'étude de ces troubles en tant que marqueurs précoces de l'évolution vers la MA, mais également en tant que piste d'intervention cognitive possible dans cette population.

Mots clés : trouble cognitif léger • maladie d'Alzheimer • mémoire de travail • attention • fonctions exécutives

Abstract

A large proportion of individuals diagnosed with mild cognitive impairment (MCI) will be diagnosed with Alzheimer's disease (AD) in the years to follow. For this reason, MCI is considered as one of the earliest clinical phases of AD. Cognitive deficits that are present in individuals with MCI are not limited to episodic memory impairment, which has been largely described in the AD literature, but can also result in deficits in working memory, attention, or executive functioning. These deficits could increase the impact of the disease on functional autonomy and, above all, they can be a sign of progression towards AD. In this review, we report knowledge acquired within MCI research concerning the importance of studying these disorders as early markers of evolution towards AD, but also in order to evaluate possible cognitive interventions within this population.

Key words: mild cognitive impairment • Alzheimer's disease • working memory • attention • executive functions

Correspondance :
S. Belleville

■ Introduction

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) est susceptible d'être posé lorsqu'un individu présente une déficience cognitive dont la sévérité est suffisamment importante pour causer une interférence avec le travail ou les activités usuelles [1]. Cependant, certains signes cliniques peuvent orienter vers un diagnostic plus précoce, et ce, bien avant le stade démentiel de la maladie. En effet, il existe un consensus croissant selon lequel la MA serait précédée d'une longue phase de déclin cognitif progressif résultant de l'accumulation de marqueurs pathologiques de la MA dans le cerveau [2]. Ce continuum, allant de l'absence de symptôme, à la plainte subjective, jusqu'au trouble cognitif léger (TCL), représente le prodrome de la MA. Dans leur ensemble, les critères actuels (NIA-AA ; DSM-5) définissent le TCL comme la présence d'une plainte cognitive confirmée par un proche, une atteinte objectivée compte tenu de l'âge et de l'éducation, une indépendance fonctionnelle générale préservée, et une absence de démence ou d'impact significatif sur les activités de la vie quotidienne [3, 4]. Ce stade du prodrome étant le plus proche de la conversion vers une MA, caractériser et évaluer les déficits qui s'y rattachent semble primordial afin d'être en mesure de prédire une éventuelle progression vers la démence et en fonction, de proposer une prise en charge adaptée à ces individus.

La MA est généralement considérée comme touchant au premier plan la mémoire épisodique, à savoir le souvenir des événements personnels encodés dans un contexte spatio-temporel précis. Cette atteinte s'expliquerait par le dysfonctionnement hippocampique prépondérant dans les premiers stades de la pathologie [5, 6]. Bien qu'altérée de façon précoce dans la MA, la mémoire épisodique n'est pas la seule composante atteinte. En effet, plusieurs études rapportent également des déficits de la mémoire de travail, de l'attention et des fonctions exécutives dans la MA [7-9]. L'objectif de ce travail de synthèse est de faire état des connaissances concernant ce type de troubles cognitifs dans le TCL. Afin de rendre compte des modifications cérébrales susceptibles d'indiquer un glissement vers la démence, des évaluations neuropsychologiques des fonctions cognitives peuvent se révéler utiles. La mémoire de travail étant impliquée dans un vaste panel de capacités cognitives, telles le traitement et maintien des informations utilisées pour la compréhension du langage, le calcul, le raisonnement et certaines formes d'apprentissage nouveau [10, 11], il paraît important de caractériser son atteinte et de déterminer dans quelle mesure elle peut être considérée comme un marqueur d'évolution de la MA. Nous souhaitons également décrire comment la présence de certaines comorbidités, en particulier la dépression et le fardeau vasculaire, pourraient amplifier ces déficits. Enfin, nous décrirons des modes d'intervention qui peuvent réduire l'impact de ces troubles et identifierons les mécanismes cérébraux qui y sont associés.

■ Mémoire de travail et fonctions exécutives dans le TCL

Les troubles de la mémoire épisodique sont très largement décrits dans la MA et souvent considérés comme le symptôme cognitif central de cette pathologie [5]. Néanmoins, d'autres déficits tels des troubles attentionnels ou de mémoire de travail, d'apprentissage, du fonctionnement exécutif, de la vitesse de traitement ou encore langagiers (sémantique) sont également présents, et ce, même aux stades prodromiques de la MA [10, 11]. De cette constatation, plusieurs études en ont déduit 3 sous-catégories au sein du TCL [12-14] : le TCL amnésique (TCL-a), le sous-type le plus répandu avec comme symptôme central un déficit de mémoire épisodique ; le TCL amnésique + (TCL-a+), avec un déficit de mémoire épisodique mais aussi d'autres atteintes cognitives ; et enfin le TCL non amnésique (TCL-na) avec des symptômes cognitifs qui ne concernent pas principalement la mémoire épisodique.

Il a été souligné qu'au-delà de cette sous-catégorisation, le TCL serait associé à un pattern de déficits de la mémoire de travail, de l'attention et des fonctions exécutives [11], et ce, quel que soit le sous-type. La mémoire de travail est un système qui sous-tend diverses fonctions cognitives. Elle est conceptualisée comme contrôleur exécutif, permettant des prises de décision complexes, et comme contrôleur attentionnel [15]. Ce dernier repose sur un ensemble de composantes qui interagissent les unes avec les autres, à savoir, le partage de l'attention, l'inhibition et la manipulation d'informations [16]. Il s'agit donc d'un processus attentionnel complexe qui varie d'ailleurs avec le vieillissement normal [14]. Notamment, on constate que chez des sujets âgés sains, le nombre d'informations pouvant être maintenu et manipulé en mémoire de travail diminue avec l'âge suggérant une altération de la charge possible en mémoire de travail, une plainte fréquemment rapportée chez cette population [14, 17]. Les personnes avec TCL se plaignent elles aussi de leur attention en plus de leur mémoire [18]. À travers une étude sur 68 TCL comparés à 81 âgés sains, Clément *et al.* [18] ont examiné les domaines sur lesquels portaient leurs plaintes subjectives. Ils ont rapporté que les TCL se plaignaient de difficultés à réaliser des tâches en situation de contrainte attentionnelle, par exemple dans des environnements bruyants ou quand ils étaient fatigués ou stressés. Il convient de noter que la mémoire de travail recrutant un réseau frontopariétal similaire à celui recruté par l'attention [19], il n'est pas surprenant de constater que ces plaintes puissent être concomitantes.

Différentes études ont objectivé ce type de plaintes. Notamment, une recherche [10] a examiné le fonctionnement cognitif global dans un échantillon de 60 TCL-a, 32 sujets avec une plainte subjective de mémoire, 14 patients MA à un stade débutant et 25 sujets âgés contrôles. À travers une batterie exhaustive de tâches cognitives (CANTAB pour *Cambridge Automated Neuro-*

psychological Assessment Battery), les auteurs ont montré que le groupe de TCL et celui comprenant des personnes avec une plainte subjective présentaient des déficits dans le traitement attentionnel et la mémoire de travail. Une autre étude [20] évaluant cette fois-ci davantage l'aspect exécutif chez 124 TCL a souligné que sur les trois dimensions majeures atteintes dans le TCL, à savoir la planification/résolution de problème, la mémoire de travail et le jugement, les deux premières étaient atteintes chez l'ensemble des TCL, et ce, quel que soit le sous-type. De plus, ils ont examiné le type d'atteinte exécutive selon que les personnes appartenaient au sous-groupe TCL-a *versus* TCL-na, et TCL avec atteinte d'un seul domaine cognitif *versus* ceux avec plusieurs domaines cognitifs atteints. L'appartenance à ces sous-groupes était établie sur la base de tests cliniques indépendants des mesures exécutives expérimentales. Le groupe TCL-a était celui qui présentait le moins d'atteinte de ces dimensions, tandis que les TCL multi-domaines présentaient davantage d'atteintes que les TCL avec un seul domaine atteint. À première vue, ce résultat peut paraître banal puisqu'il confirme la classification clinique des participants. Néanmoins, il reste intéressant vu que les mesures exécutives examinées se voulaient plus sensibles que les tests cliniques usuels. Il semble indiquer que même quand on utilise des mesures exécutives fines, le sous-groupe des TCL-a est relativement intact à ce niveau et se distingue donc soit sur le plan de la sévérité soit sur le plan du phénotype du sous-groupe TCL-a+ ou TCL-na. Comme nous le verrons plus loin, la présence d'atteintes exécutives chez les TCL, incluant les TCL-a, pourrait aussi être déterminée par l'existence ou non de comorbidités chez ces derniers. Par ailleurs, une atteinte cognitive dans plusieurs domaines, dont le fonctionnement exécutif, augmente la vulnérabilité de la population TCL. Les TCL multi-domaines sont en effet plus à risque d'évoluer vers la MA que les TCL-a, ce qui justifie l'importance d'étudier, non seulement les déficits mnésiques, mais aussi la mémoire de travail et l'attention chez ces individus.

Enfin, une étude longitudinale a suivi 52 TCL-a, 29 TCL-na et 25 sujets sains sur une période de 20 mois afin de caractériser la progression du déclin cognitif au niveau de la mémoire visuelle et verbale, le traitement attentionnel, le fonctionnement exécutif, la mémoire de travail et le langage sémantique [11]. Les auteurs ont souligné que les deux groupes TCL démontrent un déclin en attention soutenue et un déclin en attention divisée en particulier pour le groupe TCL-a, d'où l'importance d'identifier des déficits cognitifs non reliés à la mémoire.

En résumé, plusieurs études indiquent la présence d'une atteinte de la mémoire de travail chez les TCL. L'ensemble de ces déficits n'étant pas systématiquement mis en évidence chez les différents sous-types de TCL, il est important d'évaluer si cette atteinte favorise ou non l'évolution de ces personnes vers la démence. Dans la prochaine section, nous nous sommes ainsi intéressés aux recherches évaluant le potentiel de ces déficits à prédire la transition du TCL à la MA, à savoir des marqueurs de progression vers la démence,

■ Marqueurs de progression de la MA

Plusieurs méta-analyses réalisées sur des études analysant le passage du stade TCL à la démence indiquent qu'une certaine proportion de personnes avec TCL ne progresseront pas vers la MA [13, 21, 22]. De plus, les personnes avec TCL qui vont bel et bien progresser vers une démence peuvent être à différentes phases du prodrome et leur progression pourrait être plus ou moins rapide. Il est particulièrement difficile pour les cliniciens et les chercheurs de prédire la conversion vers la MA pour les sujets présentant un TCL [1] et de déterminer si cette conversion est imminente. Le suivi longitudinal des personnes présentant un TCL permet de distinguer les TCL stables, ceux qui demeurent stables cognitivement voire même reviennent à un état cognitif normal, des TCL qui déclinent/progressent, c'est-à-dire ceux qui progressent vers la démence ou du moins montrent un déclin significatif. Il a longtemps été suggéré que le TCL-a avait le taux de conversion vers la MA le plus élevé, compte tenu des déficits de mémoire épisodique prégnants dans la MA [12]. Cependant, des découvertes récentes suggèrent que la présence d'altérations précoces de la mémoire de travail, de l'attention, ou encore des fonctions exécutives chez les TCL augmenterait le risque de progression du TCL vers la MA [11, 20, 23].

Plusieurs études se sont employées à étudier ces dimensions de la cognition au sein du TCL afin d'établir plus précisément les facteurs pouvant différencier les TCL qui resteront stables de ceux qui déclineront. Ces deux sous-catégories ont notamment été comparées lors d'études évaluant les trois composantes du contrôle attentionnel [24, 25]. Belleville *et al.* [24] ont recruté 28 TCL, 19 MA et 29 âgés sains et les ont d'abord caractérisés sur le plan de leur mémoire de travail. Puis, les participants ont été suivis annuellement ce qui a permis de distinguer les TCL qui allaient montrer un déclin ultérieur lors du suivi annuel des TCL stables. Ces auteurs ont pu ainsi comparer les performances initiales des participants selon qu'ils avaient ultérieurement décliné ou non. Ils ont montré que lors de situations de partage de l'attention (procédure de Brown-Peterson) et de manipulation cognitive (empan alphabétique), les TCL qui allaient décliner par la suite étaient davantage déficitaires que les TCL qui resteraient stables. Le même type de constatation a été effectué dans une autre étude concernant cette fois-ci l'inhibition (test de Hayling) chez 18 TCL comparés à 16 adultes âgés sains [25]. Les TCL qui montreraient un déclin clinique deux ans plus tard présentaient initialement des déficits d'inhibition contrairement aux TCL qui allaient rester stables. De façon similaire, une étude proposant une tâche complexe d'empan (empan de lecture et empan mathématique, avec manipulation de l'intervalle de rétention) chez 20 TCL et 20 MA comparés à 20 sujets sains, a montré que les TCL qui allaient décliner entre une à deux années plus tard étaient davantage affectés par un long délai que les TCL qui resteraient stables, et présentaient donc une sensibilité à l'oubli [9]. Rainville *et al.* [26]

ont étudié le raisonnement complexe chez 81 TCL comparés à 42 sujets sains. À travers l'évaluation des fonctions exécutives (tâche de la Tour de Londres), ils ont constaté qu'il n'y avait pas de différence entre les groupes cliniques pour le score de réussite et la vitesse de réalisation. En revanche, les TCL qui montraient un déclin clinique un an plus tard, avaient davantage de difficultés avec les incitatifs négatifs (*i.e.* un premier déplacement attractif mais qui en fait nuit à la performance) et faisaient davantage de bris de règles.

En résumé, les TCL qui vont connaître un déclin ultérieur ou qui vont progresser vers une démence ont des performances inférieures aux TCL stables sur un ensemble de tâches de contrôle attentionnel en mémoire de travail. Ces tâches peuvent donc servir à identifier les TCL présentant un risque supérieur de décliner ultérieurement.

Plusieurs études prospectives ont analysé la contribution relative des tests de mémoire de travail pour prédire le déclin clinique ultérieur des TCL. Dans une étude pronostique, Belleville *et al.* [28] ont suivi 122 personnes avec un TCL, afin d'établir dans quelle mesure différents tests cognitifs incluant la mémoire de travail et les fonctions exécutives contribuent à prédire le déclin *versus* la stabilité des fonctions cognitives chez une personne avec TCL dans les années qui suivent (suivi moyen = 42 mois). Le modèle a identifié un modèle prédictif significatif, indiquant qu'en combinant mémoire épisodique (rappel libre de mots et mémoire de texte), perception (dénomination d'objets, décision objet/non-objet, jugement d'orientation de lignes) et mémoire de travail (empan alphabétique), il est possible de classer correctement 87,8 % des participants. La précision prédictive (sensibilité de 88,9 % et spécificité de 86,2 %) de ce modèle permet de confirmer qu'une batterie cognitive peut être optimisée en combinant des mesures évaluant la mémoire et d'autres fonctions cognitives, particulièrement les connaissances sémantiques, la perception et la mémoire de travail.

Cloutier *et al.* [27] ont quant à eux évalué la trajectoire des changements cognitifs chez 151 participants à travers une étude longitudinale couvrant les années précédant le diagnostic de démence (24-72 mois ; moyenne de suivi de 30,77 mois chez les progresseurs). La trajectoire était modélisée selon que les TCL progressaient vers une MA (47 sujets) ou restaient stables (74 sujets). Les analyses ont montré que chez les sujets qui allaient décliner vers la MA, les capacités en mémoire de travail, rappel différé de mots, et mémoire spatiale étaient modélisées par une fonction quadratique *c'est-à-dire* qu'elles étaient initialement atteintes, restaient stables pendant quelques années, puis montraient une accentuation importante et rapide de leur déclin juste avant le diagnostic de démence. Par ailleurs, le rappel immédiat de mots, les fonctions exécutives et les habiletés visuospatiales étaient initialement intactes mais déclinaient de manière linéaire et graduelle. L'étude montre donc qu'une atteinte initiale et un déclin rapide de la mémoire de travail pourraient indiquer une progression imminente du TCL vers la démence. Cela

confirme qu'au plan clinique, la présence d'une atteinte de la mémoire de travail signale un mauvais pronostic, particulièrement si on observe une augmentation de sa sévérité [27, 29].

Cette hypothèse est appuyée par une revue et méta-analyse des prédicteurs de progression chez les personnes avec TCL. Belleville *et al.* [30] ont reporté les résultats de 28 études évaluant les marqueurs de progression du TCL à la démence. À travers le suivi de 2365 TCL sur 31 mois en moyenne et un total de 61 tests cognitifs, ils ont fait état de la capacité à prédire la démence pour diverses dimensions de la cognition. La synthèse de cet article permet de souligner que ce sont les mesures de mémoire verbale qui ont la plus grande valeur prédictive (spécificité et sensibilité) ce qui n'est pas étonnant. Les tests de langage (fluences et connaissances sémantiques) sont aussi d'excellents prédicteurs. Les mesures exécutives et les mesures de mémoire de travail sont relativement peu sensibles mais montrent une excellente spécificité, *c'est-à-dire* que les personnes qui vont rester stables ne sont généralement pas atteintes sur les tests de mémoire de travail. Cette information est importante car un test très sensible est susceptible d'identifier faussement comme progresseur des personnes qui ne vont pas évoluer vers une démence. Les mesures neuropsychologiques varient sur le plan de leur sensibilité et de leur spécificité. En combinant des mesures sensibles et d'autres qui sont spécifiques, le clinicien est plus à même de réaliser un meilleur pronostic. Bien que la mémoire de travail soit atteinte dans le TCL quand on examine les performances de groupe, les études prospectives qui examinent leur capacité à prédire la progression vers la démence suggèrent qu'elles sont plus spécifiques qu'elles ne sont sensibles et qu'elles pourraient donc être utiles lorsque mises en combinaison avec des tâches qui sont plus sensibles que spécifiques. Certaines études suggèrent également que l'atteinte de la mémoire de travail dans le TCL pourrait être variable au travers des individus et que cette variabilité pourrait être associée à des différences de comorbidité comme nous le verrons dans la prochaine section.

■ Comorbidités : dépression et fardeau vasculaire

Les déficits cognitifs au sein du TCL peuvent être influencés par d'autres conditions fréquemment rencontrées au cours du vieillissement. En effet, la population âgée est caractérisée par la présence de comorbidités, et celles-ci peuvent agir en augmentant ou en modulant la symptomatologie cognitive dans le prodrome de la MA [31]. La dépression [32, 33] et le fardeau vasculaire [34, 35], en particulier, sont fréquents chez les adultes âgés et sont associés à des déficits exécutifs. Il convient alors de s'interroger sur la possibilité que ces dimensions puissent ainsi exacerber des troubles exécutifs ou de mémoire de travail déjà présents.

Hudon *et al.* [32] ont examiné les effets de symptômes de dépression sur les fonctions exécutives (inhibition) et la mémoire verbale épisodique en comparant 28 TCL-a, 18 TCL-a/D+ (D+ pour dépression) et 33 sujets âgés sains. Les résultats ont souligné que les TCL-a/D+ sont plus atteints au niveau de l'inhibition, ils font davantage d'erreurs et ont un temps de réaction plus important que les deux autres groupes. Les TCL-a et TCL-a/D+ ont également de plus faibles performances que les sujets contrôles en mémoire verbale épisodique (rappel immédiat et différé), mais les différences entre les deux groupes TCL sont très subtiles. Une autre étude [33] réalisée chez 161 TCL divisés en TCL-D- (D- pour non dépressif) et TCL/D+ a souligné un effet de la dépression sur les processus cognitifs. Notamment, les processus exécutifs et attentionnels se trouvaient davantage altérés chez les TCL-D+. Les symptômes dépressifs semblent donc avoir un effet sur la sphère exécutive dans le TCL.

En ce qui concerne le fardeau vasculaire, Villeneuve *et al.* [34] ont évalué son impact sur la cognition dans le TCL en mettant en relation les indices de risques vasculaires ainsi que les maladies vasculaires, mesurés par une échelle auto-rapportée, avec des scores composites mesurant le fonctionnement exécutif, la vitesse de traitement, la mémoire épisodique ou le fonctionnement cognitif général chez 145 participants (68 TCL-a ou TCL-a+, comparés à 77 sujets contrôles appariés). Il a été souligné que la présence d'une combinaison de plusieurs risques et maladies vasculaires augmentait de manière notable le déficit exécutif (tâches de Stroop Victoria et de Brown-Peterson). Une autre étude a évalué le lien entre la cognition et les hyper-intensités de la substance blanche, une anomalie observée à la résonance magnétique et qui est associée aux facteurs de risque vasculaire, ainsi que l'atrophie hippocampique, dans une cohorte de 77 participants (49 TCL et 28 sujets sains contrôles) [35]. Les chercheurs ont opposé l'effet de l'atrophie hippocampique et des hyper-intensités de la matière blanche sur le processus de mémoire associative d'une part, également appelé capacité de « *binding* », et à la sensibilité à l'interférence d'autre part. Pour cela, ils ont employé le paradigme AB/AC. En premier lieu (portion AB), le participant dispose de trois essais pour apprendre une liste de paires de mots (par exemple la paire bouteille-rayon). La capacité à apprendre les paires était utilisée comme mesure de la mémoire associative. Cet apprentissage était suivi par l'apprentissage d'une seconde liste où chaque paire était composée du premier mot (A) d'une des paires de la liste précédente associé à un nouveau mot (par exemple, bouteille-palais ; portion AC). Comme l'apprentissage initial cause une interférence sur cette deuxième liste, la baisse de performance lors du premier essai de la liste AC était utilisée comme mesure de la sensibilité à l'interférence. Les résultats montrent que moins de volume hippocampique était associé à des déficits de mémoire associative, tandis qu'un plus grand volume d'hyper-intensités de la matière blanche était associé à une plus grande sensibilité à l'interférence. En somme, les

TCL avec plus de modifications de la substance blanche présentent davantage de déficits de la mémoire de travail et du fonctionnement exécutif traduisant l'impact du fardeau vasculaire en tant que comorbidité dans le TCL [34, 35].

■ Interventions

Aux vues de l'ampleur des déficits cognitifs présents dans le TCL, il devient important d'examiner comment des interventions cognitives peuvent atténuer les symptômes. Plusieurs études ont souligné que les personnes atteintes d'un TCL peuvent bénéficier d'un entraînement cognitif de façon à améliorer leurs habiletés cognitives [36, 37], ces dernières semblant rester malléables. De plus, il a été montré que ces gains en performance sont maintenus à long terme. On peut donc penser que des entraînements ciblant la mémoire de travail et les fonctions exécutives pourraient être bénéfiques pour les personnes avec un TCL montrant des atteintes à ce niveau. Cela est d'autant plus important aux vues du rôle de ces fonctions dans la réalisation des activités complexes au quotidien.

Différents types d'entraînements cognitifs ont fait l'objet de travaux rigoureux afin d'examiner leur capacité à réduire les déficits de la mémoire de travail. L'entraînement à priorité variable pourrait être particulièrement intéressant. Ce type d'entraînement consiste à varier la priorité d'attention allouée à deux tâches simultanées. Le niveau d'attention est alors modulé entre les tâches tout au long de l'entraînement. Plusieurs études ont montré que l'entraînement à priorité variable améliorait la capacité à contrôler l'attention chez les personnes âgées saines [38, 39]. De plus, il est associé à une meilleure coordination face à une double tâche [38]. Les études ayant fait appel aux techniques d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle lors d'une tâche d'activation ont montré que l'entraînement à priorité variable augmentait l'activation et recrutait davantage les régions impliquées en multitâches, précisément les gyri frontaux supérieur et moyen droit [40]. De son côté, la pratique répétée réduit l'activation cérébrale, en particulier dans les régions jouant un rôle dans la mémoire de travail, ce qui est interprété comme étant une plus grande efficacité neuronale [40]. Contrairement à l'entraînement à priorité variable, la pratique répétée consiste à refaire les tâches individuellement à plusieurs reprises dans le but de s'exercer. Elle n'implique aucun apprentissage de stratégie et n'entraîne pas directement les capacités d'attention divisée. Enfin, une étude récente chez des sujets sains a investigué l'effet des entraînements en priorité variable sur le transfert, c'est-à-dire la capacité de s'améliorer sur des tâches non entraînées, mais qui toutefois requièrent des processus mentaux similaires [41]. Bier *et al.* [41] ont montré des effets de transfert suite à un entraînement en priorité variable avec une tâche en réalité virtuelle. Ayant pour but de simuler une expérience similaire à la vie réelle, la tâche virtuelle consiste en une promenade en voiture où le but est

d'indiquer des panneaux d'autoroute pendant une mémorisation de mots énoncés par le chauffeur. Ces résultats soulignent l'impact de l'entraînement en priorité variable sur la capacité à appliquer les stratégies apprises dans des situations similaires à la vie réelle. En somme, les études chez les âgés sains indiquent que l'entraînement attentionnel en priorité variable pourrait être intéressant pour des TCL avec troubles exécutifs, car il pourrait atténuer les déficits présents en attention et leur être utile dans des activités de tous les jours.

Dans un essai contrôlé randomisé, l'entraînement en priorité variable a pu améliorer le contrôle attentionnel chez les personnes avec un TCL qui présentent des déficits de fonctions exécutives [42]. Ces résultats indiquent que cette population conserve la capacité de bénéficier de ce type d'entraînement. Enfin, les entraînements cognitifs informatisés ont été évalués dans plusieurs études d'intervention [41] dont le but était d'améliorer la cognition des personnes âgées. Ceux-ci peuvent prendre la forme de jeux vidéo, réalité virtuelle, ou interactions sur ordinateur. Plusieurs bénéfices y sont associés, dont le fait d'être peu coûteux et de ne présenter que très peu de risques. Une méta-analyse récente a évalué l'efficacité de ces types d'entraînement chez les individus atteints d'un TCL et a montré une amélioration en cognition globale, mémoire de travail, attention, ainsi que dans d'autres domaines cognitifs [43]. Les auteurs ont conclu que les entraînements cognitifs informatisés sont prometteurs pour améliorer les capacités cognitives dans une population TCL.

En somme, les entraînements cognitifs pourraient constituer une piste non négligeable de prise en charge efficace pour les personnes avec un TCL visant à minimiser l'impact de leurs déficits du contrôle attentionnel.

■ Conclusion

Des déficits de la mémoire de travail et du contrôle attentionnel sont donc présents au sein du TCL. Bien que ces modifications cognitives n'aient pas encore d'impact notable sur les fonctions et activités quotidiennes de ces individus, elles peuvent néanmoins occasionner une certaine gêne lors de la réalisation de tâches complexes. Les études prédictives illustrent l'importance d'inclure des mesures de mémoire de travail dans l'évaluation des personnes avec TCL. En effet, les atteintes de la mémoire de travail, du contrôle attentionnel et du fonctionnement exécutif semblent contribuer à identifier les personnes TCL susceptibles ou non de progresser vers la démence. Elles sont relativement peu sensibles c'est-à-dire que l'absence d'atteinte à ce niveau ne peut garantir un pronostic positif. Toutefois, leur spécificité est intéressante puisque la présence d'une atteinte de la mémoire de travail accroît le risque de progression et en particulier,

un risque de progression imminente. Dans une démarche diagnostique et pronostique, des tâches mesurant finement ces composantes devraient ainsi être incluses dans des batteries neuropsychologiques ayant pour but de détecter la MA précoce. Au-delà des tests usuels comme le Stroop ou le Trail, les tests issus des travaux plus récents en neuropsychologie cognitive comme la procédure de Hayling, l'empan alphabétique ou la Tour de Londres devraient être utilisés plus systématiquement dans la pratique clinique.

Les altérations en mémoire de travail et fonctionnement exécutif se trouvant associées au fardeau vasculaire et à la dépression, la combinaison de ces symptômes chez des individus pourrait permettre d'identifier une sous-population plus à risque de développer la MA. Il serait utile de caractériser davantage ces sous-types de sujets afin de définir s'il peut s'agir de personnes souffrant d'une pathologie mixte (MA et démence vasculaire par exemple) ou si la présence des comorbidités réduit les processus de réserve cognitive et contribue donc à favoriser la conversion vers la démence.

Enfin, cet article de synthèse évoque l'importance des interventions cognitives au sein du TCL. En effet, les recherches suggèrent qu'il existe un potentiel important pour l'atténuation du déficit cognitif et pour le renforcement du fonctionnement exécutif au stade TCL. Le contrôle attentionnel des personnes avec un TCL peut être amélioré avec des entraînements appropriés (particulièrement, l'entraînement à priorité variable en attention divisée). Ces résultats offrent une voie prometteuse quant à de nouveaux traitements et mettent en lumière les relations complexes entre le cerveau et le comportement dans la MA. Par conséquent, il est primordial de pouvoir évaluer avec précision les déficits liés au TCL afin de pouvoir cibler les fonctions cognitives les plus atteintes et de permettre à ces individus de participer à des programmes susceptibles d'améliorer et de préserver leurs fonctions cognitives. ■

Remerciements

Les travaux de Sylvie Belleville sont financés par les Instituts de recherche en santé du Canada, le Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada, la Fondation Institut de gériatrie de Montréal (Sojecci), la Fondation Lemaire et le Fond de recherche en santé – Québec. Sylvie Belleville est titulaire de la chaire de recherche du Canada en Neurosciences cognitive du vieillissement et plasticité cérébrale.

Marie Caillaud est financée par le programme de bourses postdoctorales du Centre de recherche Institut universitaire de gériatrie de Montréal.

Liens d'intérêt

Les auteures déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2011 ; 7 : 263-9.
2. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 119-28.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2011 ; 7 : 270-9.
4. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 303-8.
5. Jahn H. Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2013 ; 15 : 445-54.
6. Schwindt GC, Black SE. Functional imaging studies of episodic memory in Alzheimer's disease : a quantitative meta-analysis. *Neuroimage* 2009 ; 45 : 181-90.
7. Kirova A-M, Bays RB, Lagalwar S. Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int* 2015 ; 2015 : 1-9.
8. Baudic S, Maison P, Dolbeau G, et al. Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006 ; 21 : 316-21.
9. Gagnon LG, Belleville S. Working Memory in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease : Contribution of Forgetting and Predictive Value of Complex Span Tasks. *Neuropsychology* 2011 ; 25 : 226-36.
10. Saunders NLJ, Summers MJ. Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2010 ; 32 : 350-7. doi: 10.1080/13803390903042379.
11. Saunders NLJ, Summers MJ. Longitudinal Deficits to Attention , Executive , and Working Memory in Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology* 2011 ; 25 : 237-48. doi: 10.1037/a0021134.
12. Summers MJ, Saunders NLJ. Neuropsychological Measures Predict Decline to Alzheimer's Dementia From Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology* 2012 ; 26 : 498-508. doi: 10.1037/a0028576.
13. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009 ; 119 : 252-65.
14. Kirova A-M, Bays RB, Lagalwar S. Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int* 2015 ; 2015 : 1-9.
15. Baddeley A. *Working memory. Oxford Psychol Series n° 11*. New York, NY, US : Clarendon Press/Oxford University Press, 1986. <https://psycnet.apa.org/record/1986-98526-000> (accessed 8 March 2019).
16. Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, et al. The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks : A Latent Variable Analysis. *Cogn Psychol* 2000 ; 41 : 49-100.
17. Langlois A-S, Belleville S. Subjective cognitive complaint in healthy older adults : Identification of major domains and relation to objective performance. *Aging, Neuropsychol Cogn* 2014 ; 21 : 257-82.
18. Clément F, Belleville S, Gauthier S, et al. Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2008 ; 14 : 222-32.
19. Cabeza R, Nyberg L. Neural bases of learning and memory : functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol* 2000 ; 13 : 415-21.
20. Brandt J, Ph D, Aretouli E, et al. Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2009 ; 23 : 607-18.
21. Canevelli M, Grande G, Lacorte E, et al. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition : A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016 ; 17 : 943-8.
22. Malek-Ahmadi M. Reversion From Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016 ; 30 : 324-30.
23. Klekociuk SZ, Summers JJ, Vickers JC, et al. Reducing false positive diagnoses in mild cognitive impairment : the importance of comprehensive neuropsychological assessment. *Eur J Neurol* 2014 ; 21 : 1330-e83.
24. Belleville S, Chertkow H, Gauthier S. Working Memory and Control of Attention in Persons With Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology* 2007 ; 21 : 458-69.
25. Bélanger S, Belleville S. Semantic inhibition impairment in mild cognitive impairment : A distinctive feature of upcoming cognitive decline? *Neuropsychology* 2009 ; 23 : 592-606.
26. Rainville C, Lepage E, Gauthier S, et al. Executive function deficits in persons with mild cognitive impairment : A study with a Tower of London task. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012 ; 34 : 306-24.
27. Cloutier S, Chertkow H, Kergoat MJ, et al. Patterns of cognitive decline prior to dementia in persons with mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis* 2015 ; 47 : 901-13.
28. Belleville S, Gauthier S, Lepage E, et al. Predicting decline in mild cognitive impairment : a prospective cognitive study. *Neuropsychology* 2014 ; 28 : 643-52.
29. Belleville S, Fouquet C, Duchesne S, et al. Detecting early preclinical Alzheimer's disease via cognition, neuropsychiatry, and neuroimaging : Qualitative review and recommendations for testing. *Journal of Alzheimer's Disease* 2014 ; 42 : S375-82.
30. Belleville S, Fouquet C, Hudon C, et al. Neuropsychological Measures that Predict Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's type dementia in Older Adults : a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 2017 ; 27 : 328-53. doi: 10.1007/s11065-017-9361-5.
31. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, et al. Depressive Symptoms, Vascular Disease, and Mild Cognitive Impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2006 ; 63 : 273.
32. Hudon C, Belleville S, Gauthier S. The association between depressive and cognitive symptoms in amnesic mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatrics* 2008 ; 20 : 710-23.
33. Yoon S, Shin C, Han C. Depression and Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment : A 1-Year Follow-Up Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2017 ; 30 : 280-8.
34. Villeneuve S, Belleville S, Massoud F, et al. Impact of Vascular Risk Factors and Diseases on Cognition in Persons with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009 ; 27 : 375-81.
35. Villeneuve S, Belleville S. The nature of memory failure in mild cognitive impairment : examining association with neurobiological markers and effect of progression. *Neurobiol Aging* 2012 ; 33 : 1967-78.
36. Sherman DS, Mauser J, Nuno M, et al. The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI) : a Meta-Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures. *Neuropsychol Rev* 2017 ; 27 : 440-84.
37. Li H, Li J, Li N, et al. Cognitive intervention for persons with mild cognitive impairment : A meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2011 ; 10 : 285-96.
38. Bier B, de Boysson C, Belleville S. Identifying training modalities to improve multitasking in older adults. *Age (Omaha)* 2014 ; 36 : 9688.
39. 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, Neuropsychol Cogn* 2004 ; 11 : 37-50.
40. Belleville S, Mellah S, De Boysson C, et al. The pattern and loci of training-induced brain changes in healthy older adults are predicted by the nature of the intervention. *PLoS One* ; 9. Epub ahead of print 2014. DOI : 10.1371/journal.pone.0102710.
41. Bier B, Ouellet É, Belleville S. Computerized attentional training and transfer with virtual reality : Effect of age and training type. *Neuropsychology* 2018 ; 32 : 597-614.

42. Gagnon LG, Belleville S. Training of attentional control in mild cognitive impairment with executive deficits : results from a double-blind randomised controlled study. *Neuropsychol Rehabil* 2012;22:809-35.

43. Hill NTM, Mowszowski L, Naismith SL, *et al.* Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2017;174:329-40.