

Variabilité individuelle dans le fonctionnement de la mémoire épisodique au cours du vieillissement normal et pathologique : le rôle de la réserve cognitive

Individual variability in episodic memory functioning in normal and pathological aging: the role of cognitive reserve

Christine Bastin¹, Jessica Simon¹,
Sophie Kurth¹, Fabienne Collette^{1,2},
Éric Salmon¹

¹ Université de Liège, centre de recherches du Cyclotron, allée du 6 août, B30, 4000 Liège, Belgique
<Christine.Bastin@ulg.ac.be>

² Université de Liège, département psychologie, cognition et comportement, Belgique

³ CHU Liège, clinique de la mémoire, Belgique

Pour citer cet article : Bastin C, Simon J, Kurth S, Collette F, Salmon É. Variabilité individuelle dans le fonctionnement de la mémoire épisodique au cours du vieillissement normal et pathologique : le rôle de la réserve cognitive. *Rev Neuropsychol* 2013 ; 5 (4) : 235-42 doi:10.1684/nrp.2013.0278

Résumé

Il existe une variabilité individuelle dans la susceptibilité aux changements cérébraux liés à l'âge ou à la pathologie, de sorte que certaines personnes conservent un bon fonctionnement cognitif malgré des modifications cérébrales notables. Selon l'hypothèse de la réserve cognitive, certaines personnes résisteraient mieux aux changements cérébraux car leur fonctionnement cognitif reposerait sur des processus et réseaux neuronaux plus efficaces et flexibles. Plusieurs facteurs contribuent à la constitution de la réserve cognitive, regroupant des expériences précoces, comme le parcours scolaire, et des expériences modifiables à tout âge, telles que les activités physiques et intellectuelles. Bien que les mécanismes impliqués dans la réserve cognitive ne soient pas clairement établis, les études de neuro-imagerie ont suggéré plusieurs implémentations cérébrales : une utilisation plus efficace des réseaux neuronaux, une plus grande capacité à recruter des réseaux alternatifs pour compenser les changements cérébraux et une meilleure connectivité fonctionnelle. De nombreux aspects du concept de réserve cognitive restent encore à éclaircir : comment mesurer la réserve cognitive, quelles sont les relations entre les différents facteurs protecteurs, existe-t-il un réseau cérébral générique de réserve cognitive, ou encore des interventions manipulant les facteurs protecteurs ont-elles un effet bénéfique sur le vieillissement cognitif et le risque de démence ?

Mots clés : réserve cognitive • vieillissement • neuro-imagerie • mémoire épisodique

Abstract

Cognitive reserve refers to the moderating effect of some person-specific variables that attenuate or delay the clinical manifestations of age- or pathology-related brain changes. This notion can at least partly explain the large heterogeneity in memory performance and cognitive decline observed in old age. So, individuals with high cognitive reserve would maintain a good cognitive functioning for longer than people with low cognitive reserve. Several neuroimaging studies examining the role of cognitive reserve on memory-related cerebral activations in older participants have shown that individuals with high cognitive reserve need less cerebral activation to reach equivalent level of performance (neural efficiency), have a greater brain capacity to respond to increasing task demands, and can implement alternative neurocognitive mechanisms (compensation). There is also evidence of better functional

connectivity at rest in the brain of older adults with high cognitive reserve. However, it is still unclear when these different cerebral instantiations of reserve come into play and whether they interact. The most widely used method to characterize cognitive reserve is to quantify the individual's characteristics that were found to protect against the negative effect of aging and pathology. Those proxy measures include education, occupational attainment, intellectual ability, and leisure activities. These variables, which very likely interact, would contribute to build a reserve throughout the life. An alternative measurement method, based on the statistical decomposition of the variance of a specific cognitive function, aims at capturing the discrepancy between brain changes and their clinical consequences. Although the concept is theoretically and methodologically complex, there is a great interest in understanding the mechanisms underlying cognitive reserve as this can lead to interventions to slow cognitive aging or reduce the risk of dementia.

Key words: cognitive reserve • aging • neuroimaging • episodic memory

De très nombreux travaux rapportent un déclin mnésique au cours du vieillissement normal, affectant principalement la mémoire épisodique et la mémoire de travail [1]. Ce déclin a été associé à une variété de changements cérébraux qui accompagnent l'avancée en âge (réduction de la densité de matière grise, perturbation de la connectivité structurelle et fonctionnelle) et qui touchent des régions clés dans les réseaux sous-tendant la mémoire, avec une vulnérabilité préférentielle du cortex préfrontal [2-4]. Cependant, il existe une grande variabilité individuelle, qui est d'autant plus marquée que les personnes sont âgées [5]. Tandis que certaines personnes voient leur mémoire se détériorer, d'autres conservent des capacités mnésiques comparables à celles de personnes plus jeunes. De même, les modifications cérébrales au cours du vieillissement varient considérablement d'une personne à l'autre [2]. Une première explication à cette hétérogénéité serait dès lors que les personnes qui conservent un bon niveau de fonctionnement mnésique pourraient être celles dont le cerveau ne subit que peu ou pas de changement. Proposée par Nyberg *et al.* [6], cette notion de maintien cérébral met donc l'accent sur l'absence relative de changements cérébraux liés à l'âge comme la clé d'un vieillissement cognitif réussi. Cependant, une relation directe entre le degré d'atteinte cérébrale et ses conséquences cliniques n'est pas toujours observée. Ainsi, il s'est avéré que des personnes âgées qui ne manifestaient aucun signe de détérioration cognitive juste avant leur décès présentaient les caractéristiques neuropathologiques d'une maladie d'Alzheimer avancée au cours d'un examen cérébral *post-mortem* [7, 8]. Ces observations suggèrent qu'il existe des facteurs qui modulent l'impact clinique des modifications cérébrales. C'est dans ce contexte qu'a été développée la notion de « réserve » selon laquelle certains individus seraient partiellement protégés contre les effets néfastes des changements cérébraux liés à l'âge ou à une pathologie.

Cette synthèse abordera principalement l'effet modulateur de la réserve cognitive sur le fonctionnement de la mémoire épisodique au cours du vieillissement, ainsi que

les travaux ayant examiné les substrats cérébraux de la réserve (pour d'autres articles de synthèse en français sur ce thème, voir [9, 10]). Nous soulèverons ensuite quelques questions concernant les mesures de la réserve cognitive.

■ La réserve cognitive

La réserve peut prendre deux formes [11, 12]. D'une part, le concept quantitatif et passif de réserve cérébrale reflète des différences individuelles dans la taille du cerveau (volume total, nombre de neurones ou de synapses) : un cerveau plus grand pourrait tolérer une quantité de détérioration plus importante avant que ne se manifestent les signes cliniques. D'autre part, l'hypothèse de réserve cognitive envisage la réserve sous une forme plus dynamique : les personnes varient dans les processus cognitifs et les réseaux cérébraux qu'elles recrutent pour réaliser une tâche donnée. Cette variabilité peut se manifester de deux manières différentes : la réserve neurale et la compensation neurale. La notion de « réserve neurale » implique que les personnes ayant une bonne réserve cognitive auraient une plus grande capacité, flexibilité et efficacité dans l'utilisation des réseaux cérébraux directement impliqués dans la réalisation d'une tâche cognitive en fonction du degré d'exigence de celle-ci. Pour des tâches de difficulté faible à modérée, une bonne réserve cognitive prendrait la forme d'une moindre activation (réseau plus efficace) pour un niveau de performance équivalent, voire même plus grand. Pour des tâches requérant beaucoup de ressources cognitives, le cerveau d'une personne ayant une bonne réserve cognitive serait davantage capable d'accroître son niveau d'activation pour répondre à l'augmentation de difficulté de la tâche. Lorsque des modifications cérébrales apparaissent, qu'elles soient liées à l'âge ou à une pathologie, les individus dont les réseaux cérébraux sont plus efficaces ou qui possèdent une plus grande capacité seront alors plus à même de faire face aux perturbations. Quant à la « compensation neurale », elle se manifeste par une aptitude à modifier les stratégies cognitives permettant d'accomplir une tâche lorsque

les régions cérébrales typiquement impliquées dans cette tâche sont touchées. Il s'agit ici d'une compensation par le recrutement de réseaux cérébraux alternatifs. Ainsi, tandis que la réserve neurale désigne une meilleure utilisation des réseaux cérébraux typiquement impliqués dans la réalisation d'une tâche, la compensation neurale intervient lorsque ce réseau est perturbé et que des régions cérébrales alternatives sont recrutées pour continuer à réaliser la tâche avec succès.

Cette meilleure utilisation des réseaux cérébraux résulterait de capacités en partie innées mesurées notamment par le quotient intellectuel, ainsi que de toute une série de caractéristiques de vie des individus, telles que le niveau d'études, la nature de la profession exercée, la qualité du réseau social, la variété des loisirs et la pratique de l'exercice physique [11, 13-15]. Ainsi, un niveau élevé d'études, d'accomplissement professionnel ou d'implication dans des activités de loisirs modulerait la dégradation cognitive au cours du vieillissement ou d'une maladie neurodégénérative.

Dans le cas d'une pathologie neurodégénérative, comme la maladie d'Alzheimer, la réserve cognitive permettrait de différer le moment d'apparition des symptômes cliniques (figure 1). Dans un premier temps, les personnes ayant un niveau élevé de réserve cognitive résisteraient à la pathologie cérébrale mieux que celles dont la réserve cognitive est faible. Il faudrait ainsi davantage de pathologie cérébrale avant qu'un individu avec une bonne réserve cognitive manifeste des troubles cognitifs. Par conséquent, pour un même niveau de signes cliniques, l'atteinte cérébrale devrait être plus importante chez les personnes ayant une réserve cognitive élevée. En effet, les travaux ayant mesuré l'intégrité neuronale au moyen du métabolisme cérébral au repos chez des patients Alzheimer ont montré qu'à niveau de sévérité clinique équivalente, les patients

ayant des marqueurs de réserve cognitive élevée (études, profession, loisirs...) avaient un métabolisme du cortex temporopariétal plus faible que les patients ayant une faible réserve cognitive [16-18]. Déjà au stade prodromal, lorsque les patients présentent un trouble cognitif léger, un niveau d'études élevé s'accompagnerait, à performance cognitive égale, d'un métabolisme du cortex temporal plus faible [19]. Cependant, même si la réserve retarde l'apparition des symptômes, lorsque ceux-ci se manifestent, la pathologie cérébrale a atteint un seuil critique et le déclin va dès lors s'accroître. Certaines études montrent même qu'une fois les symptômes établis, les personnes ayant une réserve cognitive élevée ont un risque de décès plus élevé que celles ayant peu de réserve [20].

Selon ce modèle, la réserve cognitive permet donc de différer le moment où les troubles cognitifs se manifestent, mais n'empêcherait pas le développement de la neuropathologie [21]. Il existe toutefois quelques éléments suggérant que la réserve cognitive pourrait atténuer la pathologie cérébrale elle-même. Des données récentes rapportent un ralentissement du degré d'atrophie hippocampique au cours du vieillissement normal [22, 23] et une moindre accumulation de plaques amyloïdes chez des personnes âgées saines [24] suite à l'engagement dans des activités physiques et mentales stimulantes. Cette piste encourageante nécessite cependant davantage d'exploration.

■ Réserve cognitive, mémoire épisodique et fonctionnement cérébral

Il existe maintenant de nombreux travaux soulignant le rôle modulateur du niveau d'études, des activités de loisirs, du réseau social... sur l'effet du vieillissement normal sur la mémoire épisodique. Les études transversales indiquent que les personnes âgées ayant un niveau d'études élevé ou s'adonnant fréquemment à des activités cognitivement stimulantes (par exemple, lire, assister à des conférences, faire des mots croisés) ont de meilleures performances dans des épreuves mnésiques que celles ayant un parcours scolaire plus court ou moins d'activités mentales complexes [25, 26]. Par ailleurs, une approche longitudinale est particulièrement pertinente pour capturer la notion de protection contre les changements cérébraux qui définit la réserve cognitive. Dans le cadre du vieillissement normal, on a pu ainsi montrer l'existence d'un déclin mnésique atténué chez les personnes possédant des marqueurs de réserve cognitive élevée [27, 28]. L'évaluation répétée de très larges cohortes de personnes âgées, telles que Paquid (France) ou EClipSE (Europe), fournit également de précieux indices sur les facteurs de risque, ou à l'inverse de protection, dans le cadre du développement de démences. Ces travaux ont par exemple souligné que le risque de développer une maladie d'Alzheimer est plus élevé chez les individus qui ont une faible niveau d'études et un réseau social de pauvre qualité [21, 29, 30].

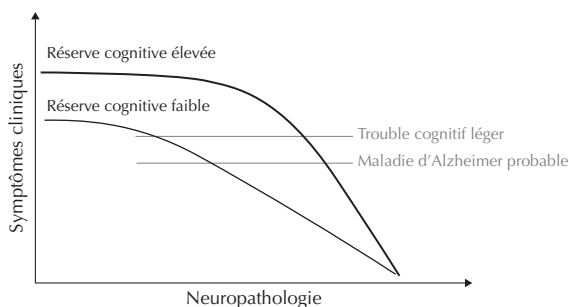


Figure 1. Evolution des troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer en fonction du niveau de réserve cognitive (schéma inspiré de Stern [12]). La pathologie cérébrale s'accumule plusieurs années avant que les premiers symptômes cliniques se manifestent. Par rapport à des personnes ayant une réserve cognitive faible, les personnes ayant une réserve cognitive élevée peuvent tolérer un niveau d'atteinte cérébrale plus élevé avant de manifester un déclin cognitif (représenté par le point d'inflexion de la courbe). En revanche, lorsque les symptômes apparaissent, le taux de déclin serait plus rapide chez les individus avec une haute réserve cognitive.

Comme déjà mentionné plus haut, selon l'hypothèse de réserve cognitive [11], cette meilleure résistance aux effets du vieillissement et de la pathologie reposerait sur des différences individuelles dans l'utilisation des réseaux cérébraux. La mise en évidence des mécanismes cérébraux liés à la réserve cognitive provient principalement d'études de neuro-imagerie ayant examiné l'influence de marqueurs de réserve (études, quotient intellectuel, loisirs) sur les profils d'activations cérébrales au cours d'une tâche mnésique chez des personnes âgées (par une revue, voir [31]). Un premier profil d'activation cérébrale, caractérisé par le recrutement de régions non habituellement dévolues à la tâche (compensation neurale), est bien illustré par l'étude de Springer *et al.* [32]. Dans cette étude en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), un groupe de participants jeunes et un groupe de participants âgés réalisaient une tâche de reconnaissance de mots et d'images dans le scanner. Lorsqu'ils reconnaissaient avec succès les stimuli étudiés, les participants âgés ayant un niveau d'études élevé activaient le cortex pré-frontal bilatéralement et le cortex pariétal droit dans une plus grande mesure que les participants âgés ayant peu d'années d'études. Chez les sujets jeunes, en revanche, l'association entre le niveau d'études et l'activation frontale était négative. Les personnes âgées avec une réserve cognitive élevée étaient donc plus susceptibles de recruter des régions cérébrales que les personnes jeunes n'engagent pas typiquement pour réaliser cette tâche mnésique. Cette activation d'aires cérébrales supplémentaires, principalement frontales, évoque un recrutement compensatoire tel que celui développé dans le modèle *Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer adults* (HAROLD) [33]. En effet, selon le modèle HAROLD, les personnes âgées qui conservent de bonnes performances mnésiques activent les régions frontales bilatéralement lors de la réalisation d'une tâche mnésique tandis que, chez les personnes jeunes, l'activation frontale est latéralisée.

Un second profil d'activation cérébrale lié à la réserve cognitive serait caractérisé par une meilleure utilisation des réseaux habituellement recrutés par la tâche (réserve neurale). Une série d'études en IRMf chez des personnes âgées saines a montré que le niveau d'activation dans les régions cérébrales typiquement impliquées dans une tâche était négativement corrélé au degré de réserve cognitive indicé par le niveau d'études, d'accomplissement professionnel, de vocabulaire et d'engagement dans des activités sociales et de loisirs cognitivement stimulantes [34, 35]. Par exemple, lors de l'encodage d'images, les personnes âgées activaient d'autant moins le cortex frontal et temporal qu'elles possédaient des marqueurs de réserve cognitive élevée, et cela pour un niveau de performance cognitive équivalent [34]. L'idée, à première vue contre-intuitive, qu'une moindre activation cérébrale soit le signe d'un fonctionnement efficace peut être conçue comme une utilisation plus économique des réseaux cérébraux pour une performance optimale. Le concept d'efficacité neuronale a également été développé dans le domaine

de l'intelligence, où certaines études ont rapporté que des personnes jeunes ayant un quotient intellectuel élevé montraient moins d'activation cérébrale lors d'une tâche cognitive que des personnes moins intelligentes [36].

Récemment, des travaux de neuro-imagerie multimodale se sont intéressés aux caractéristiques du fonctionnement cérébral au repos associées à des marqueurs de réserve cognitive chez des personnes âgées saines. Tout comme pour les études d'activations cérébrales pendant une tâche décrites plus haut, le lien entre réserve cognitive et fonctionnement cérébral au repos s'avère variable, se manifestant tantôt par une corrélation positive tantôt par une corrélation négative. Ainsi, Bastin *et al.* [37] ont rapporté une corrélation négative entre un indice combinant le niveau d'études et de vocabulaire, d'une part, et le métabolisme au repos du cortex temporopariétal postérieur droit et du sillon intrapariétal antérieur gauche, d'autre part. Des analyses de connectivité fonctionnelle sur base d'images obtenues en IRMf chez un sous-ensemble de ces participants indiquaient que ces régions faisaient partie respectivement du réseau par défaut et du réseau attentionnel dorsal. Le réseau par défaut a été associé à des fonctions telles que la mémoire autobiographique, les processus autoréférentiels, l'inférence d'états mentaux et la projection dans le futur [38]. Quant au réseau attentionnel dorsal, il est impliqué dans la focalisation attentionnelle sur des éléments de l'environnement [39]. De plus, les personnes qui avaient un métabolisme temporopariétal plus faible et des marqueurs de réserve cognitive élevée avaient, par ailleurs, une meilleure mémoire. Ainsi, la corrélation négative entre métabolisme au repos et indices de réserve cognitive pourrait représenter un exemple de plus grande efficacité cérébrale du fonctionnement cérébral au repos chez les individus âgés avec haute réserve cognitive.

Le profil de corrélation inverse (corrélation positive) apparaît dans une autre étude utilisant plusieurs modalités de neuro-imagerie. En effet, cette étude a montré que le nombre d'années d'études était positivement associé au volume et au métabolisme du cortex cingulaire antérieur chez des personnes âgées ne présentant aucun dépôt amyloïde cérébral (*florbetapir-PET scan* négatif) [40]. De plus, dans ce groupe, un niveau d'études élevé était associé à une plus grande connectivité fonctionnelle au repos entre le cortex cingulaire antérieur, d'une part, et l'hippocampe, le lobe frontal inférieur, le cortex cingulaire postérieur et le gyrus angulaire, d'autre part. En outre, cette augmentation de connectivité fonctionnelle associée au niveau d'études était positivement corrélée aux performances de mémoire épisodique et de fluence verbale. Ces résultats indiquent que le meilleur fonctionnement cognitif observé chez les personnes âgées ayant un niveau d'études élevé reposerait au moins en partie sur une meilleure connectivité fonctionnelle du cortex cingulaire antérieur.

Ces études pionnières en appellent d'autres afin de clarifier si la divergence de résultats reflète la complexité et la variété des mécanismes cérébraux de la réserve cognitive ou plutôt des différences méthodologiques (caractéristiques

des personnes âgées dont le devenir cognitif était alors inconnu, nature des indices de réserve cognitive, méthode d'analyse du fonctionnement cérébral. . .).

En résumé, la réserve cognitive permet une meilleure résistance aux changements cérébraux liés à l'âge ou à la pathologie. Elle s'accompagne de meilleures performances cognitives (notamment mnésiques) et d'un moindre déclin cognitif au cours du vieillissement normal, et retarde le moment d'apparition des symptômes démentiels. Une fois les symptômes établis, toutefois, le déclin serait plus rapide chez les personnes ayant une réserve cognitive élevée. Les corrélats cérébraux de la réserve cognitive peuvent prendre plusieurs formes : recrutement de réseaux cérébraux compensatoires, fonctionnement cérébral plus efficace (c'est-à-dire que pour un niveau équivalent de performance, la réalisation d'une tâche nécessite moins d'activation cérébrale), et meilleure connectivité fonctionnelle au repos.

■ Les marqueurs de réserve cognitive

De nombreux facteurs semblent contribuer à la constitution de la réserve cognitive. Certains reflètent des caractéristiques présentes dès l'enfance ou tôt dans l'âge adulte, telles que le niveau d'études, le quotient intellectuel, la maîtrise de la langue et le degré d'accomplissement professionnel (où les métiers sont classés selon le degré de qualification et de responsabilité requises). D'autres regroupent des expériences qui peuvent se modifier tout au long de la vie, comme les activités de loisirs (la variable mise en avant étant tantôt le caractère cognitivement stimulant de l'activité, tantôt la variété des loisirs) et le réseau social.

Beaucoup de ces facteurs sont intercorrélés, de sorte que l'on pourrait se demander si une seule mesure suffirait comme marqueur de réserve cognitive. Il semblerait néanmoins que ces variables ont des contributions indépendantes, bien que souvent en interrelation, qui s'accumulent au cours de la vie [41]. Le lien entre niveau d'études et risque démentiel ne serait par exemple pas direct, mais devrait être conçu dans une perspective de vie entière [42]. Le niveau d'études serait influencé par des facteurs préables comme la génétique, le niveau socioéconomique des parents et les influences socioémotionnelles au cours du développement. Le niveau socioéconomique à l'âge adulte serait ensuite fortement lié à la réussite scolaire. Il serait à son tour associé à des environnements (profession, expositions à des toxines) et à des comportements particuliers (alimentation, activité physique, mode de vie). Ce serait l'ensemble de ces caractéristiques, s'influençant les unes et les autres tout au long de la vie, qui affecterait le risque de démence. Selon ce point de vue, les mesures composites combinant plusieurs facteurs permettraient de mieux représenter les influences multi-déterminées sur la réserve cognitive. Partant du postulat que la réserve est un processus

cumulatif depuis l'enfance jusqu'au moment présent, certains auteurs tentent ainsi de développer des questionnaires interrogeant l'individu sur son parcours scolaire et professionnel et sur ses activités de loisirs aux différents moments de sa vie et proposant un indice global de réserve cognitive [43].

Cette perspective implique aussi que la réserve cognitive n'est pas figée et peut être modifiée, même au cours du vieillissement. Lachman *et al.* [25] ont par exemple montré, dans un large échantillon de personnes âgées de 32 à 84 ans, que l'engagement dans des activités cognitivement stimulantes pouvait compenser les différences liées au niveau d'études dans une tâche de mémoire épisodique verbale. Récemment, un intérêt croissant s'est porté sur l'impact de la pratique d'un exercice physique de type « fitness » cardiorespiratoire sur le fonctionnement cognitif et cérébral au cours du vieillissement normal [15]. Bien que d'autres études, surtout des évaluations longitudinales, soient encore nécessaires pour confirmer les résultats actuels, il semble que des interventions proposant la pratique d'un exercice physique aérobie aient le potentiel d'améliorer les performances cognitives et la plasticité cérébrale chez des personnes âgées saines [15, 44]. Des résultats positifs sont déjà observés suite à des exercices physiques d'intensité faible tels que la marche et après une intervention relativement courte (6 mois).

Certaines opérationnalisations de la réserve cognitive conçoivent celle-ci comme étant liée au fonctionnement exécutif et vont jusqu'à suggérer qu'une bonne capacité exécutive serait un déterminant essentiel de la réserve cognitive. Utilisant la modélisation par équation structurelle, Siedlecki *et al.* [14] ont montré une importante corrélation (0,90) entre les marqueurs de réserve cognitive et les variables représentant les fonctions exécutives. L'idée avait également été émise par Stern [11] suite à l'observation que le niveau d'activation d'un réseau cérébral frontopariétal était corrélé à des marqueurs de réserve cognitive (niveau d'études, profession et activités de loisirs) dans différents types de tâches (mémoire de travail, mémoire épisodique) et pour différentes modalités (matériel verbal et visuel). Ce réseau pourrait représenter un substrat cérébral générique dont le recrutement durant une variété de tâches aiderait à maintenir un fonctionnement efficace en présence de changements cérébraux. Comme ce réseau implique principalement des régions préfrontales, Stern [11] a proposé qu'il supporterait des processus de contrôle, comme la flexibilité, qui permettraient aux individus de réaliser efficacement des tâches de natures différentes. Des analyses factorielles confirmatoires ont examiné le lien entre réserve cognitive et fonctions exécutives et ont montré que, même si les deux construits possèdent une variance commune, celle-ci est moins importante qu'initialement avancé [13, 45]. En conséquence, un bon fonctionnement exécutif pourrait contribuer à la réserve cognitive, mais les deux concepts ne sont pas superposables. Plus généralement, la considération de certaines capacités cognitives

comme facteurs contribuant à la réserve cognitive représente un défi conceptuel. Le raisonnement peut devenir circulaire dès lors que les facteurs protecteurs et les mesures observées ne sont pas indépendants. Ce serait par exemple le cas pour l'affirmation que les personnes qui ont un bon fonctionnement exécutif (lequel contribue à la réserve cognitive) conservent de meilleures compétences cognitives. La nature des liens entre le fonctionnement cérébral, les capacités exécutives, le fonctionnement cognitif dans d'autres domaines, comme la mémoire épisodique, et les caractéristiques de vie de l'individu reste donc encore à explorer.

Enfin, il faut garder à l'esprit que les marqueurs de réserve cognitive (études, profession, loisirs...) ne sont que des mesures des facteurs qui semblent modérer l'impact des changements cérébraux sur la cognition. Les expériences de vie cognitivement stimulantes seraient des facteurs protecteurs, mais pas des mesures de réserve cognitive en tant que telles. Pour pouvoir affirmer qu'il y a réserve cognitive, il faut démontrer que les performances cognitives d'un individu ne correspondent pas à ce qui serait attendu au regard de son fonctionnement cérébral. Le postulat sous-jacent est celui d'une relation linéaire entre le degré d'atteinte cérébrale et l'ampleur du déficit cognitif. Sur la base d'analyses de régression montrant un lien significatif entre une mesure cérébrale (par exemple, métabolisme régional ou volume) et un score cognitif, il serait possible de prédire les performances d'un individu à partir de son niveau de fonctionnement cérébral. Ainsi, une personne dont les performances cognitives sont meilleures que prévu – étant donnée l'étendue et la nature des changements cérébraux qu'elle manifeste – aurait une réserve élevée. Sur cette base, Reed *et al.* [46] ont proposé de mesurer la réserve cognitive au moyen de la décomposition de la variance des performances de mémoire épisodique recueillies dans un large échantillon de 305 personnes âgées de plus de 60 ans, constitué de personnes sans trouble cognitif, de personnes avec trouble cognitif léger et de personnes souffrant de démence (maladie d'Alzheimer ou démence vasculaire). Utilisant un modèle en variables latentes, le score de mémoire épisodique (apprentissage de listes de mots) était décomposé en trois composants. Le premier représentait la variance dans la performance mnésique expliquée par des variables démographiques, telles que le genre, l'origine ethnique (afro-américain, hispanique ou caucasien) et le niveau d'études. Le deuxième composant représentait la part d'explication due au volume cérébral total, au volume hippocampique et aux anomalies de la matière blanche. Le troisième composant, résiduel, capturait les différences individuelles en mémoire épisodique qui n'étaient pas expliquées par les variables cérébrales et démographiques et fournissait, selon les auteurs, une mesure potentielle de la réserve actuelle des individus. En effet, en lien avec les hypothèses de réserve cognitive [11], des analyses complémentaires sur des données longitudinales montraient que les individus ayant des valeurs

résiduelles élevées (c'est-à-dire plus de réserve) avaient un moindre risque de développer une démence et présentaient un déclin cognitif (ici, dans le domaine des fonctions exécutives) réduit par rapport aux personnes ayant des valeurs résiduelles plus faibles [46]. Enfin, l'association entre l'atrophie cérébrale et le déclin cognitif était plus importante lorsque le score résiduel était faible par comparaison à un score résiduel élevé. Bien que cette mesure de la réserve cognitive présente encore quelques limites (par exemple, le score résiduel pourrait aussi refléter l'influence d'autres aspects du fonctionnement cérébral sur la mémoire non mesurés dans cette étude, comme la connectivité fonctionnelle), elle utilise une démarche qui semble bien capturer le concept de réserve.

Conclusion

Le concept de réserve cognitive permet d'expliquer pourquoi tous les individus ne sont pas affectés de la même manière par les changements cérébraux liés à l'âge ou à une pathologie comme la maladie d'Alzheimer. L'idée centrale est que certains individus pourraient mieux résister que d'autres à ces changements cérébraux, de sorte qu'ils manifesteraient un moindre déclin cognitif et présenteraient plus tardivement des symptômes démentiels. Cette réserve résulterait d'expériences de vie allant du parcours scolaire aux activités de loisirs développées à l'âge adulte. Porteurs d'une vision plus optimiste du vieillissement que l'idée d'un déclin inéluctable, les travaux conduits dans le cadre du concept de réserve cognitive ont aussi le potentiel de mener à des interventions visant à atténuer le vieillissement cognitif ou réduire le risque de démence. Toutefois, ce concept récent est complexe et de nombreuses questions subsistent. Au niveau cérébral, la réserve cognitive peut prendre différentes formes : efficacité neuronale, plus grande capacité, flexibilité, recrutement de réseaux compensatoires, meilleure connectivité fonctionnelle. À l'heure actuelle, nous ignorons dans quelle circonstance exactement chaque forme de réserve se manifeste, si elles coexistent ou si elles interagissent. Une autre question est l'existence d'un réseau cérébral générique de réserve cognitive et la nature exacte de la relation entre ce réseau et le fonctionnement exécutif. La réserve cognitive est-elle une notion générale indépendante d'une fonction cognitive particulière ou aurait-elle un lien particulier avec les fonctions exécutives, comme suggéré par certains auteurs ? La question de la mesure de la réserve cognitive fait également débat. La démarche la plus fréquente a été jusqu'ici de quantifier les caractéristiques individuelles qui semblent constituer des facteurs protecteurs, telles que le niveau d'études, l'accomplissement professionnel ou les activités développées par l'individu tout au long de sa vie. Les liens entre ces différentes caractéristiques ne sont pas encore bien établis, et même si l'on pense que la réserve cognitive

s'accumule au travers des expériences de vie depuis l'enfance jusqu'au moment présent, on peut se demander si un lien causal relie ces expériences (tel que certaines expériences du début de la vie orienteraient l'individu vers des expériences de vie adulte plus ou moins stimulantes). Toutefois, ces mesures restent des marqueurs indirects de réserve cognitive, et une caractérisation plus appropriée de la réserve cognitive devrait permettre de démontrer qu'un individu a pu faire face à des changements cérébraux liés à l'âge ou à une pathologie de sorte que ces changements n'ont pas, ou seulement peu, été associés à un déclin cognitif. Enfin, un intérêt grandissant se porte sur d'autres variables qui peuvent contribuer à la réserve cogni-

tive, telles que l'état de santé de l'individu (par exemple, la présence ou non de facteurs de risque vasculaires) et ses caractéristiques génétiques. ■

Remerciements

Nos travaux, évoqués dans ce manuscrit, ont été réalisés grâce au soutien de l'Université de Liège, du F.R.S.-FNRS, et du Pôle d'attraction interuniversitaire P7/11.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Park D, Schwartz N. *Cognitive aging: a primer*. Hove (UK): Psychology Press, 2000.
2. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* 2005; 15: 1676-89.
3. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Sanz Arigita EJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex* 2008; 18: 1856-64.
4. Kalpouzos G, Chételat G, Baron J-C, et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 112-24.
5. Christensen H, Mackinnon AJ, Korten AE, et al. An analysis of diversity in the cognitive performance of elderly community dwellers: individual differences in change scores as a function of age. *Psychol Aging* 1999; 14: 365-79.
6. Nyberg L, Lovden M, Riklund K, et al. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci* 2012; 16: 292-305.
7. Katzman R, Aronson M, Fuld P, et al. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol* 1989; 25: 317-24.
8. Ince PG. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169-75.
9. Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. Réserve cognitive et fonctionnement cérébral au cours du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2008; 6: 97-105.
10. Villeneuve S, Belleville S. Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil* 2010; 8: 133-40.
11. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2015-28.
12. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2012; 11: 1006-12.
13. Satz P, Cole MA, Hardy DJ, et al. Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33: 121-30.
14. Siedlecki KL, Stern Y, Reuben A, et al. Construct validity of cognitive reserve in a multiethnic cohort: the Northern Manhattan Study. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 558-69.
15. Audiffren M, André N, Albinet C. Effets positifs de l'exercice physique chronique sur les fonctions cognitives des seniors: bilan et perspectives. *Revue de Neuropsychologie* 2011; 3: 207-25.
16. Kemppainen NM, Aalto S, Karrasch M, et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2008; 63: 112-8.
17. Pernecky R, Drzezga A, Diehl-Schmid J, et al. Schooling mediates brain reserve in Alzheimer's disease: findings of fluoro-deoxyglucose-positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1060-3.
18. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol* 2003; 60: 359-65.
19. Morbelli S, Pernecky R, Drzezga A, et al. Metabolic networks underlying cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease: a European Alzheimer disease consortium project. *J Nucl Med* 2013; 54: 894-902.
20. Stern Y, Albert S, Tang MX, et al. Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 1999; 53: 1942-7.
21. Brayne C, Ince PG, Keage HAD, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain* 2010; 133: 2210-6.
22. Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W, et al. Lifespan mental activity predicts diminished rate of hippocampal atrophy. *PLoS ONE* 2008; 3: e2598.
23. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3017-22.
24. Landau SM, Marks SM, Mormino EC, et al. Association of lifetime cognitive engagement and low beta-amyloid deposition. *Arch Neurol* 2012; 69: 623-9.
25. Lachman ME, Agrigoroaei S, Murphy C, et al. Frequent cognitive activity compensates for education differences in episodic memory. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 4-10.
26. Angel L, Fay S, Bouazzaoui B, et al. Protective role of educational level on episodic memory aging: an event-related potential study. *Brain Cogn* 2010; 74: 312-23.
27. Manly JJ, Schupf N, Tang MX, et al. Cognitive decline and literacy among ethnically diverse elders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 213-7.
28. Murray AD, Staff RT, McNeil CJ, et al. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain* 2011; 134: 3687-96.
29. Amieva H, Stoykova R, Matharan F, et al. What aspects of social network are protective for dementia? Not the quantity but the quality of social interactions is protective up to 15 years later. *Psychosom Med* 2010; 72: 905-11.
30. Wang HX, Gustafson DR, Kivipelto M, et al. Education halves the risk of dementia due to apolipoprotein epsilon4 allele: a collaborative study from the Swedish brain power initiative. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1007e1-7.
31. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 467-73.
32. Springer MV, McIntosh AR, Winocur G, et al. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology* 2005; 19: 181-92.
33. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adult: the HAROLD model. *Psychol Aging* 2002; 17: 85-100.
34. Bartrés-Faz D, Arenaza-Urquijo EM. Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topogr* 2011; 24: 340-57.
35. Steffener J, Reuben A, Rakitin BC, et al. Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve. *Brain Imaging Behav* 2011; 5: 212-21.

36. Neubauer AC, Grabner RH, Fink A, *et al.* Intelligence and neural efficiency: further evidence of the influence of task content and sex on the brain-IQ relationship. *Cognitive Brain Research* 2005 ; 25 : 217-25.
37. Bastin C, Yakushev I, Bahri MA, *et al.* Cognitive reserve impacts on inter-individual variability in resting-state cerebral metabolism in normal aging. *Neuroimage* 2012 ; 63 : 713-22.
38. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network. *Ann N Y Acad Sci* 2008 ; 1124 : 1-38.
39. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002 ; 3 : 201-15.
40. Arenaza-Urquijo EM, Landeau B, La Joie R, *et al.* Relationships between years of education and gray matter volume, metabolism and functional connectivity in healthy elders. *Neuroimage* 2013 ; 83C : 450-7.
41. Richards M, Sacker A. Lifetime antecedents of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003 ; 25 : 614-24.
42. Sharp ES, Gatz M. The relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011 ; 25 : 289-304.
43. Nucci M, Mapelli D, Mondini S. The Cognitive Reserve questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring the cognitive reserve. *Aging Clinical and Experimental Research* 2012 ; 24 : 218-26.
44. Hayes SM, Hayes JP, Cadden M, *et al.* A review of cardiorespiratory fitness-related neuroplasticity in the aging brain. *Front Aging Neurosci* 2013 ; 5 : 31.
45. Mitchell MB, Shaughnessy LW, Shirk SD, *et al.* Neuropsychological test performance and cognitive reserve in healthy aging and the Alzheimer's disease spectrum: a theoretically driven factor analysis. *J Int Neuropsych Soc* 2012 ; 18 : 1-10.
46. Reed BR, Mungas D, Farias ST, *et al.* Measuring cognitive reserve based on the decomposition of episodic memory variance. *Brain* 2010 ; 133 : 2196-209.