

# La santé cognitive: vers un nouveau paradigme et un enjeu émergent de santé publique?

*Francis Eustache*

*Inserm, EPHE, Université de Caen-Normandie,*

*Unité de recherche U1077, Caen, France*



Normandie Université

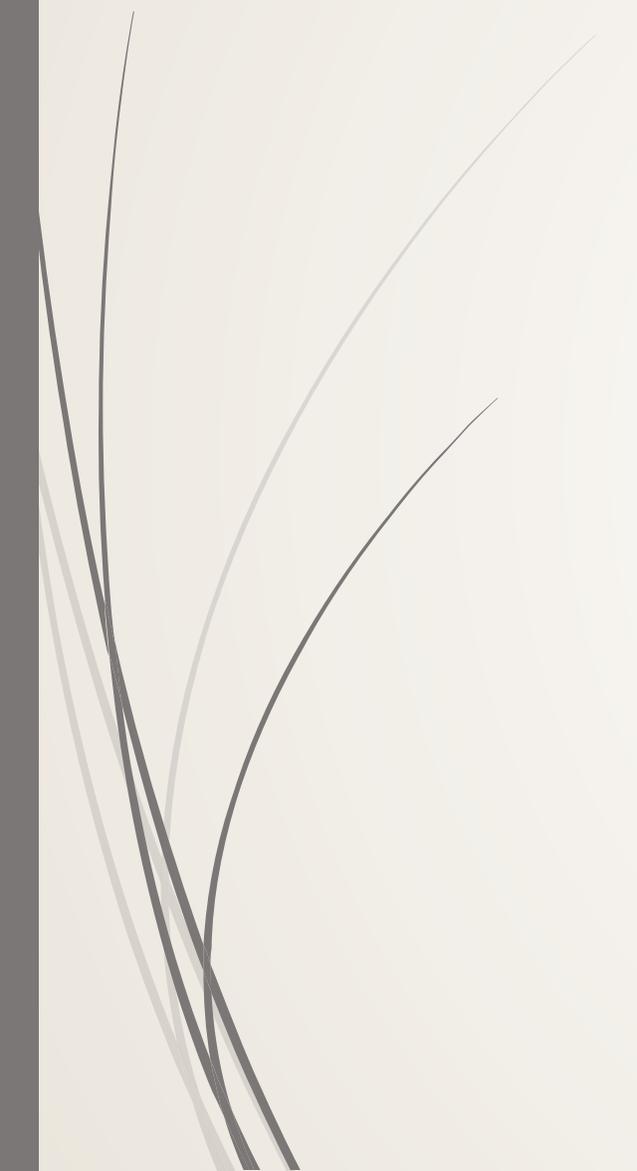


École Pratique  
des Hautes Études



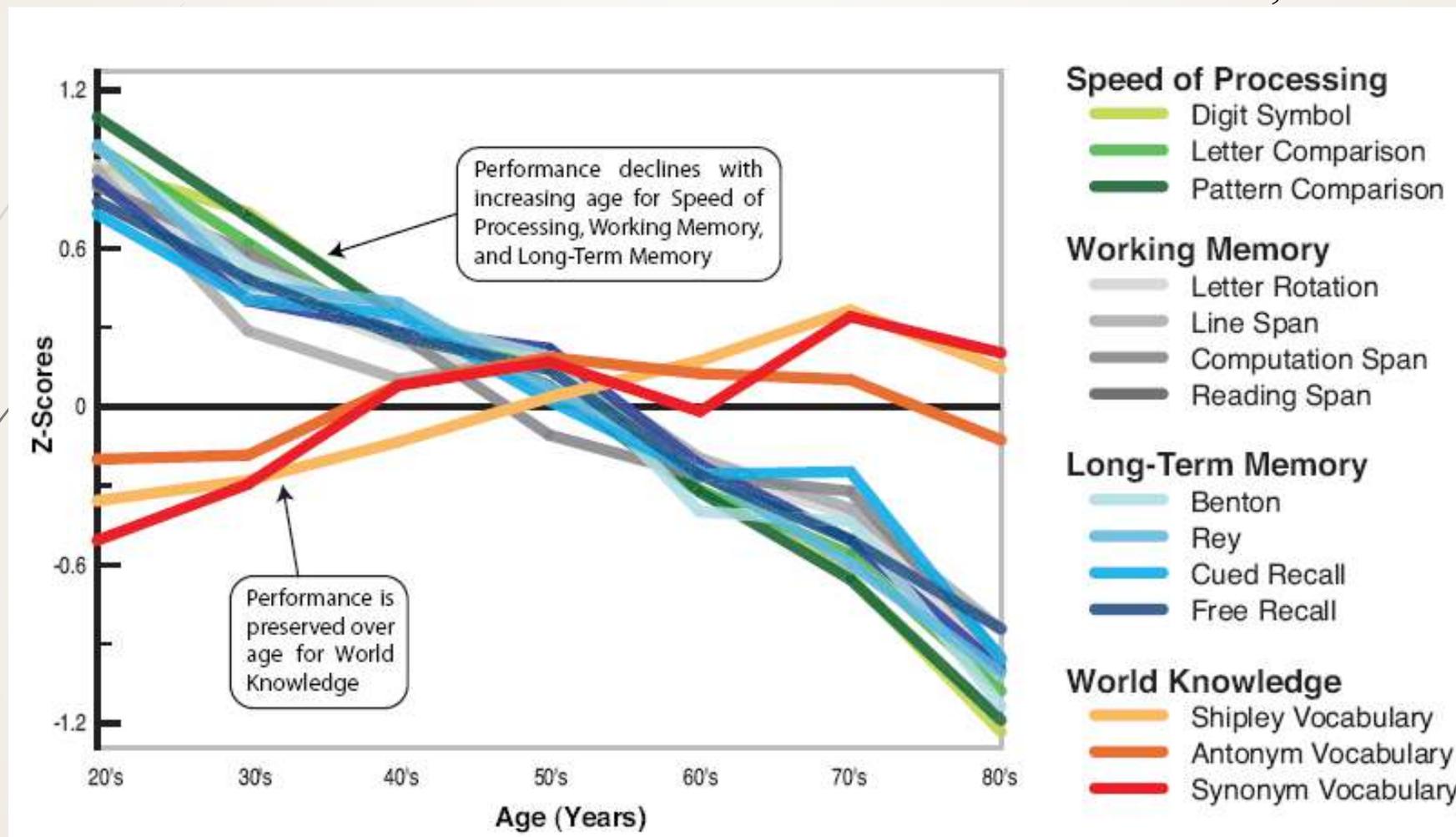


# Conflicts of interest

- ▶ This presentation is done in total independence from the event organizer. I have no link of interest to declare with the topic presented.
- 

# Evolution des fonctions cognitives avec l'âge

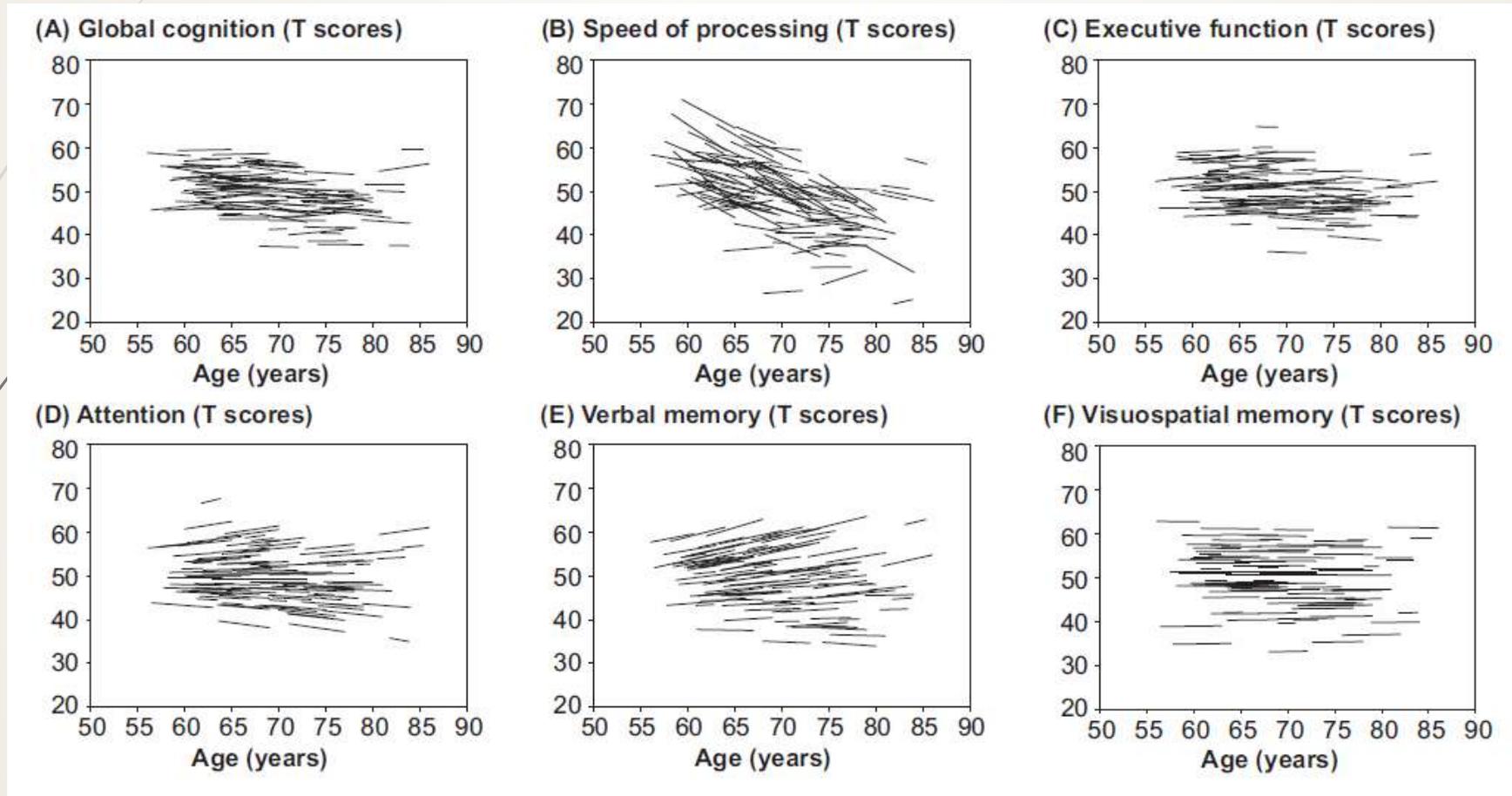
Park et al., 2002



**Mémoire sémantique**, effets d'amorçage, mémoire procédurale

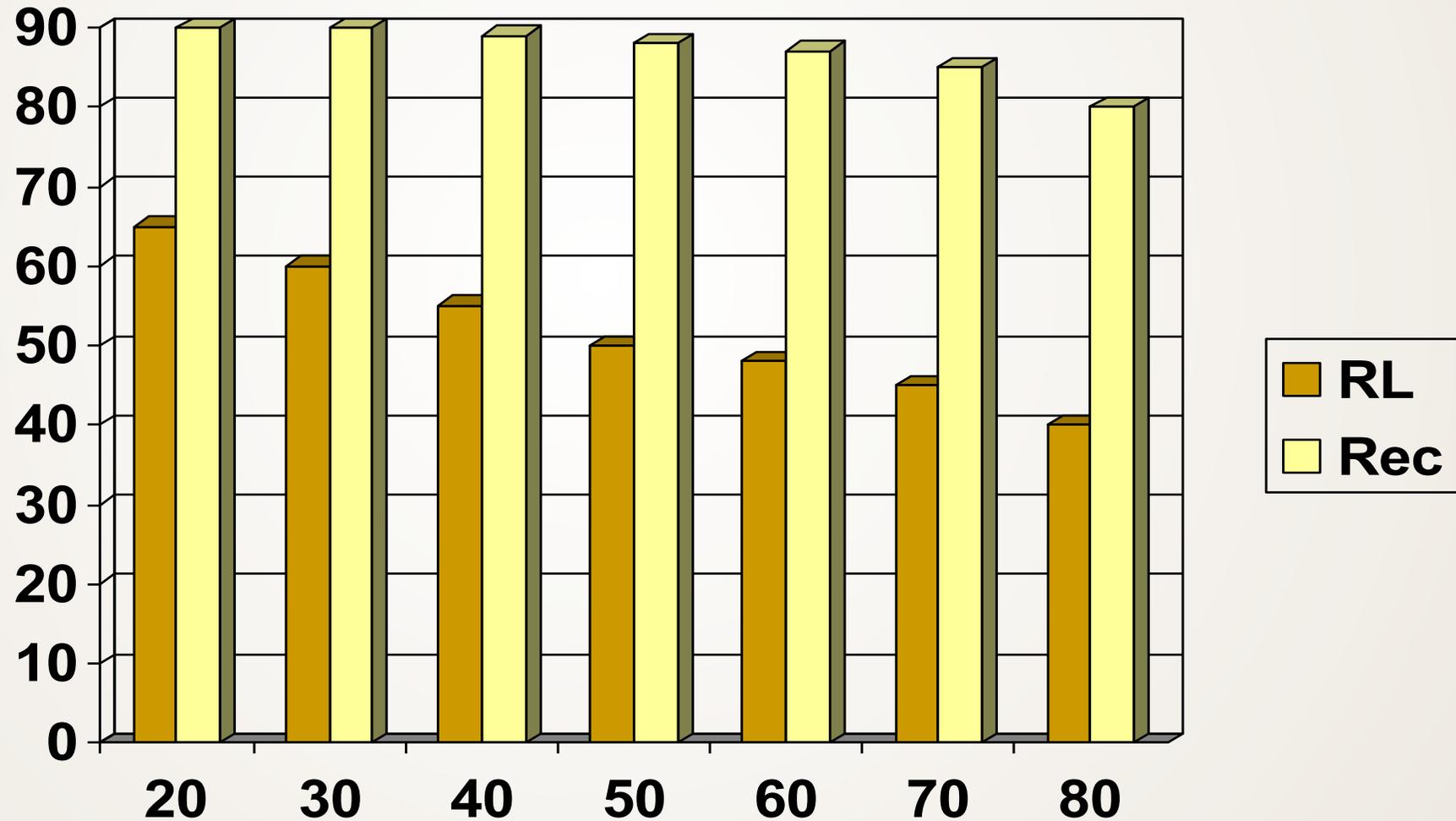
# Suivi sur 8 ans, 111 sujets, Singapour vitesse de traitement, seul changement

range=56.1–83.1 years at baseline).



# Mémoire Épisodique

## Rappel libre vs reconnaissance



# Hypothèse exécutive-frontale

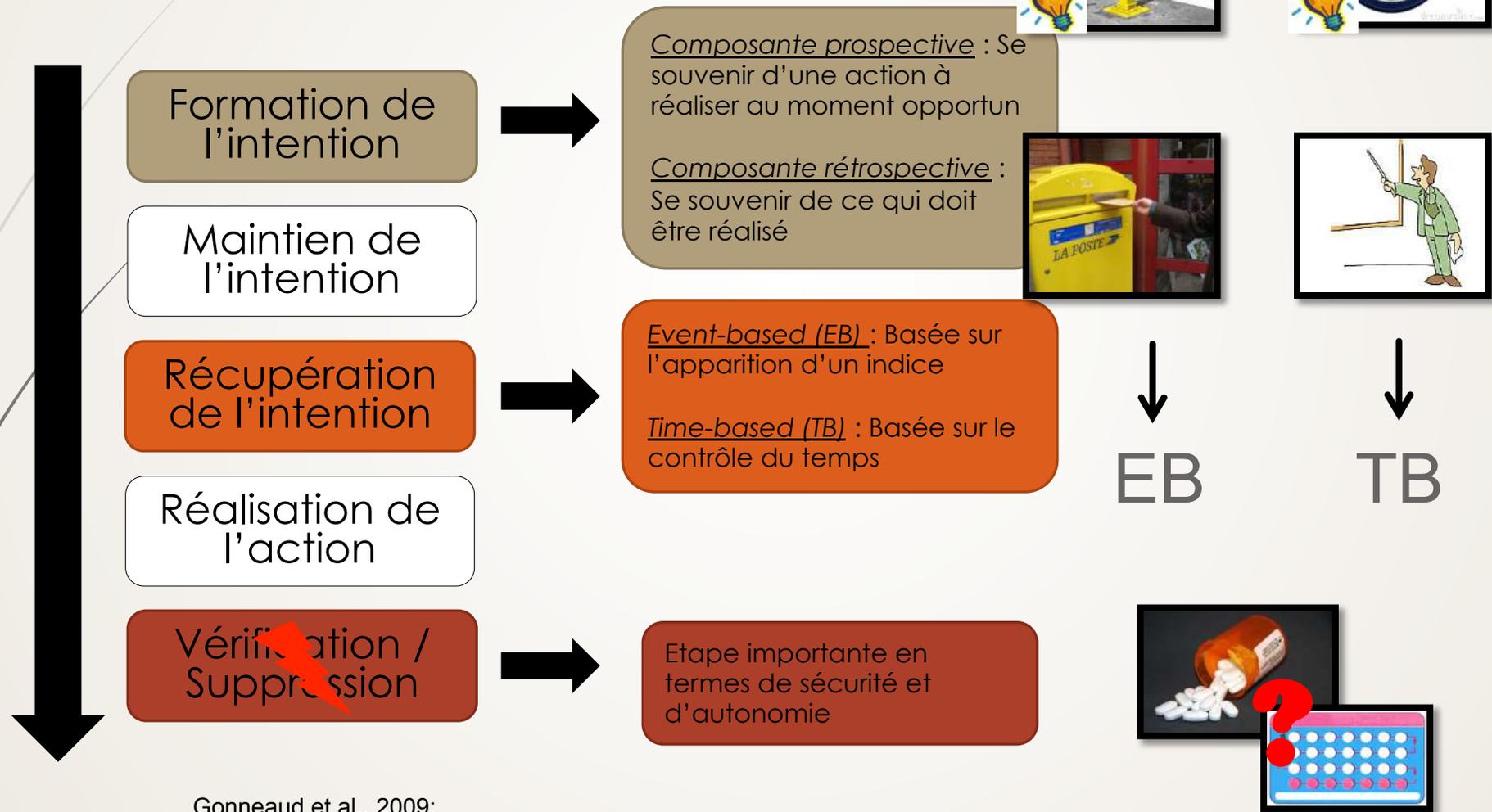
- Stratégies d'encodage et de récupération
- Difficultés pour rappeler la source
- Difficultés d'inhibition
- Processus contrôlés

Task	Environmental support	Self-initiated activity	Age-related decrement
Remembering to remember	increases	↑	↑
Free recall			
Cued recall			
Recognition			
Relearning			
Procedural memory (priming task)	↓	increases	increases

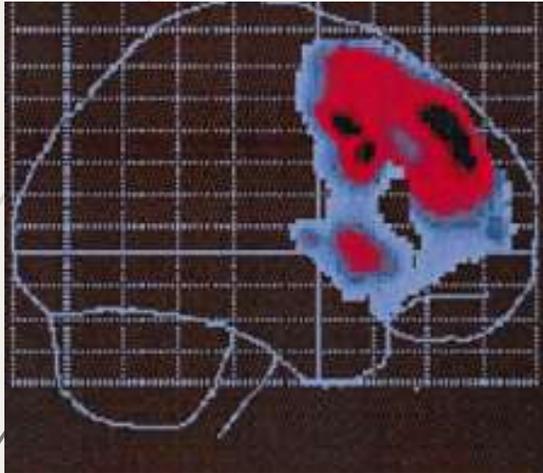
Craik (1986)

# LA MÉMOIRE PROSPECTIVE

## mémoire des intentions

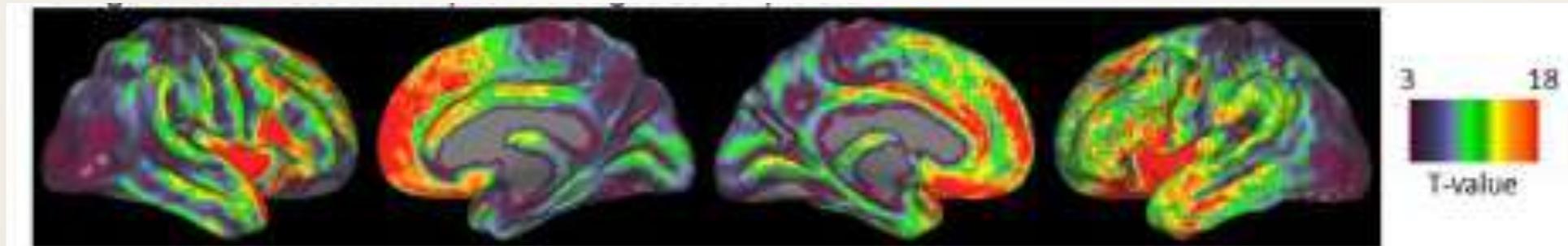


# Modifications du métabolisme cérébral au repos (TEP-FDG) corrélations avec l'âge



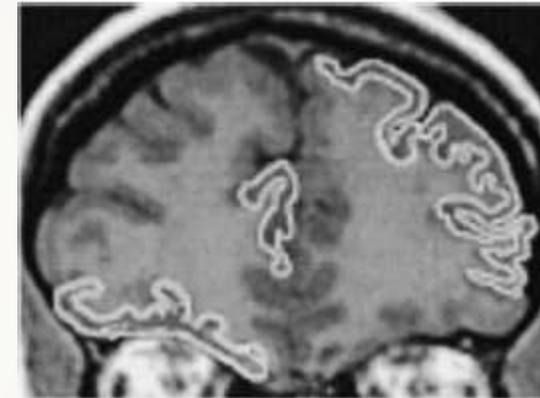
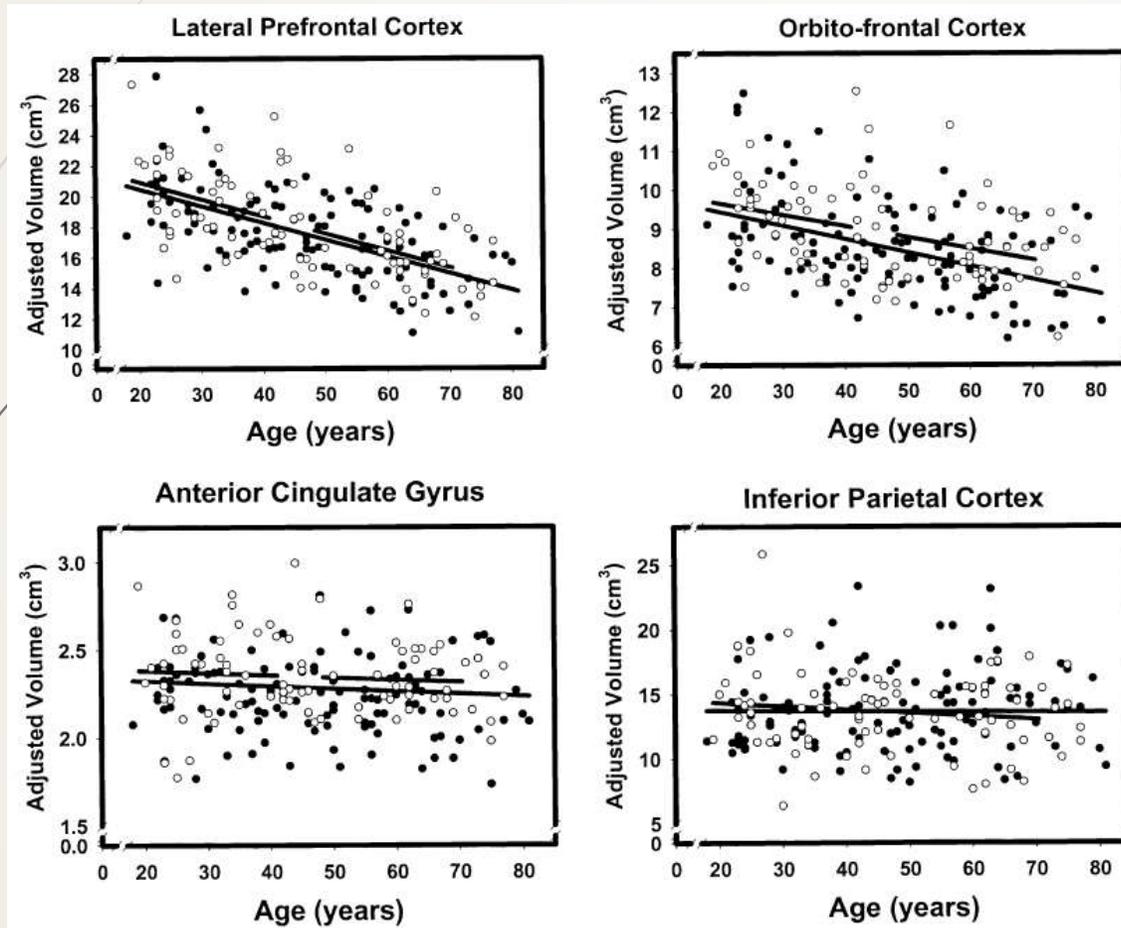
Garraux et al., 1999

186 sujets de 20 à 87 ans



Chételat et al, 2017

# IRM = diminution de volume cérébral



13 ROI; N = 200

Frontal DL et OF ↘

Raz et al., NOA, 2004;  
Kennedy et al., NOA, 2008

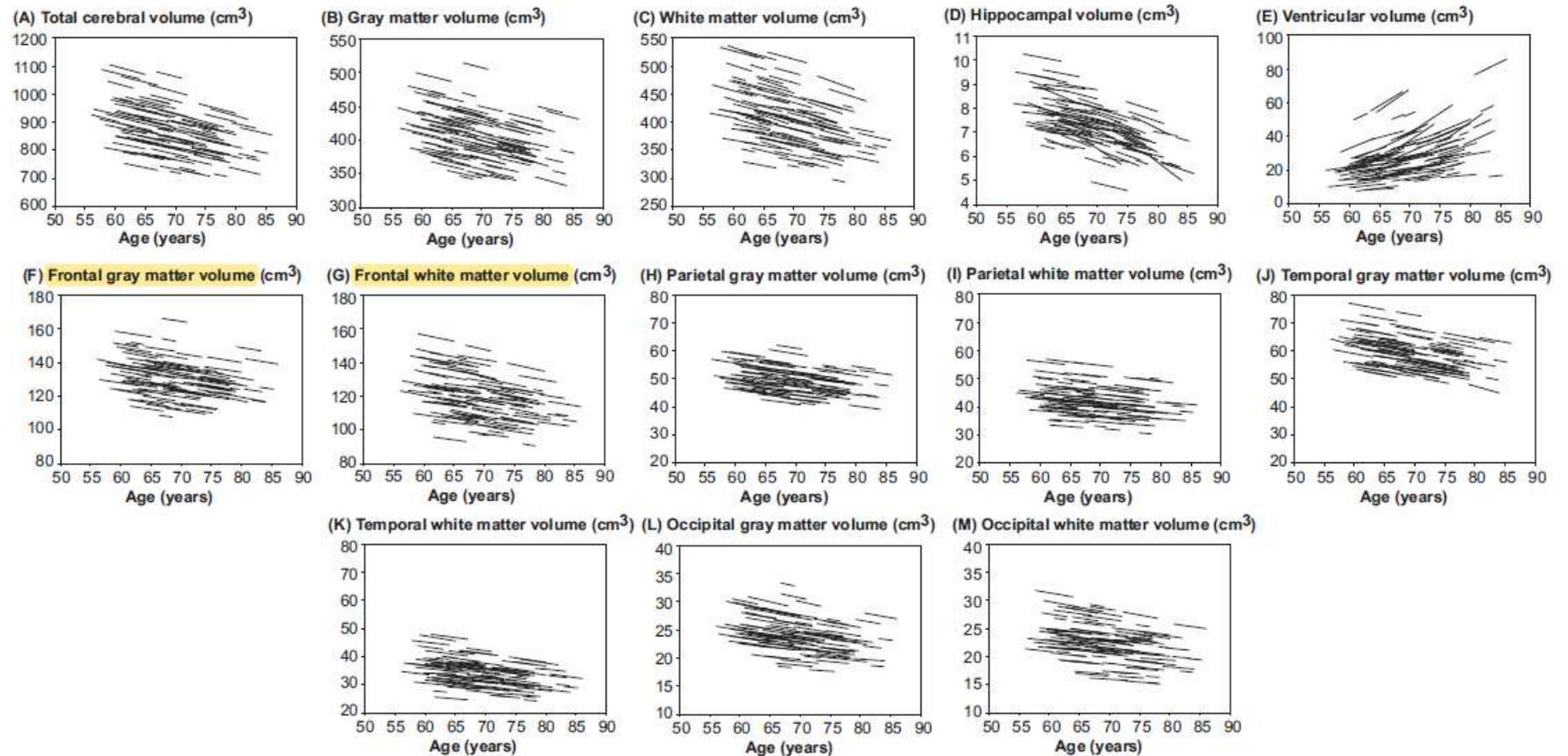
# Ensemble du cerveau



Grieve et al., 2005

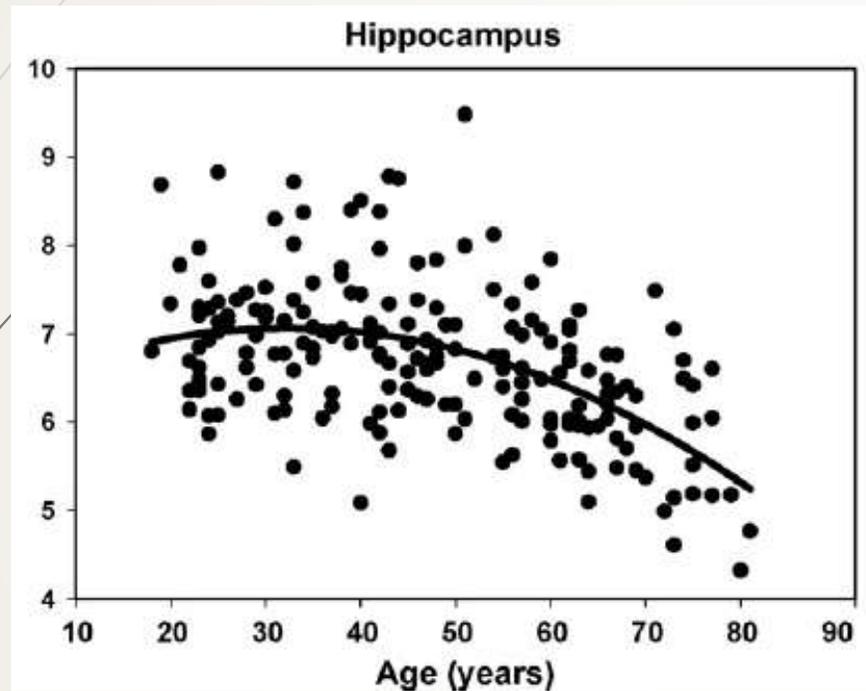
# Suivi sur 8 ans, 111 sujets, Singapour

## Déclin du volume de toutes les régions surtout régions frontales

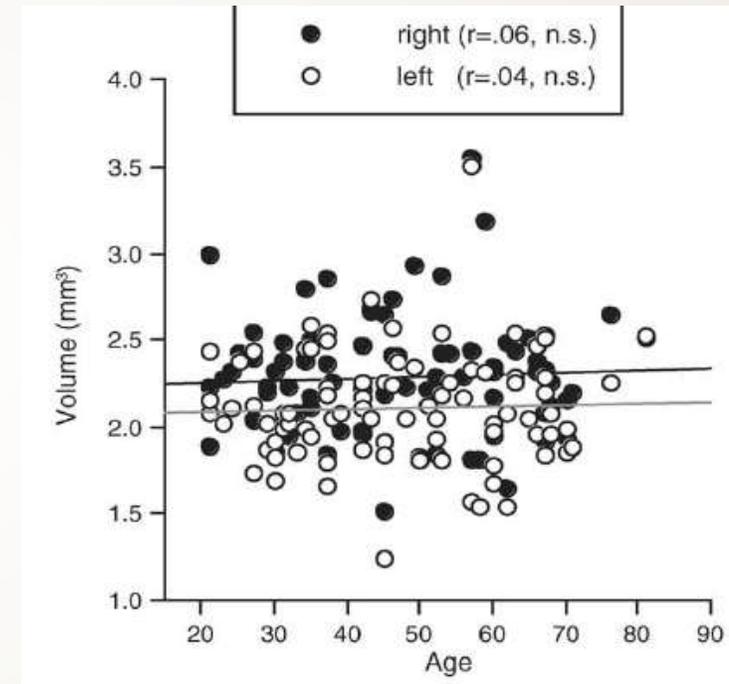


**Fig. 1.** Individual trajectories for five brain volume measures as well as gray and white matter volume in each lobar region; (A) total cerebral volume, (B) gray matter volume, (C) white matter volume, (D) hippocampal volume, (E) ventricular volume, (F, G) frontal, (H, I) parietal, (J, K) temporal, and (L, M) occipital. All volumes are in cm<sup>3</sup>. (2-column fitting image).

# Focus sur l'hippocampe

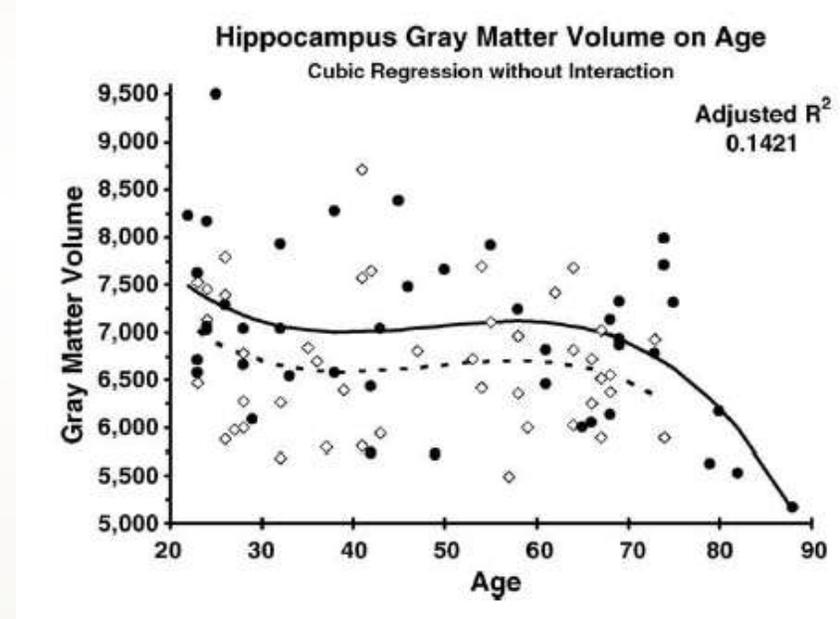
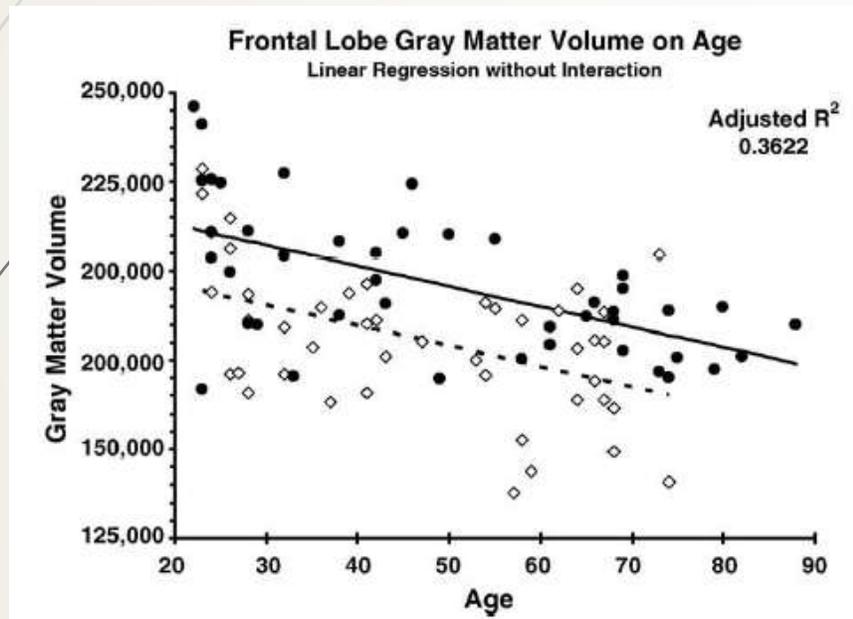


Kennedy et al., NOA, 2008



Sullivan et al., 2005

# Déclin linéaire vs non linéaire

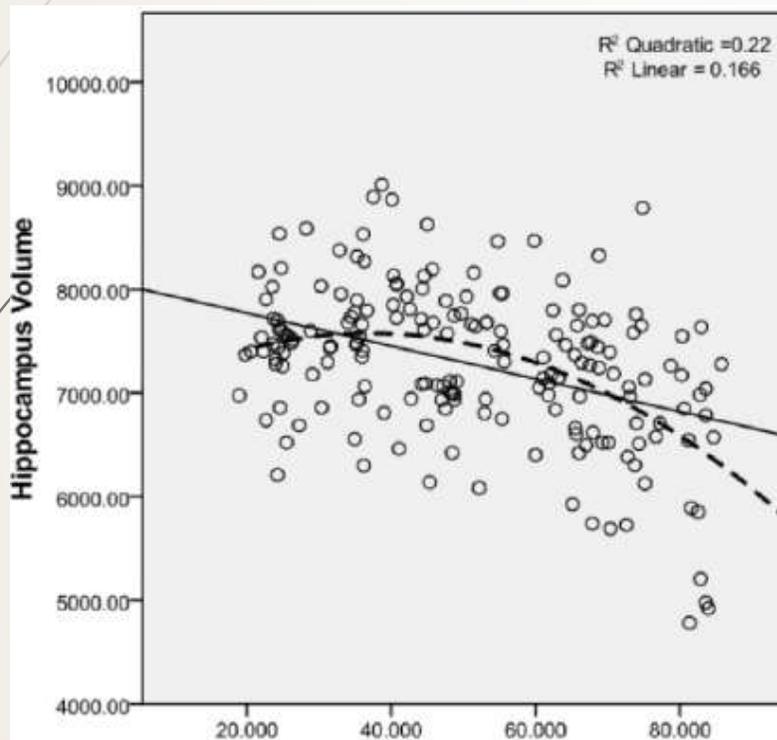


Allen et al., 2005

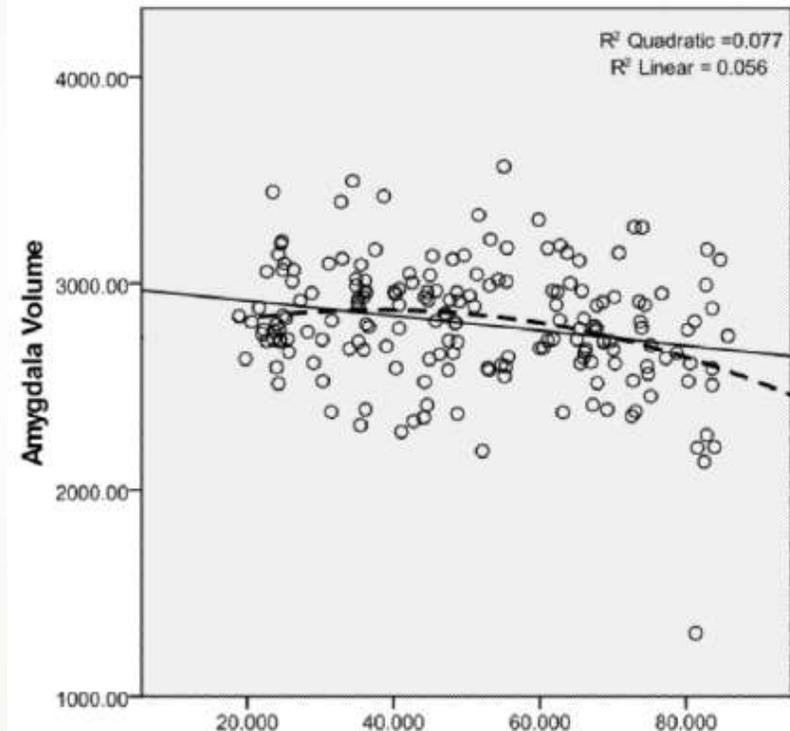
# Hippocampe vs amygdale

## 126 sujets, 19 à 85 ans

**Matt Goodro** *Psychiatry Res.* 2012



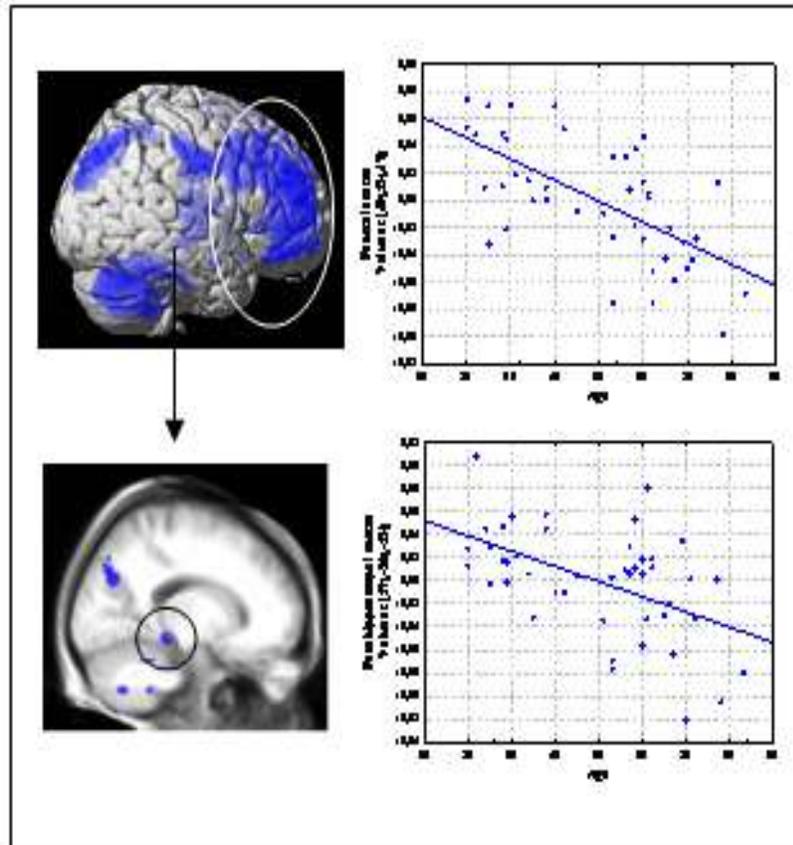
For the amygdala, a negative correlation between volume and age was found when all California subjects were analyzed together; however, this effect was not present when younger or middle-age groups (both in California and Hawaii) were examined separately. This is consistent with a number of studies that found amygdala age-related volume reduction in elderly samples (Allen, et al. 2005, Mu, et al. 1999, Walhovd, et al. 2005, 2009), but not in middle-age samples (Doty, et al. 2008, Jernigan, et al. 2001, Pruessner, et al. 2001).



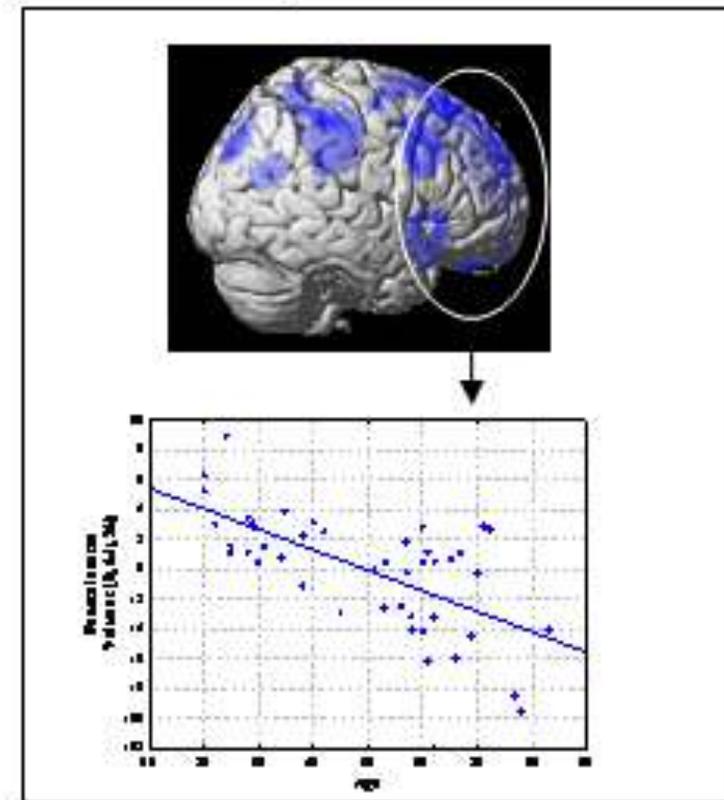
Déclin du volume de l'amygdale chez les sujets très âgés mais pas chez les sujets d'âge intermédiaire

# Régions les plus altérées

IRM

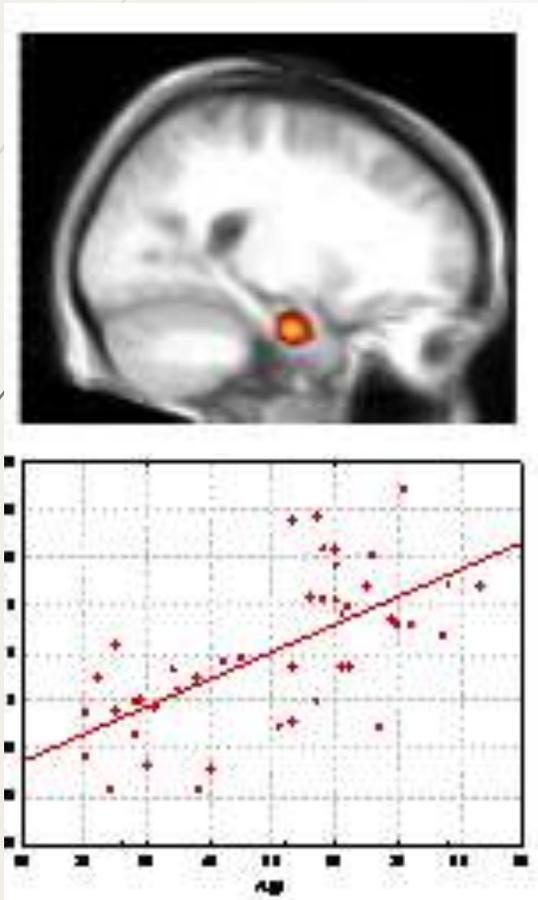


TEP

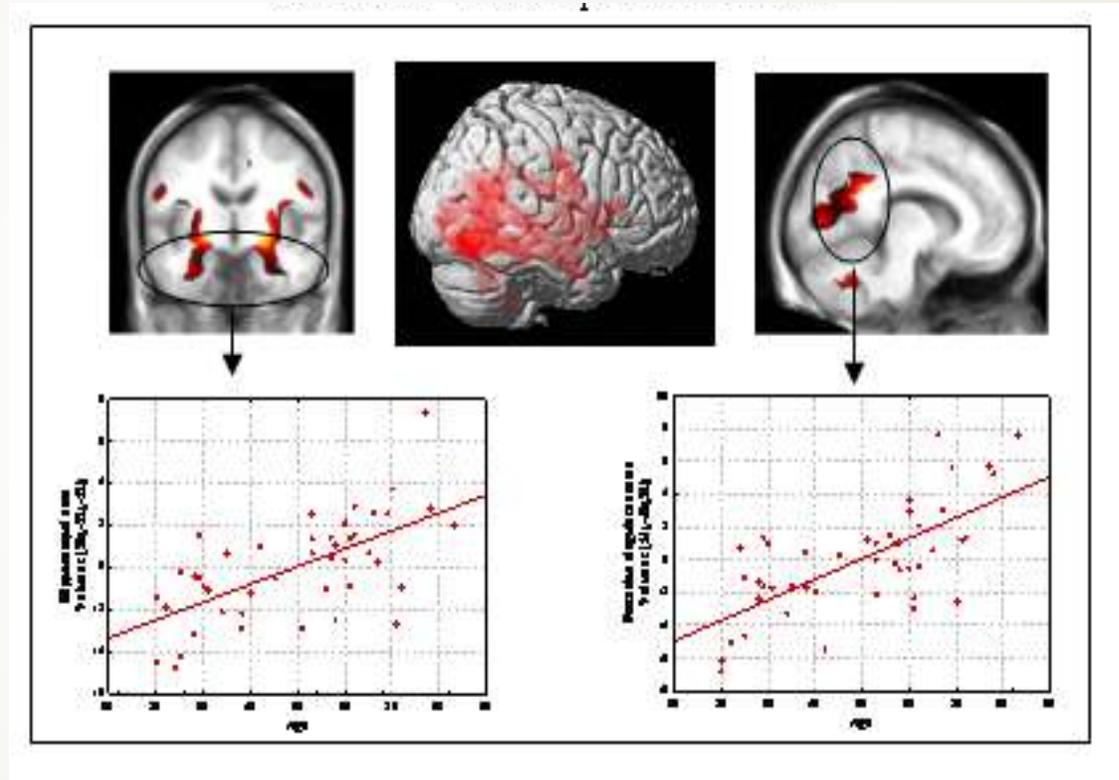


# Régions les mieux préservées

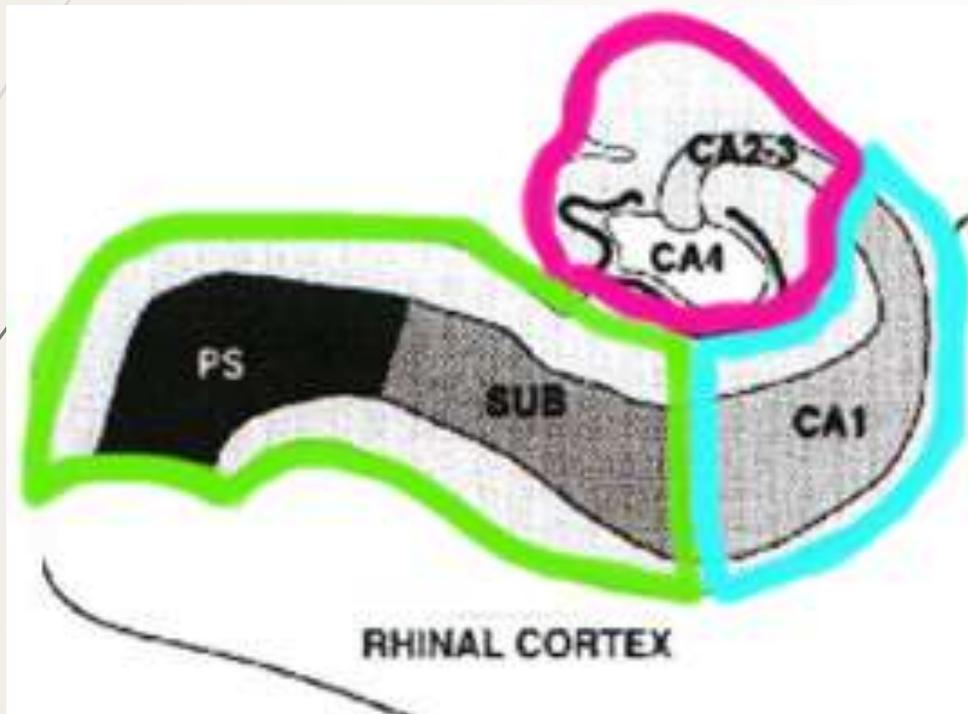
IRM

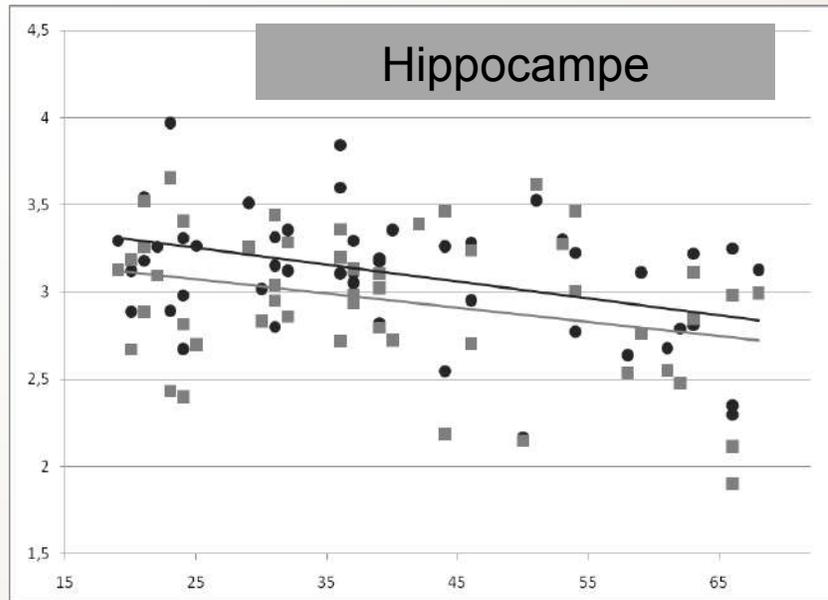
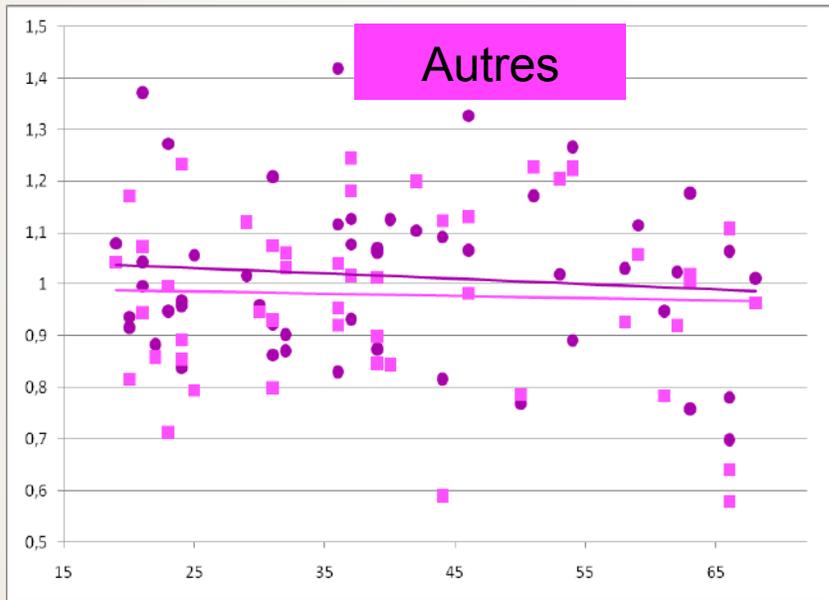
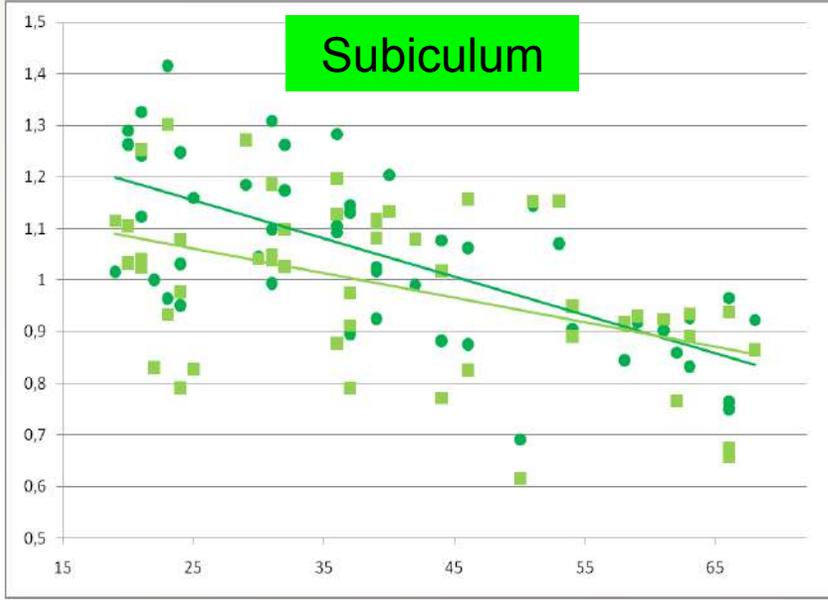
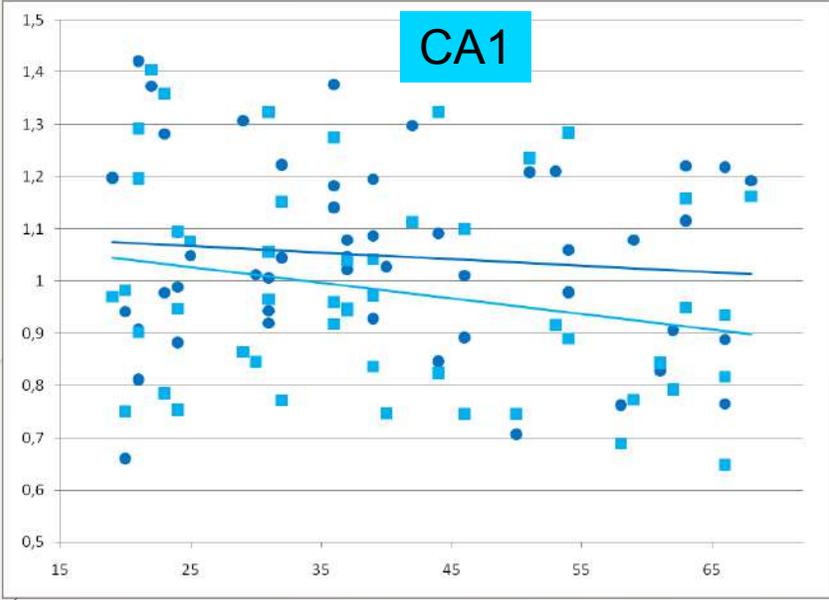


TEP



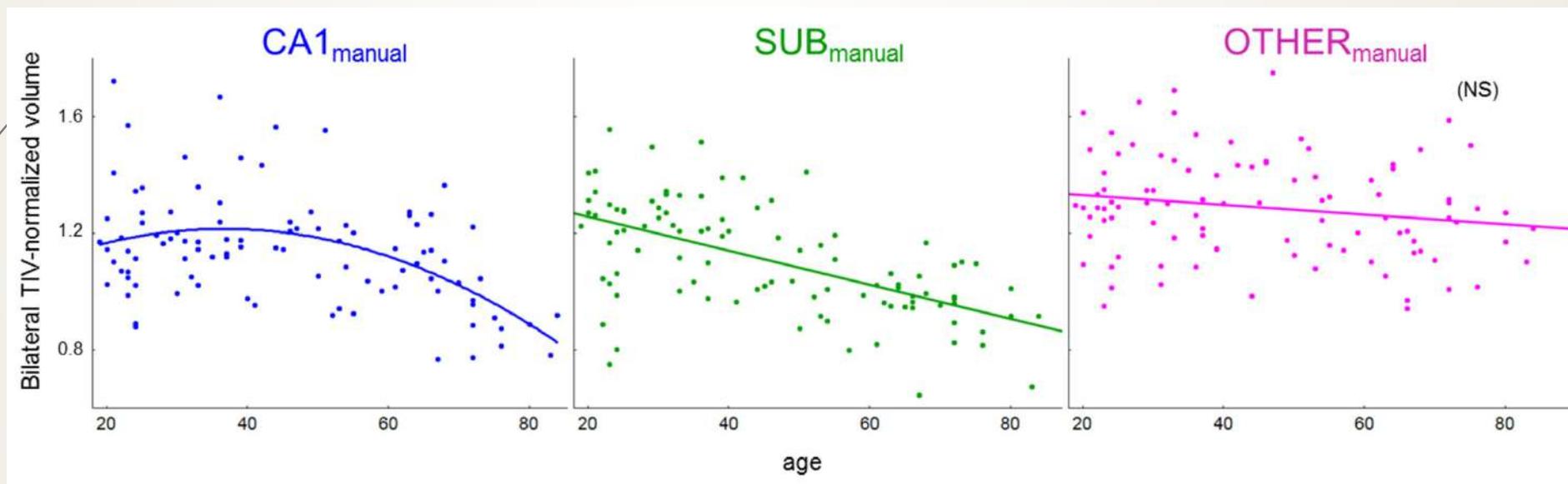
# Sous-régions hippocampiques





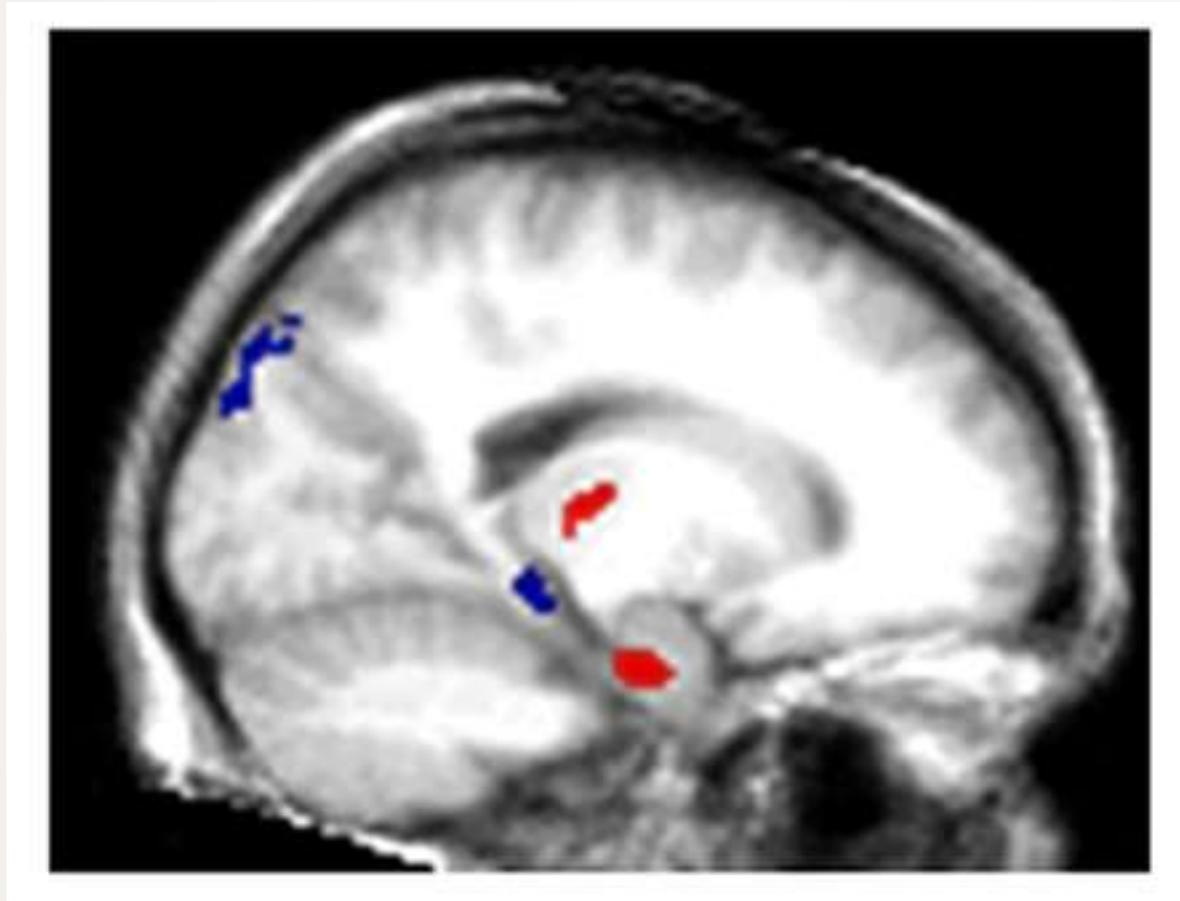
# Effet linéaire vs non linéaire

98 sujets sains âgés de 19 à 84 ans



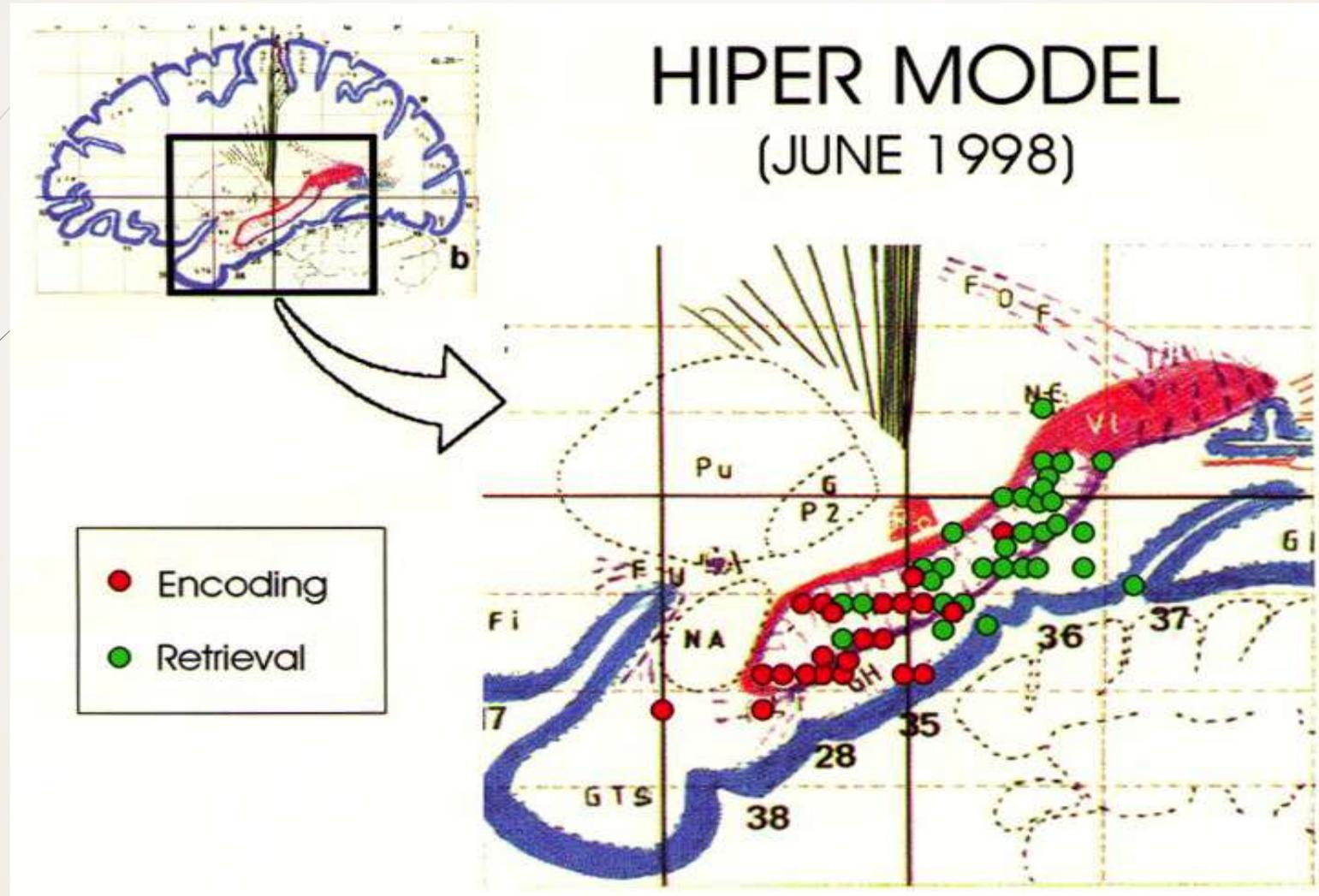
De Flores et al., 2014

# Hippocampe (IRM)



Kalpouzos et al., 2009

# Rôle de l'hippocampe



Lepage et al., 1998 ; Spaniol et al., 2009

# I.R.M. substance blanche

209 sujets âgés de 60 à 100 ans

**Table 3** Relationship of total WMH volume to five cognitive domains

Composite score of cognition	Estimate	SE	<i>p</i> value
Perceptual speed	-0.462	0.110	<0.001
Episodic memory	-0.102	0.089	0.255
Semantic memory	-0.145	0.090	0.109
Working memory	0.032	0.122	0.792
Visuospatial ability	-0.062	0.103	0.543

**Table 5** Relationship of total gray matter volume to five cognitive domains

Composite score of cognition	Estimate	SE	<i>p</i> value
Perceptual speed	0.003	0.001	0.013
Episodic memory	0.003	0.001	0.001
Semantic memory	0.001	0.001	0.237
Working memory	0.001	0.001	0.631
Visuospatial ability	0.002	0.001	0.143

MRI measure	Model 1 Estimate (SE), <i>p</i>	Model 2 Estimate (SE), <i>p</i>	Model 3 Estimate (SE), <i>p</i>
Adjusted $R^2$	0.20	0.16	0.21
WMH volume	-0.462 (0.110), <0.001	-	-0.452 (0.114), <0.001
Gray matter volume	-	0.003 (0.001), 0.013	0.002 (0.001), 0.138

All models adjusted for age, sex, and education

Model 1 WMH volume only, Model 2 gray matter volume only, Model 3 both WMH and gray matter volumes

Importance de la substance blanche

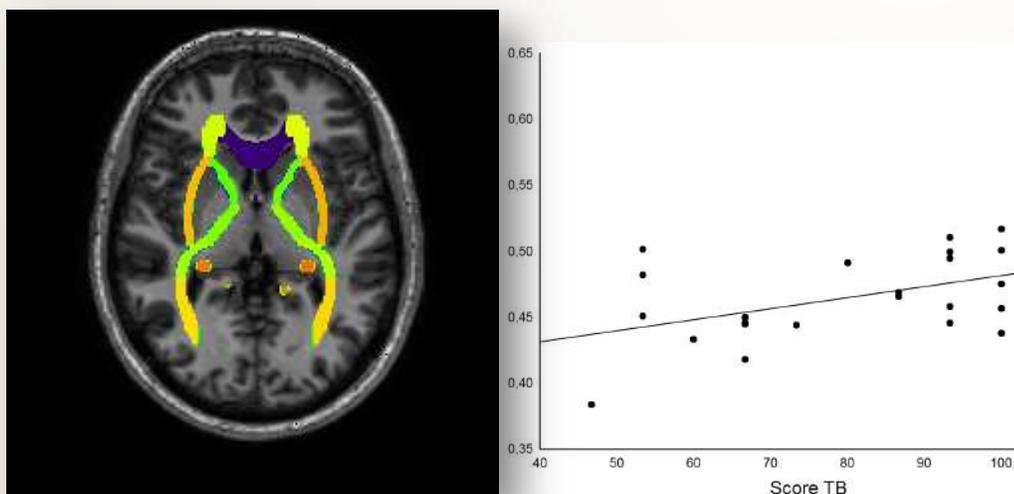
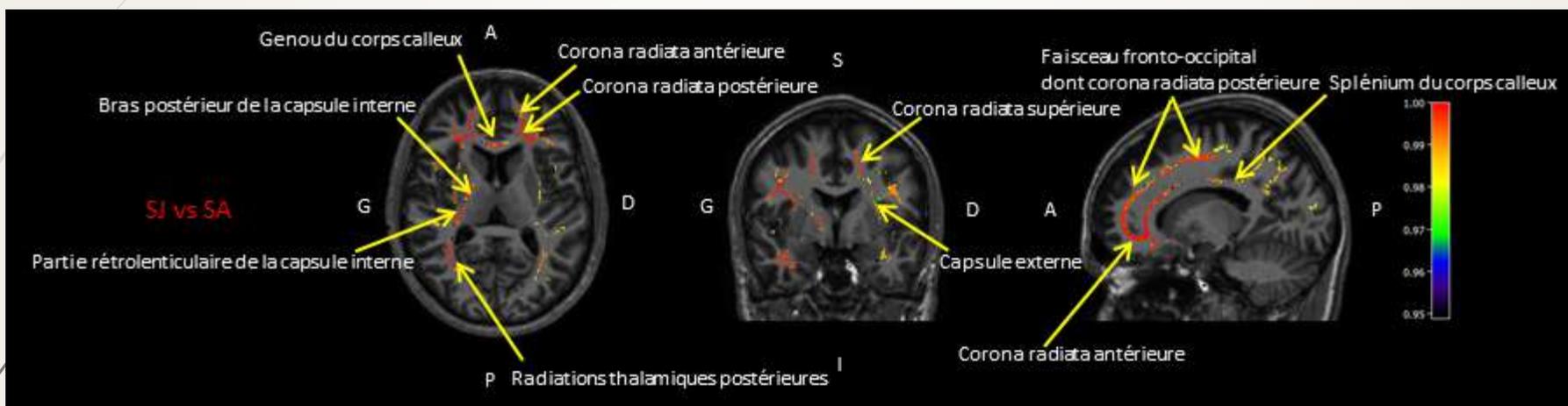
et de la vitesse de traitement

Zoe Arvanitakis<sup>1,2</sup>

Brain Struct Funct (2016)

# I.R.M. substance blanche, Imagerie DTI

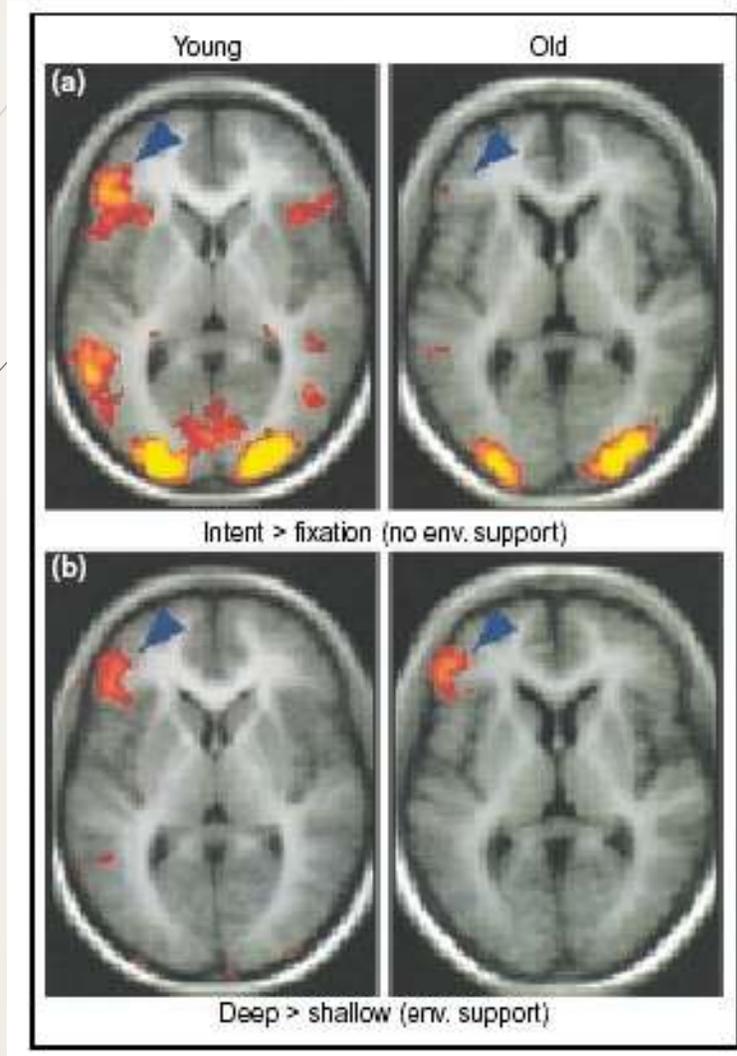
## Diminution de l'anisotropie (FA) au cours du vieillissement



Alexandrine Morand

- Relation entre la diminution de l'intégrité de la SB antéro-postérieure (faisceau fronto-occipital) et le déclin de la mémoire prospective
- Pas de relation avec le volume de SG
- Effet de l'âge sur le déclin en *time-based* lié un problème de connectivité plutôt qu'à une atrophie

# Etudes d'activation : 1) encodage



a) Encodage spontané = sous-recrutement frontal G

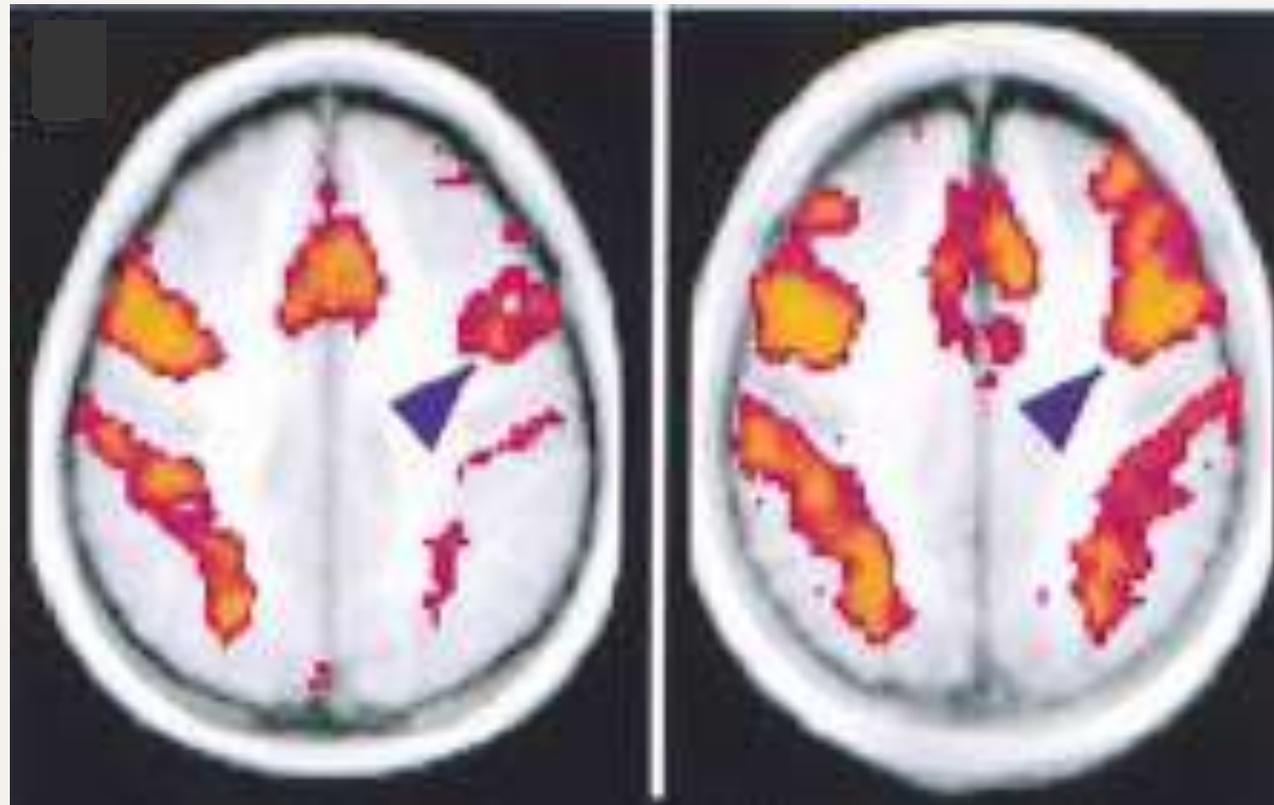
b) Encodage orienté  
(sémantique) réversible

Logan et al., Neuron, 2002,

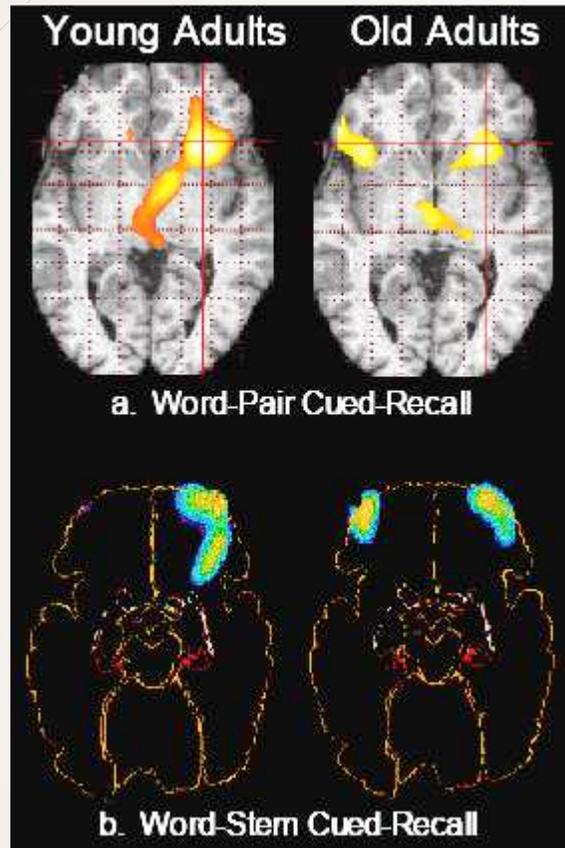
# Etudes d'activation : encodage

Young

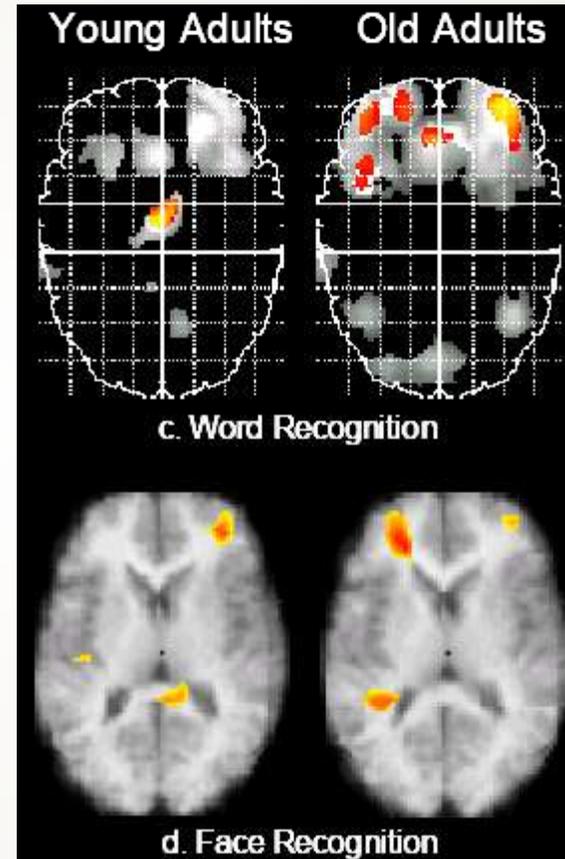
Old



# Etudes d'activation : récupération



- a) Cabeza et al. 1997
- b) Backman et al., 1997



- c) Madden et al., 1999
- d) Grady et al. 2000



# Modèle HAROLD (Cabeza, 2002) Hemispheric Asymmetry Reduction in OLD adults

## 1. **Dédifférentiation (Li et Lindenberger, 1999)**

Inverse de la différenciation qui s'opère dans l'enfance Difficulté à recruter des processus spécifiques

Argument = corrélations entre les performances cognitives et sensorielles augmentent avec l'âge

Etudes transversales le plus souvent, mais voir étude longitudinale

## 2. **Compensation (Cabeza et al.)**

Tâches plus coûteuses pour les âgés, recrutent les 2 hémisphères pour compenser

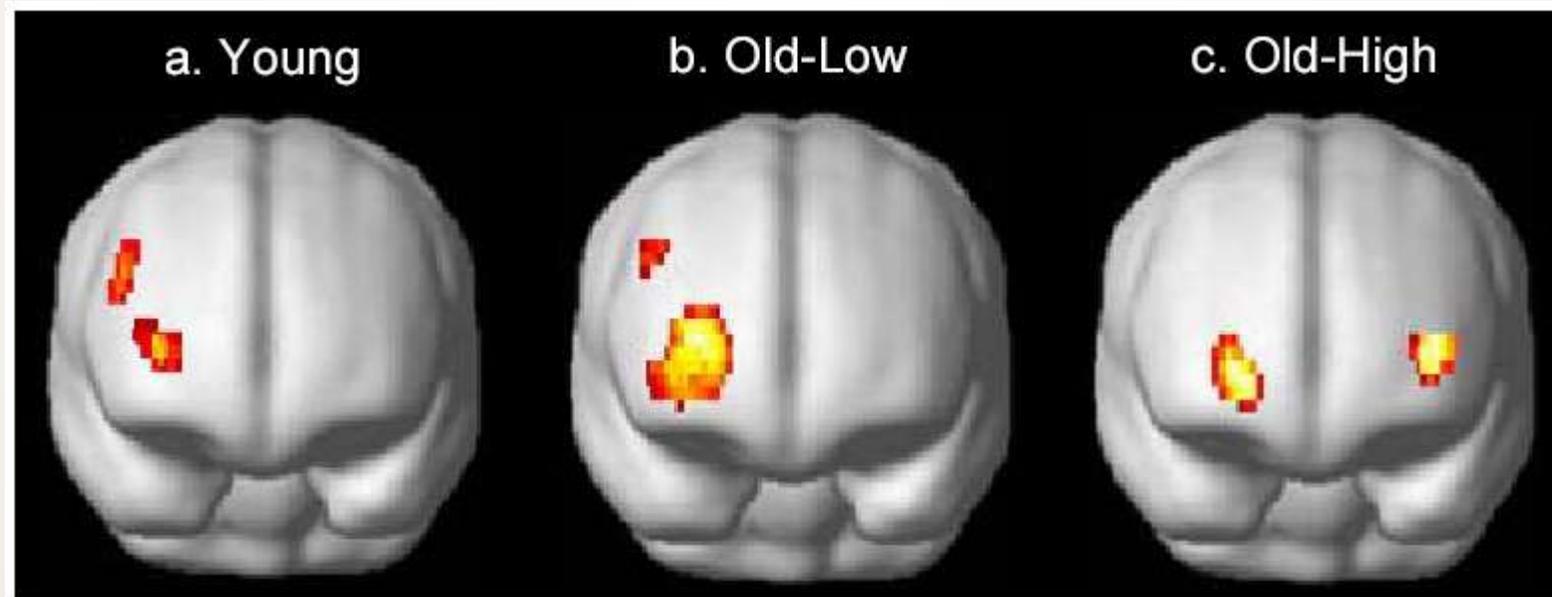
Rôle compensatoire (alors les performances doivent être bonnes)

# Modèles testés par Cabeza et al., 2002

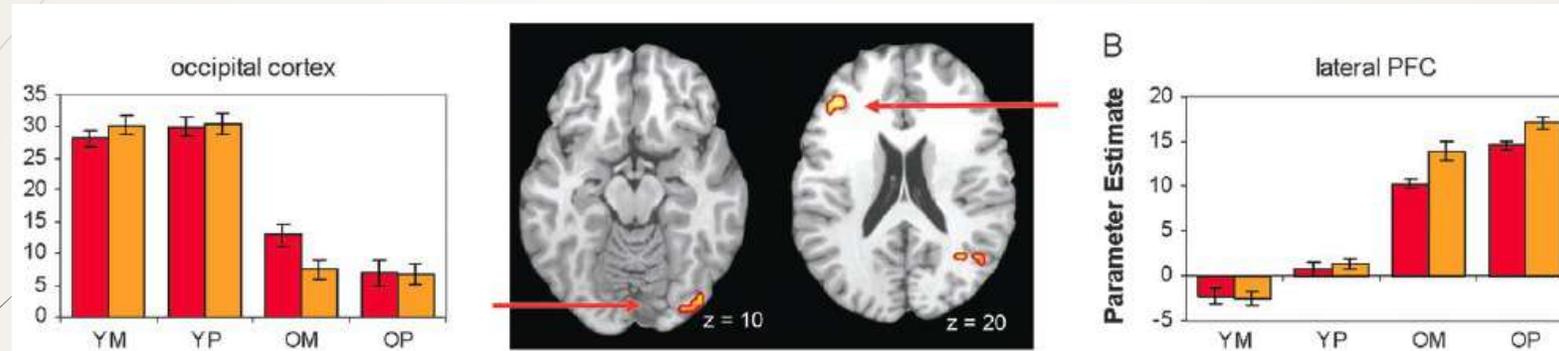
3 groupes de sujets sélectionnés sur la base d'une large batterie de tests de mémoire

1) Jeunes ; 2) âgés "mauvais"; 3) âgés "bons"

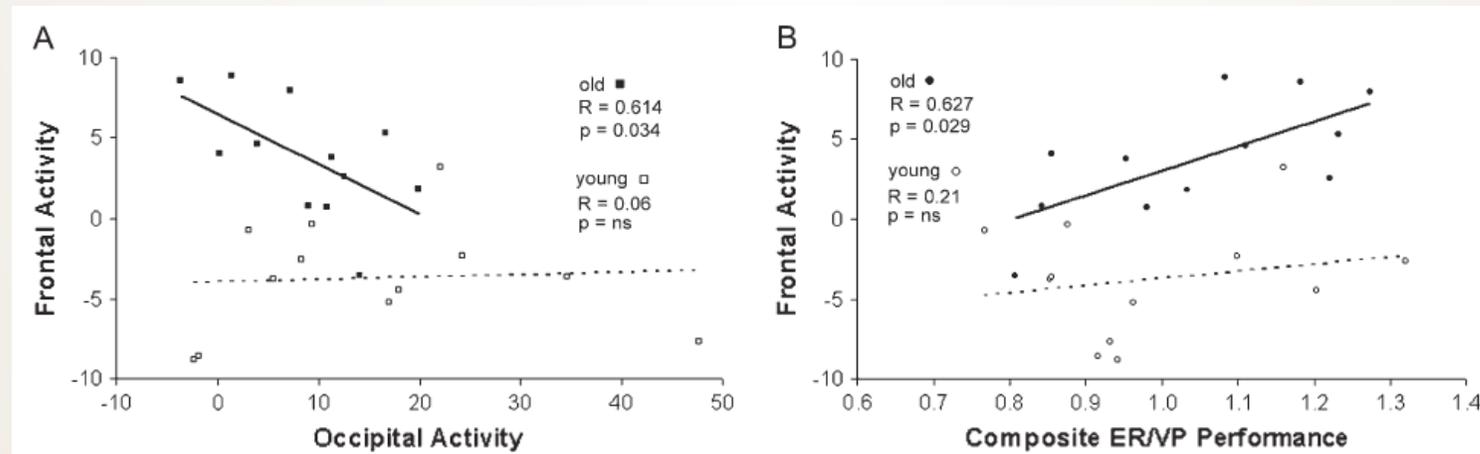
Tâche de récupération (rappel de la source)



# Compensatoire/cortex occipital? PASA (post-Ant shift in aging)



Moins d'activation en occipital et plus en frontal



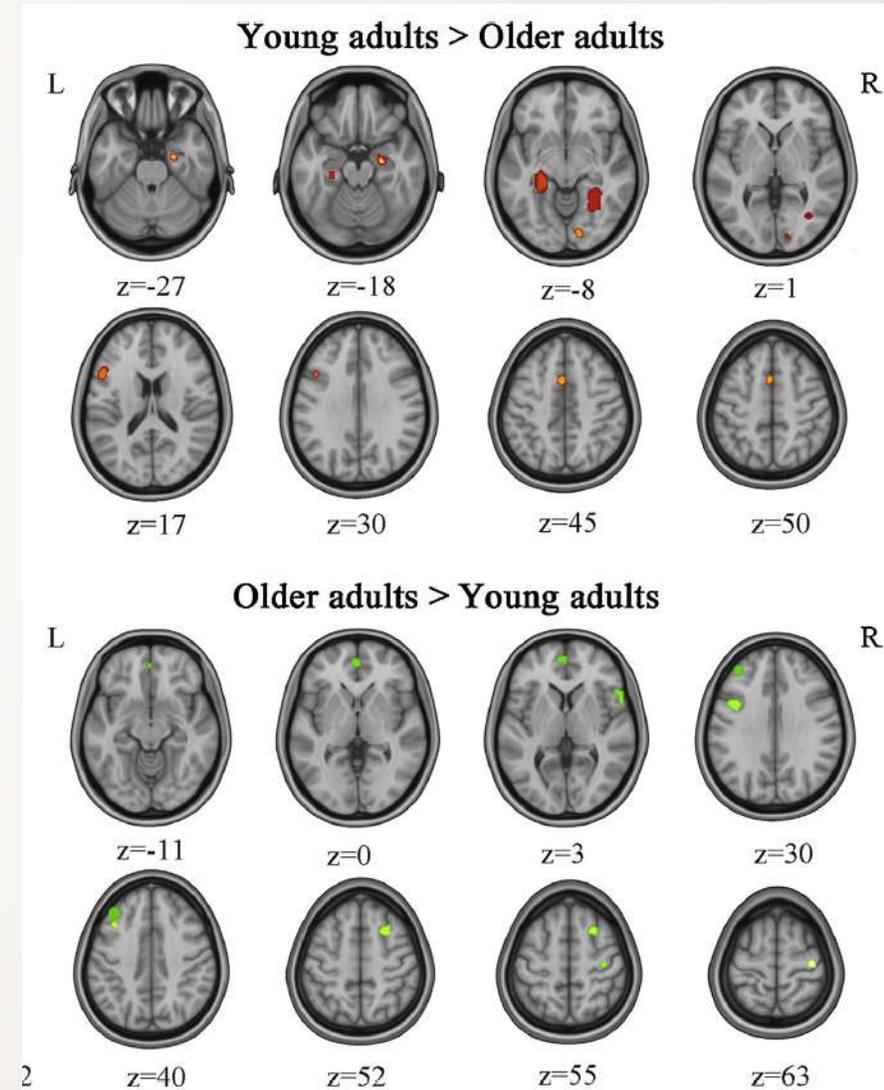
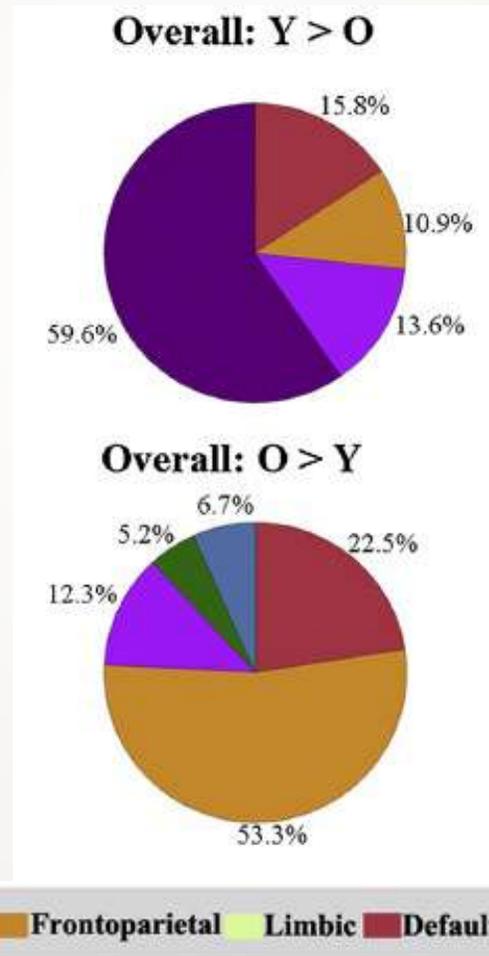
Corrélations significatives seulement chez les âgés

# Méta-analyse 114 études IRMf (encodage, récupération et fonction exécutives), 1845 jeunes et 2035 âgés

H.-J. Li et al. / *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 57 (2015) 156–174

➤ Diminutions des activations (surtout réseau visuel =59%)

➤ Augmentation des activations (réseau FP =53%)

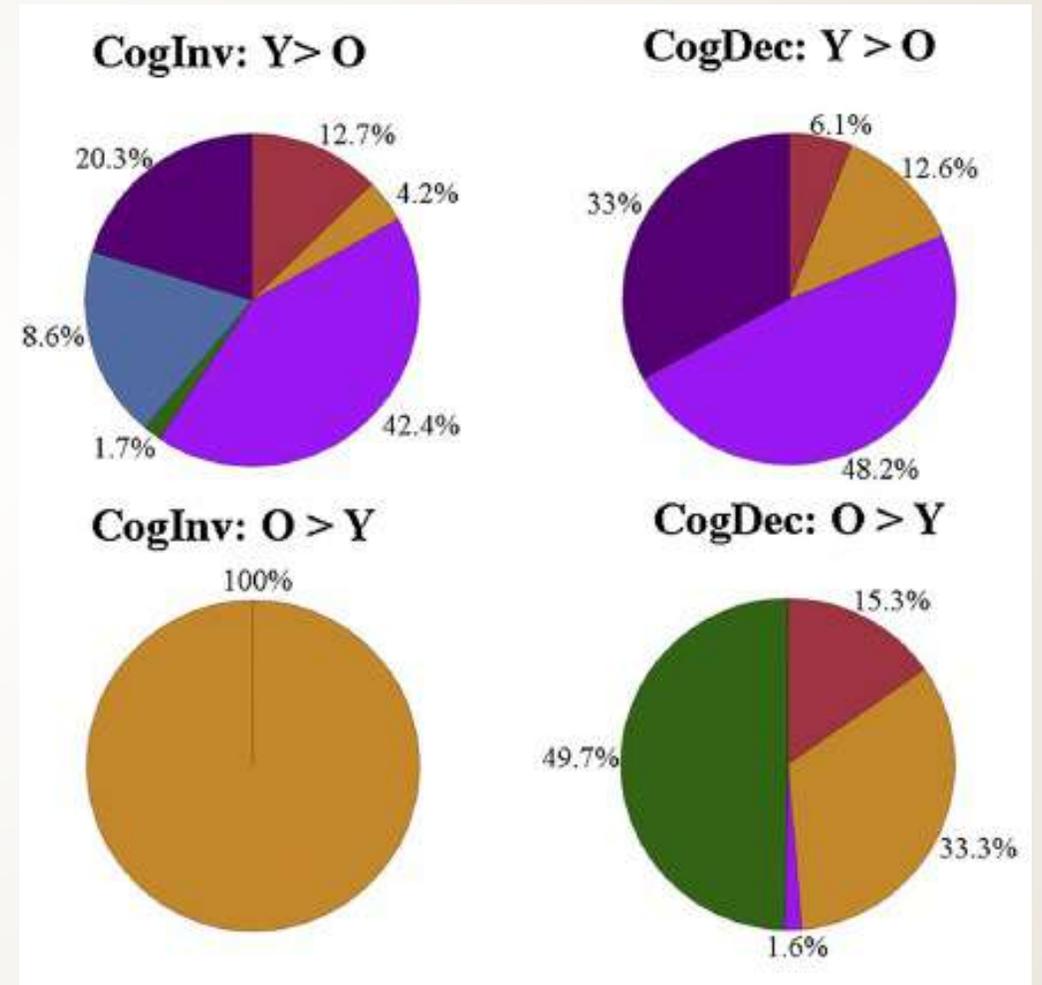


■ Visual 
 ■ Somatomotor 
 ■ Dorsal Attention 
 ■ Ventral Attention 
 ■ Frontoparietal 
 ■ Limbic 
 ■ Default

# En tenant compte des performances

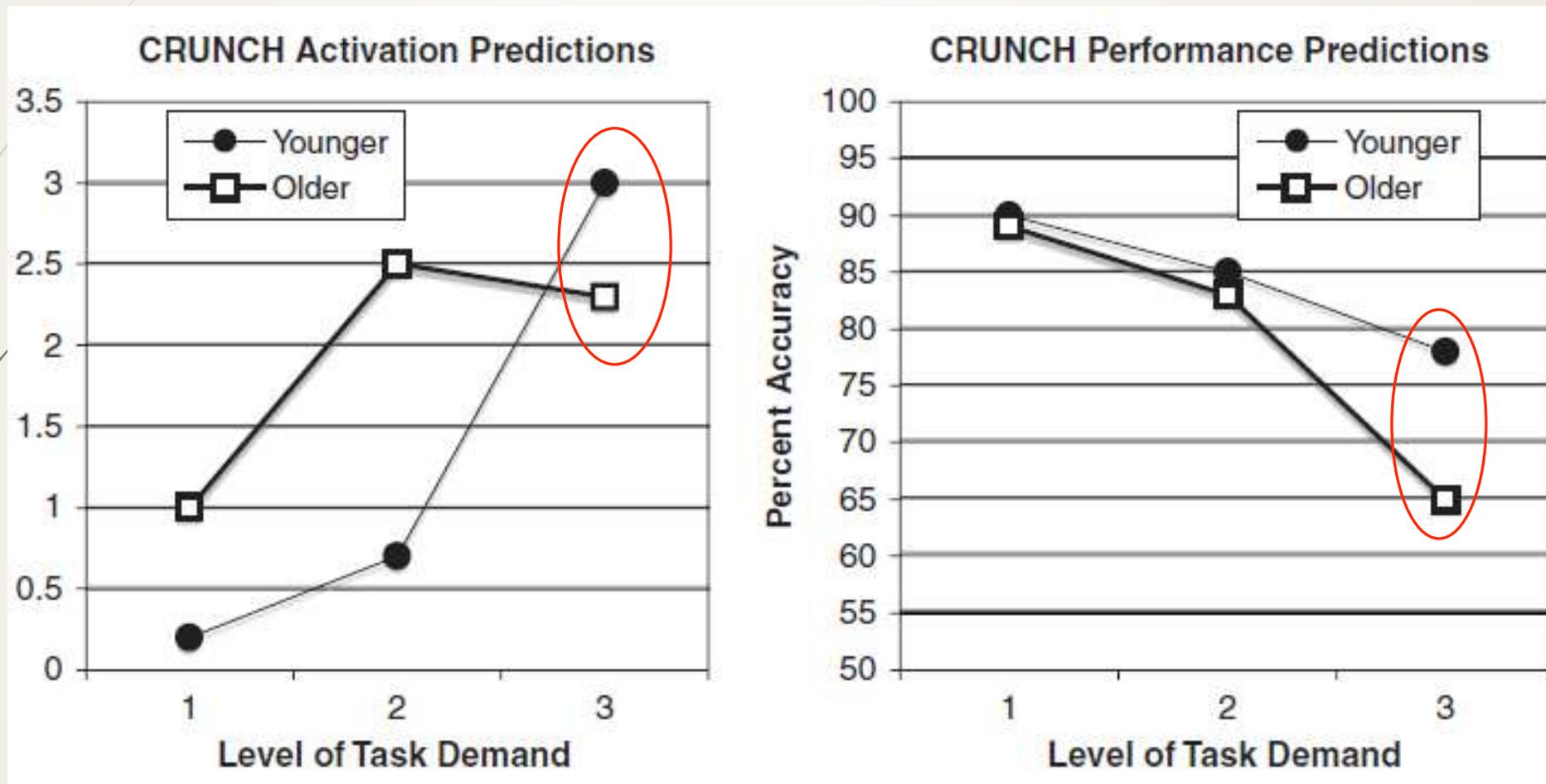
performants vs moins performants

- **Hypo-activations** : même pattern
- **Hyper-activations** : différence selon le niveau de performances:
- **Uniquement le réseau fronto-pariétal** vs plus distribuées



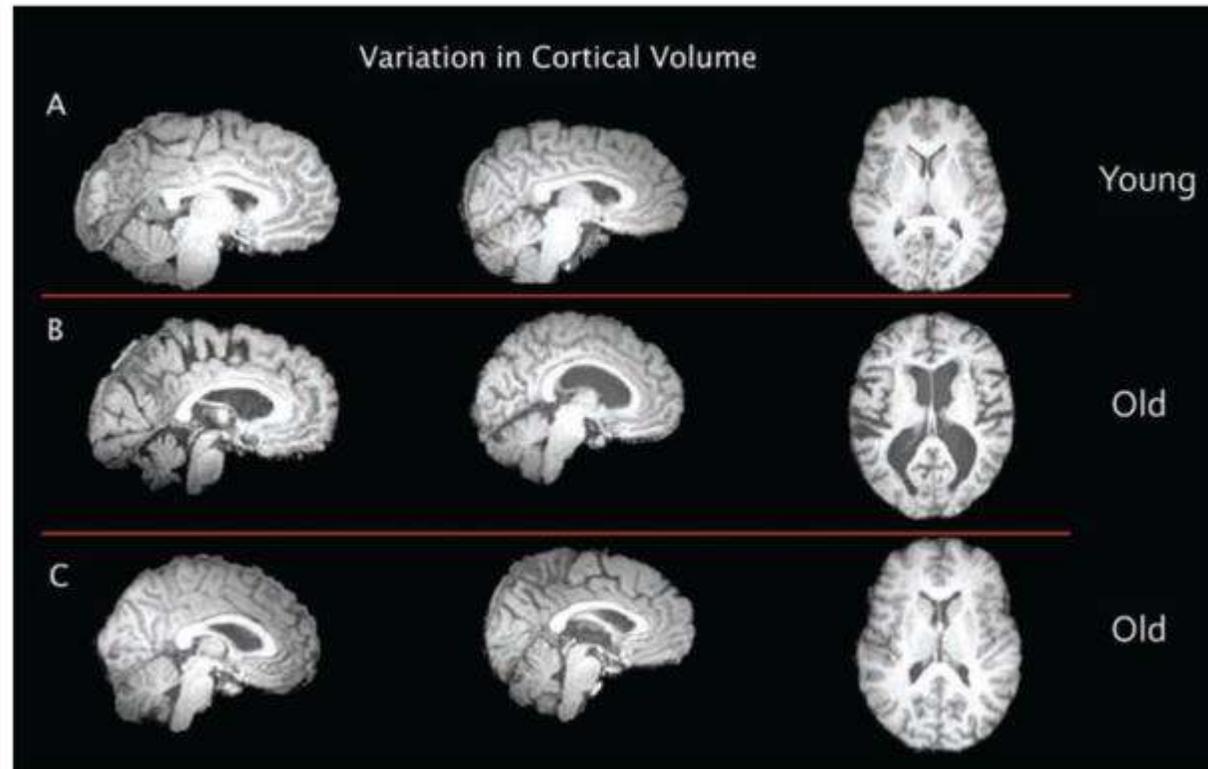
Visual Somatomotor Dorsal Attention Ventral Attention Frontoparietal Limbic Default

# Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis : **CRUNCH**



# Variabilité interindividuelle

Erickson 2011

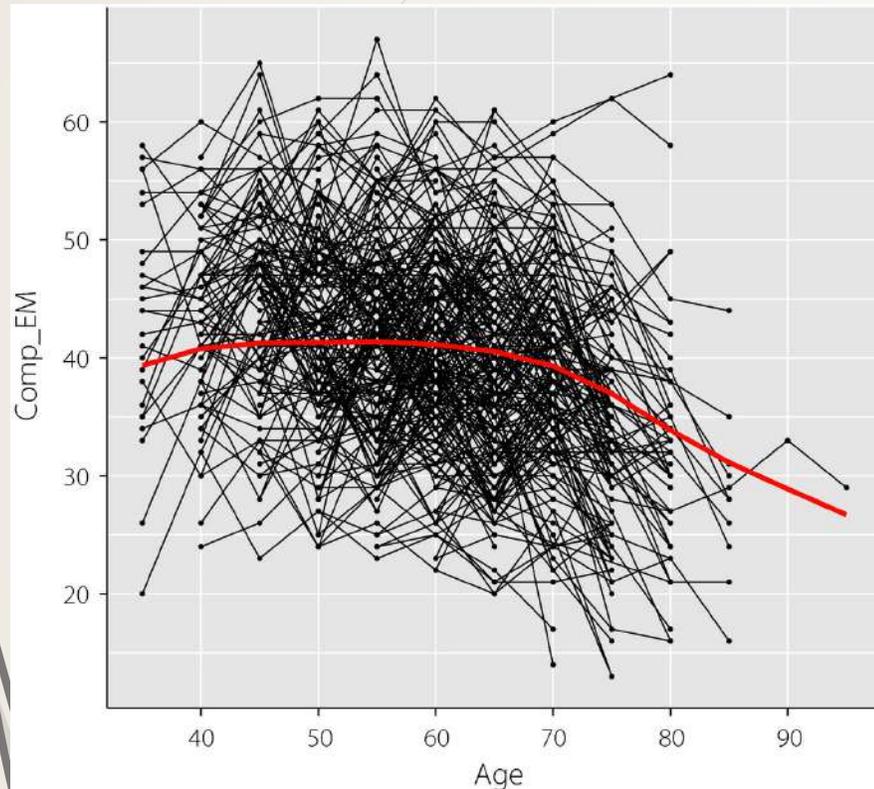


Groupe de  
sujets jeunes  
(m=22 ans)

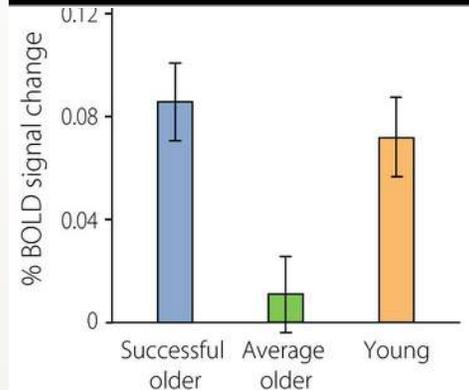
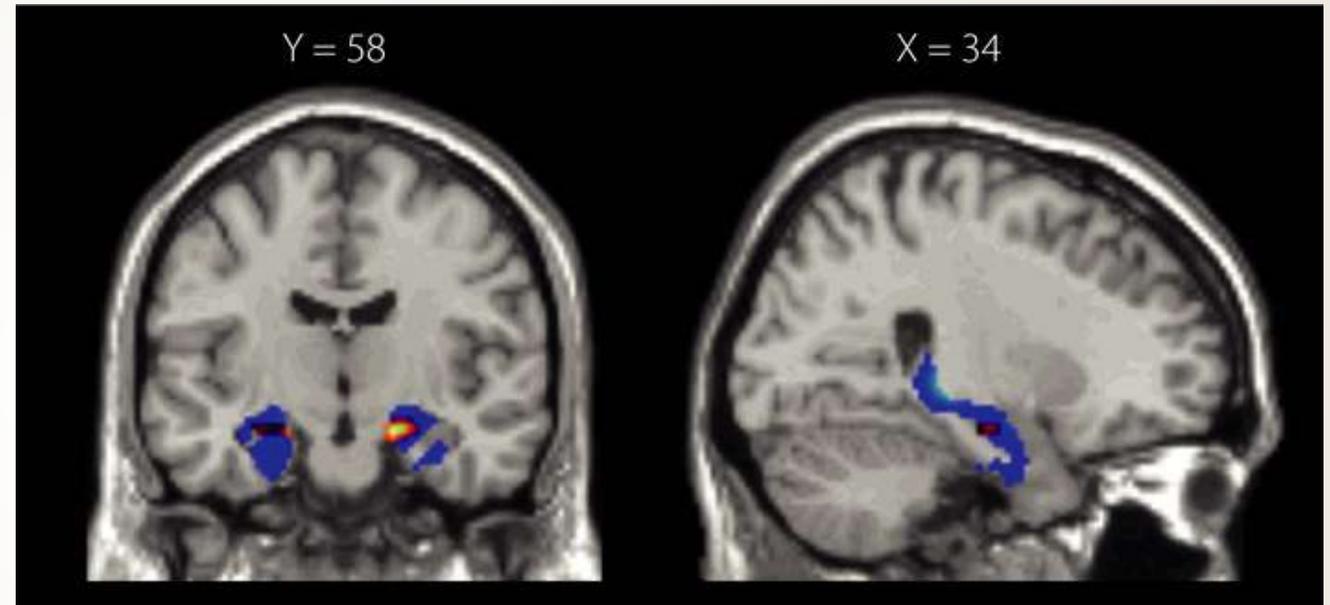
Groupe de  
sujets âgés (m  
= 72 ans)

Groupe de  
sujets âgés (m  
= 72 ans)

2017



Etude longitudinale (Suède)  
Déclin de la mémoire épisodique  
(en rouge, le déclin moyen)



■ Main effect of Encoding  
■ Ageing effect on Encoding

Hypoactivation de  
l'hippocampe, mais pas chez  
ceux qui sont « performants »

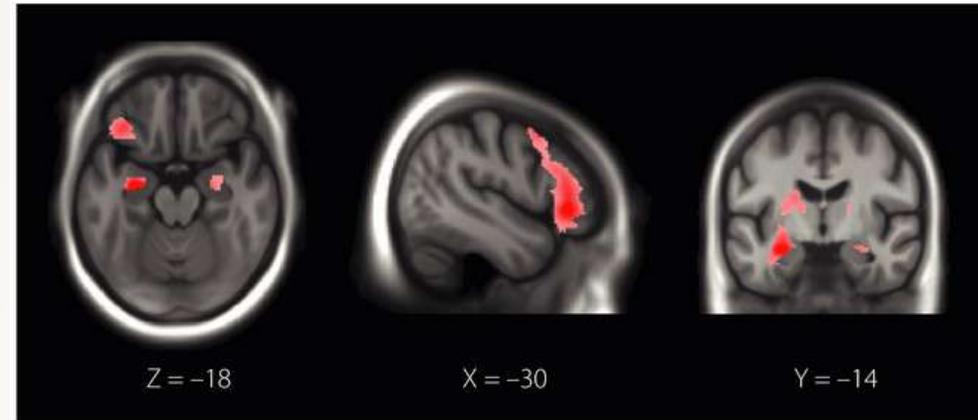
# Connectivité hippocampique

Régions connectées à l'hippocampe gauche pendant l'encodage (cx préfrontal)

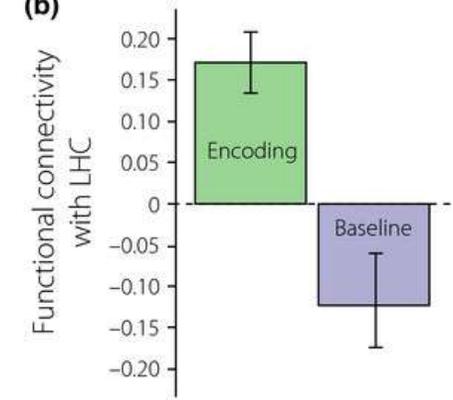
Diminution de la connectivité avec l'âge  
Augmentation des performances avec la connectivité

Network functionally connected to LHC during Episodic encoding

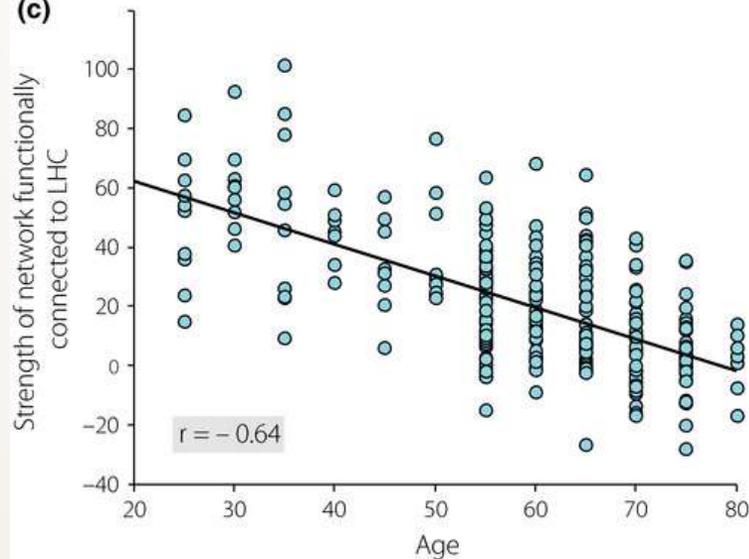
(a)



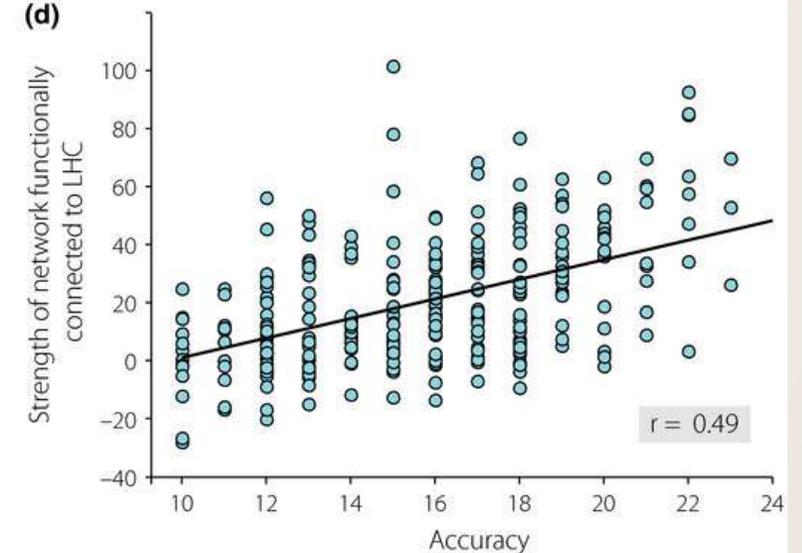
(b)



(c)



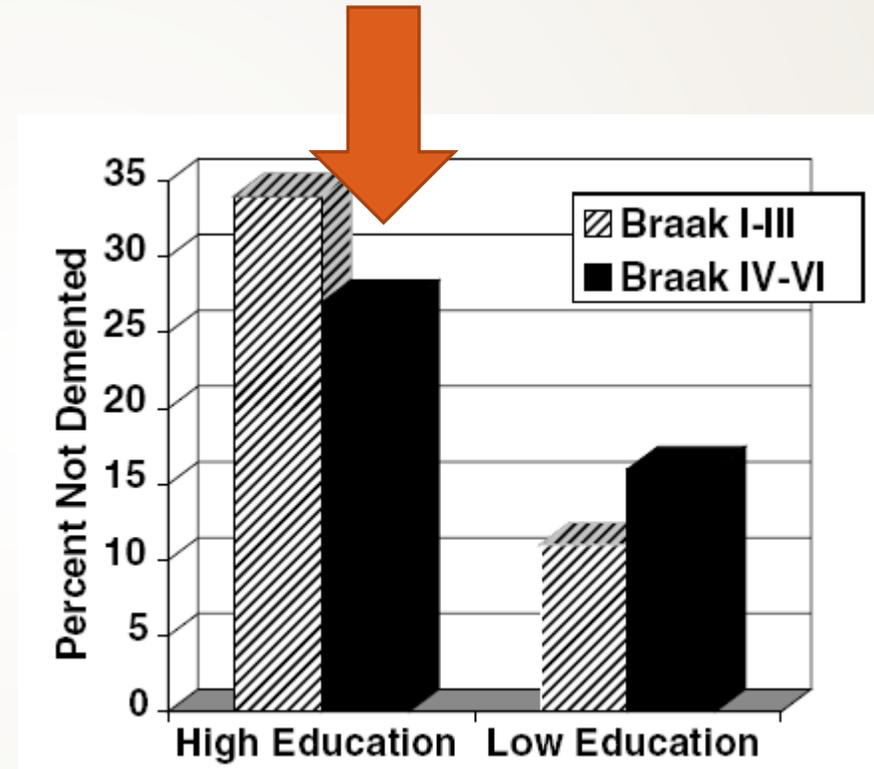
(d)



# Time, 2001: "How one scientist and 678 sisters are helping unlock the secrets of ALZHEIMER'S"



'The nun study' étude longitudinale commencée en 1986; investigateur principal : Snowdon



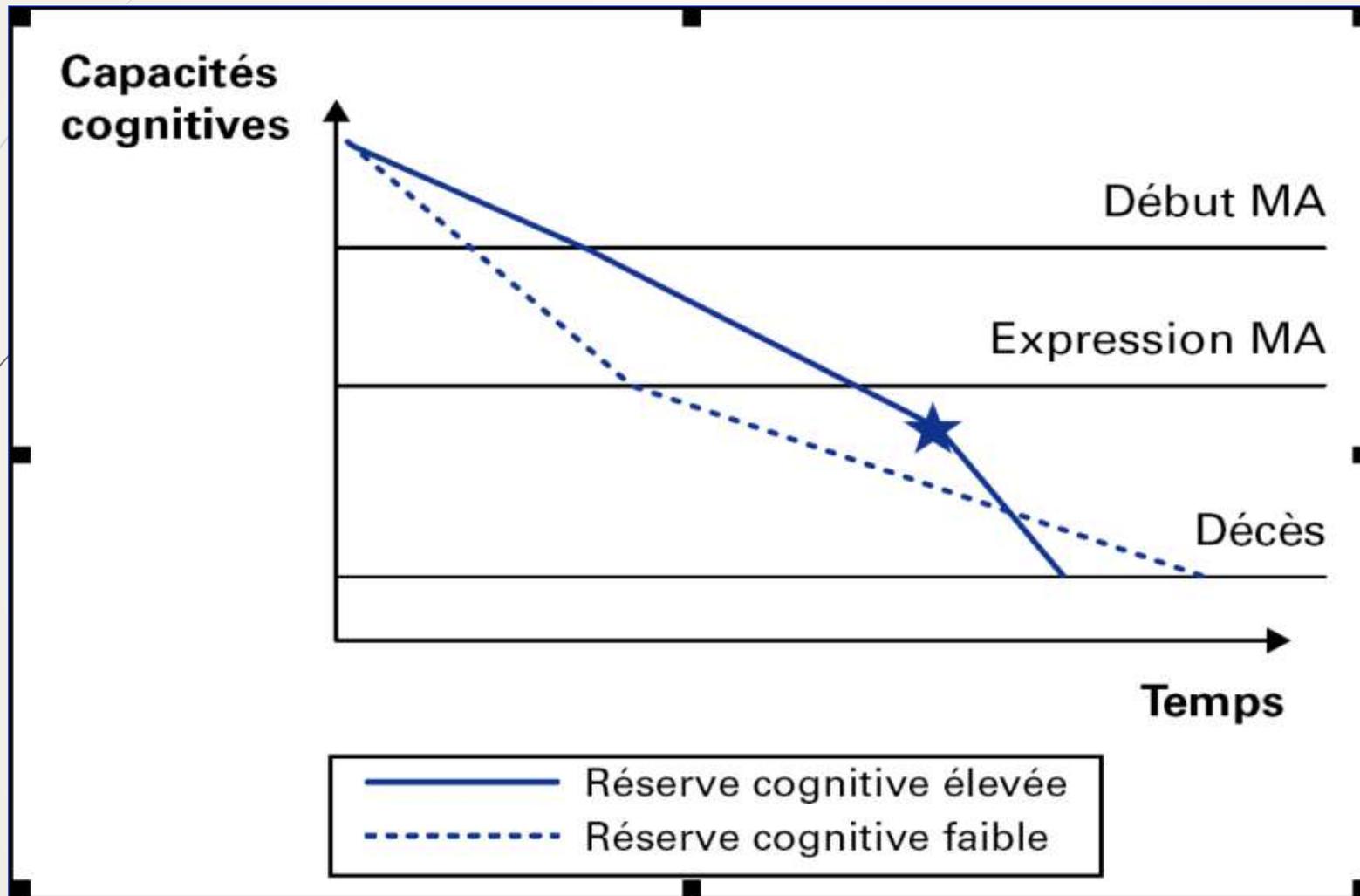
Critères MA

Autopsy cases

Plus de 25% des sujets éduqués (15% des moins éduqués) répondent aux critères de MA à l'autopsie, mais n'avaient pas les signes cliniques

Snowdon, 2003

# VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE RESERVE COGNITIVE



# Réserve cognitive

- Différences individuelles dans les processus cognitifs et les réseaux cérébraux recrutés pour réaliser une tâche donnée. Deux manières différentes :
- Réserve neurale : plus grande capacité à utiliser les réseaux cérébraux directement impliqués dans la réalisation d'une tâche cognitive en fonction du degré d'exigence de celle-ci.
- Compensation neurale: aptitude à modifier les stratégies cognitives, recruter réseau différent.



# Précurseurs de la réserve?

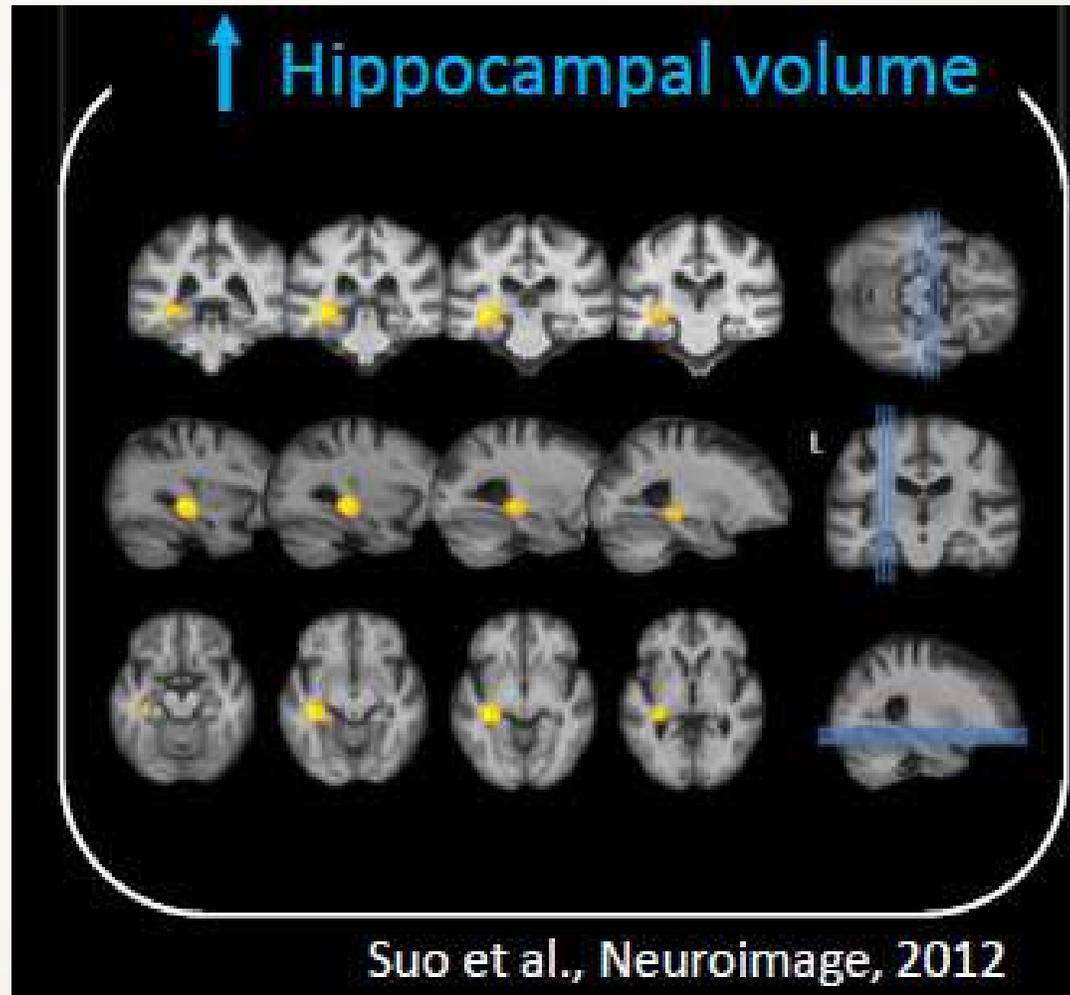
- Niveau d'études, nature de la profession exercée
- Interactions sociales : Taille du réseau social ; Engagement social
- variété des loisirs, musique
- pratique de l'exercice physique....

# Effet de la RC chez les sujets sains : plus grand volume de l'hippocampe

151 sujets sains  
âgés

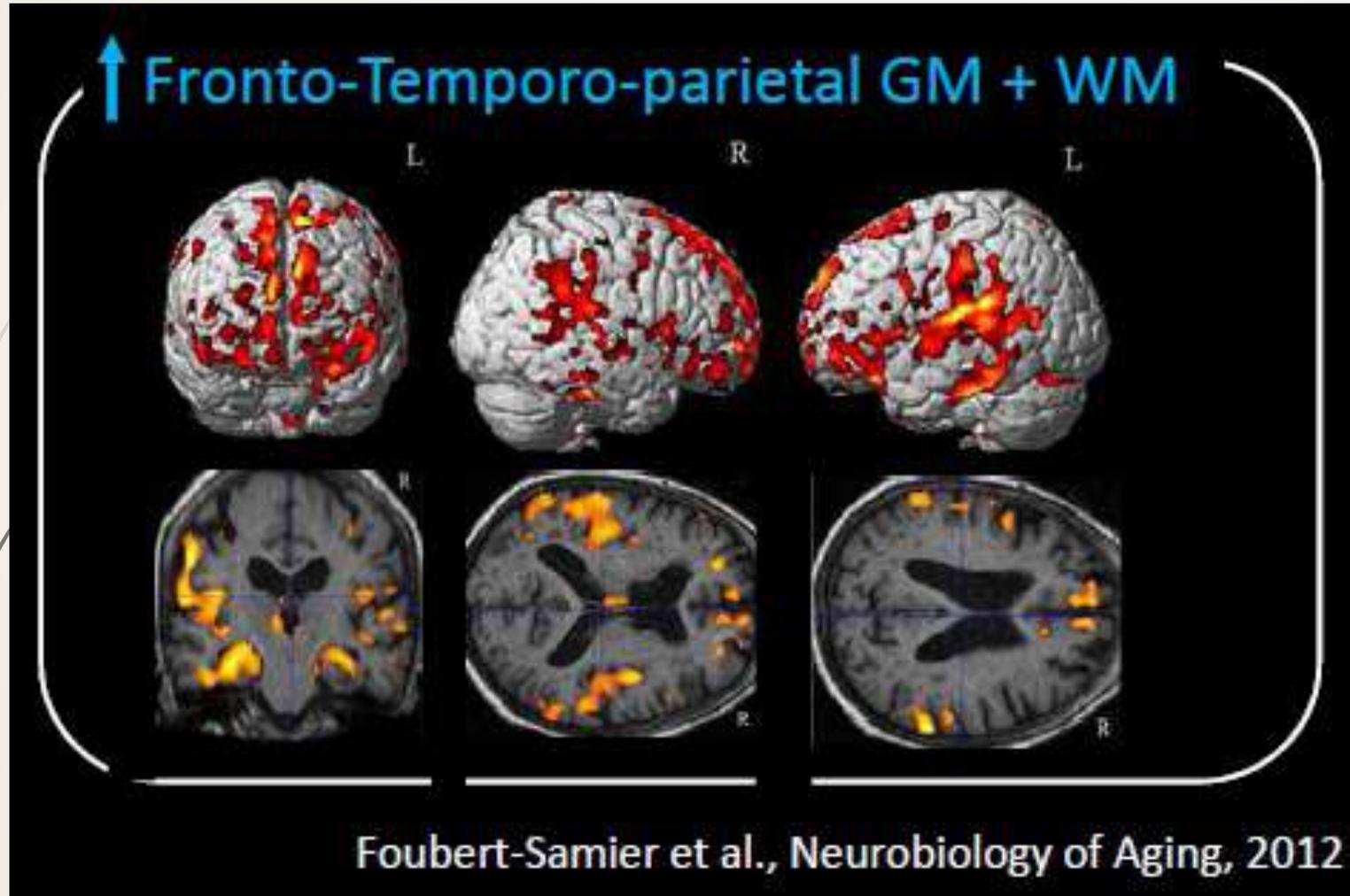
Lifetime  
Experiences  
Questionnaire  
(LEQ)

Principale variable :  
supervisory and  
managerial  
experience in  
midlife



Corrélations positives avec le questionnaire

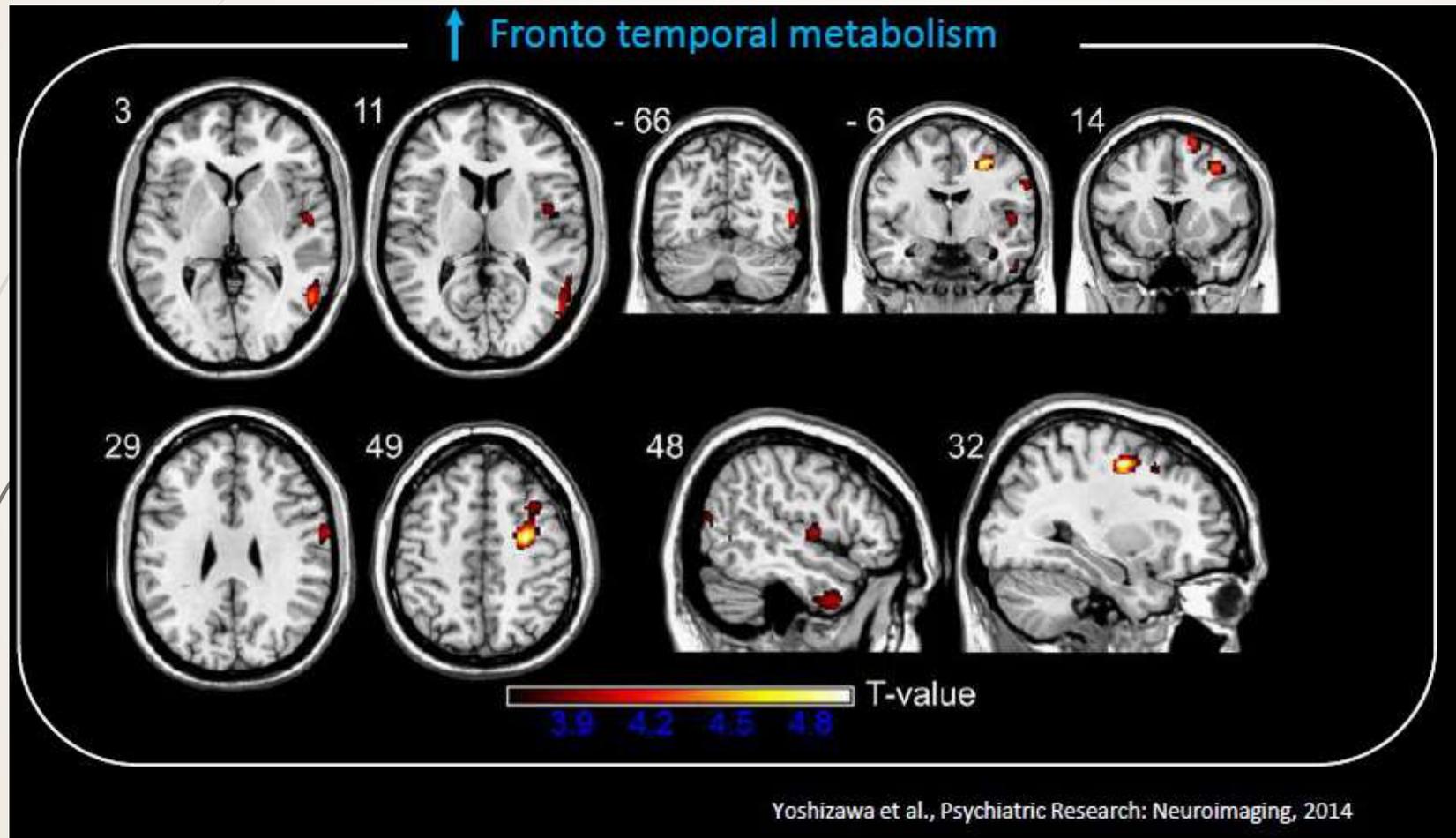
# Volume cérébral supérieur



Etude Paquid,  
331 sujets  
sains âgés

Corrélations positives avec le niveau d'étude  
SG : Cx TP et frontal

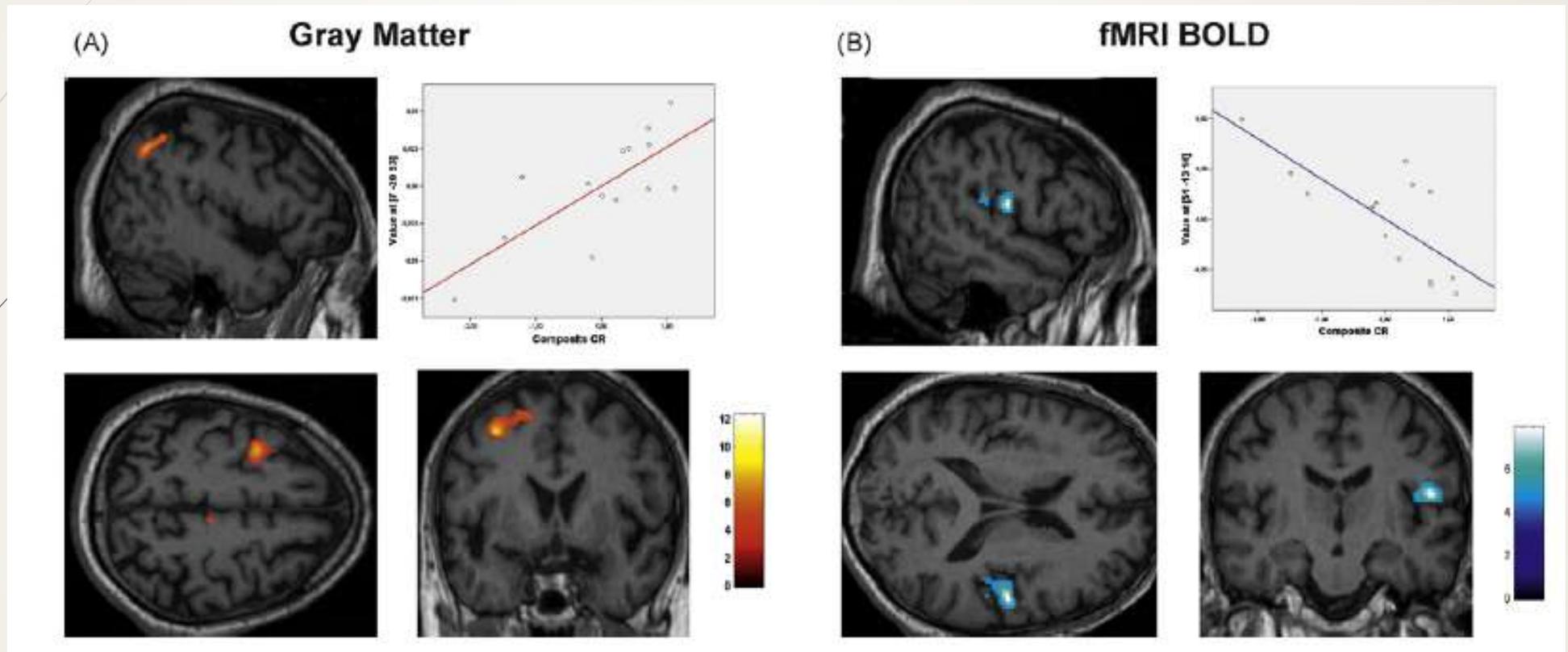
# métabolisme du glucose plus élevé



123 sujets  
sujets sains  
adultes

Corrélations  
positives avec  
le nombre  
d'années  
d'études

# ACTIVATIONS MOINS ÉTENDUES



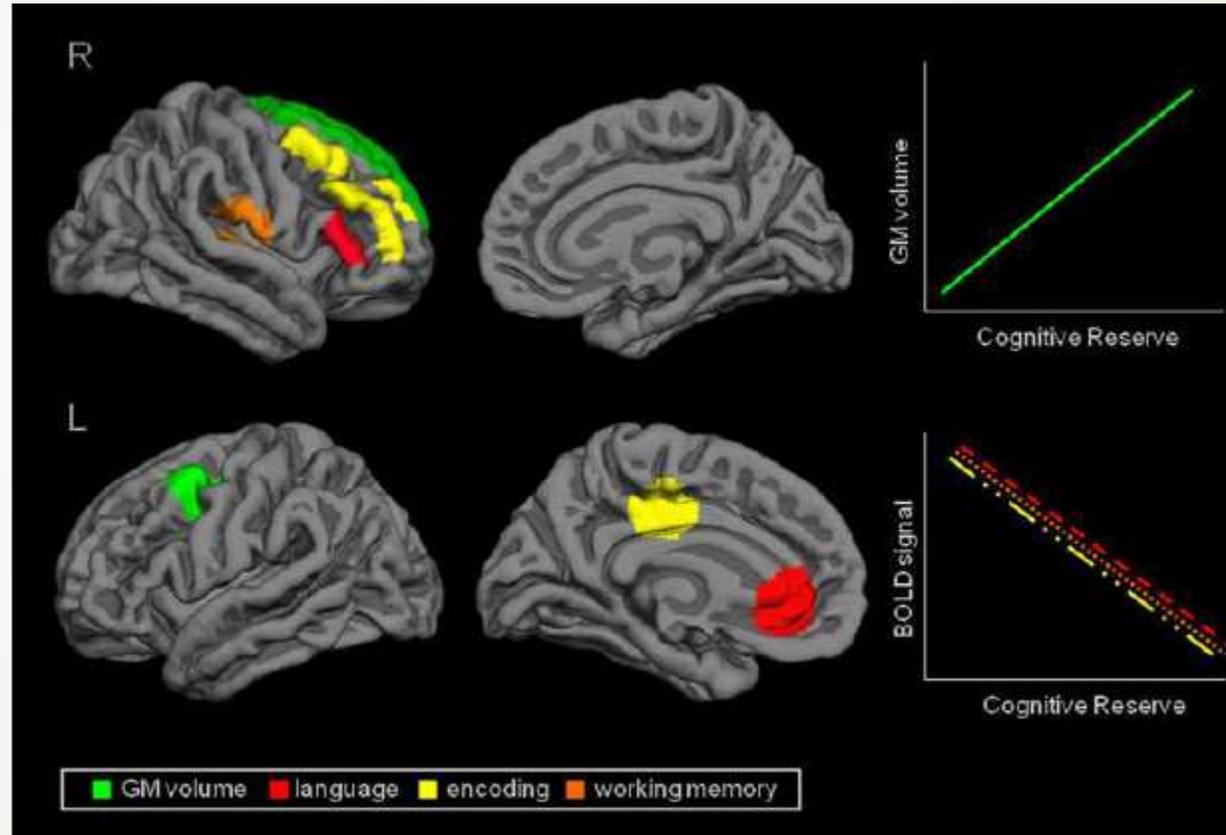
Bartrés-Faz et al., 2009. Biol Psychology

Corrélation positive entre RC et volume frontal et pariétal

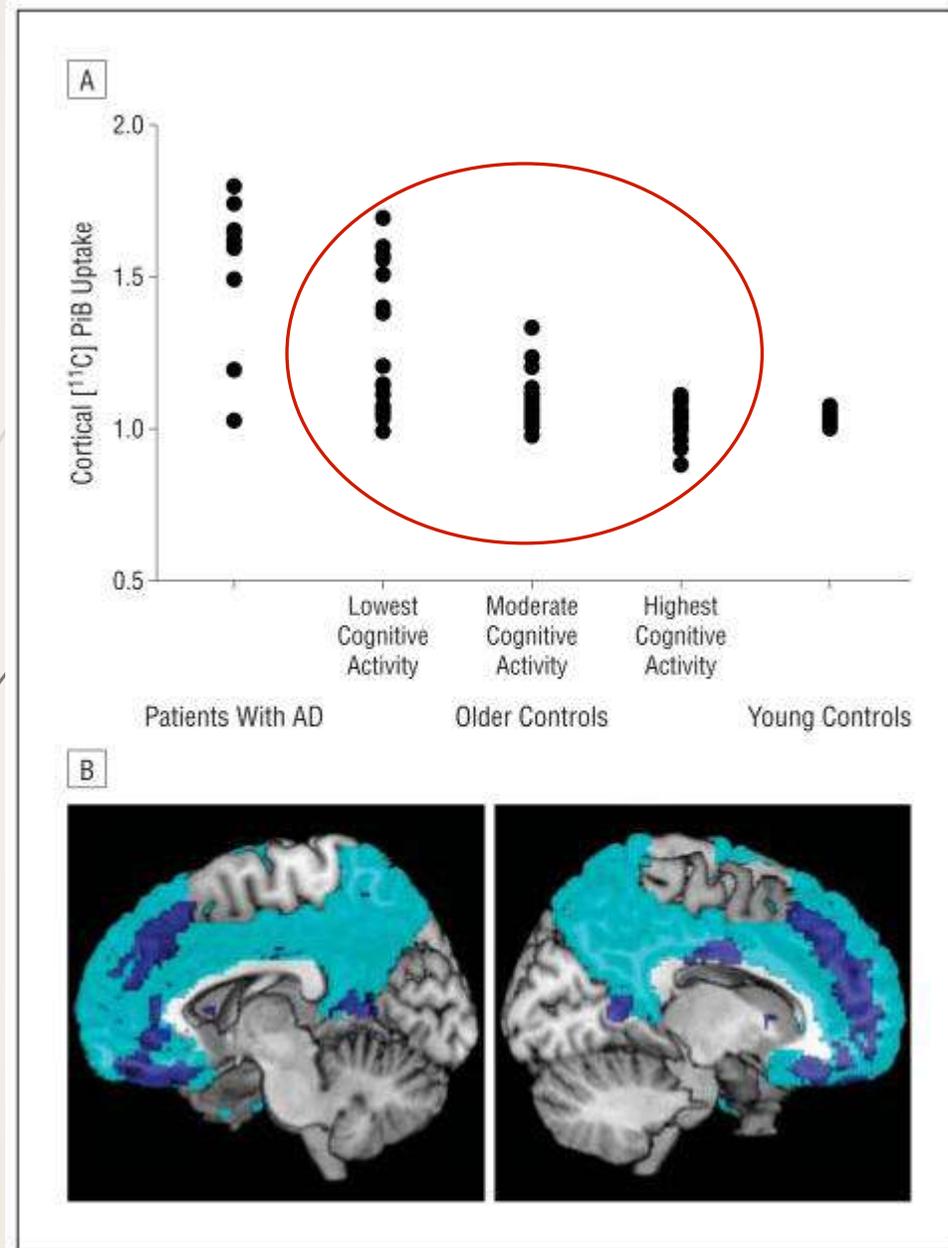
Mais corrélation négative avec activations du réseau de la mémoire de travail

# Synthèse de la littérature sujets sains âgés

Corrélations positives pour le volume et négatives pour le signal bold (régions frontales impliquées dans les 3 tâches)



# TEP-PIB (Amyloïde) : effet protecteur de l'activité cognitive chez les SSA



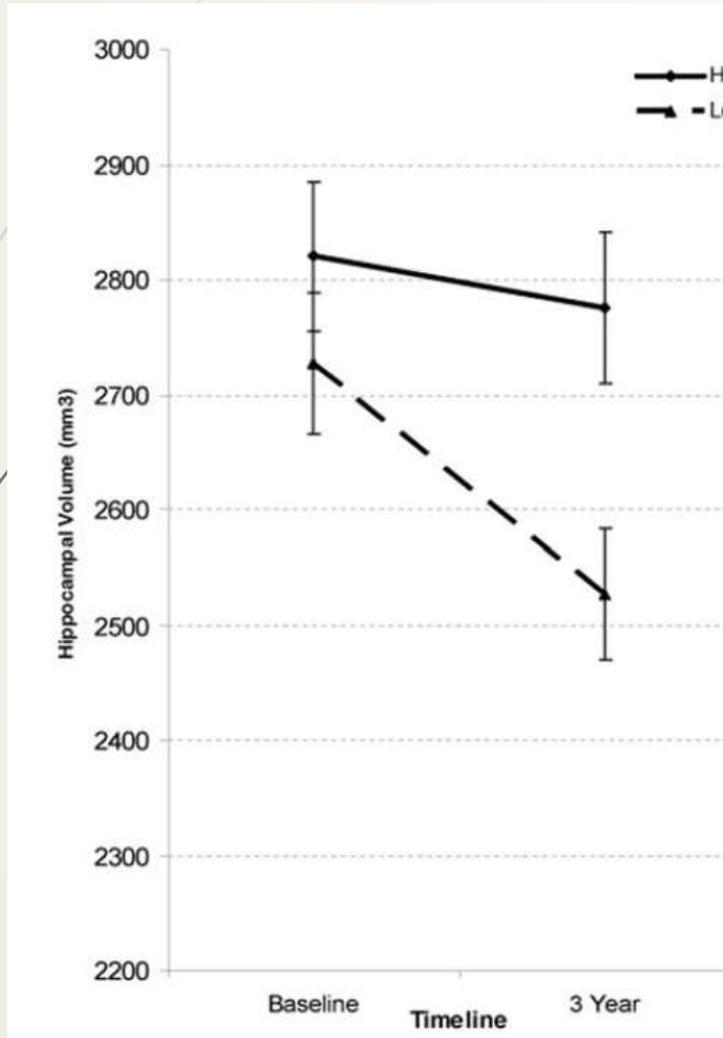
65 sujets sains âgés  
10 patients MA  
11 sujets sains jeunes

45

B, en bleu foncé : régions où le marquage PIB est corrélé négativement avec activités passées

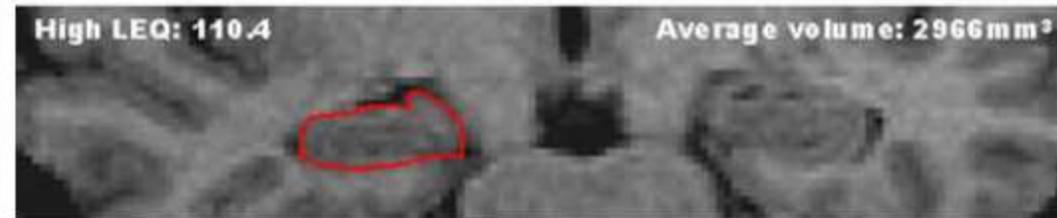
Landau et al., JAMA, 2012

# Etude longitudinale : moins d'atrophie hippocampe sur 3 ans



37 sujets sains âgés

46



Valenzuela et al., Plos One, 2008

# Effet de l'activité physique chez des sujets âgés (67 ans)

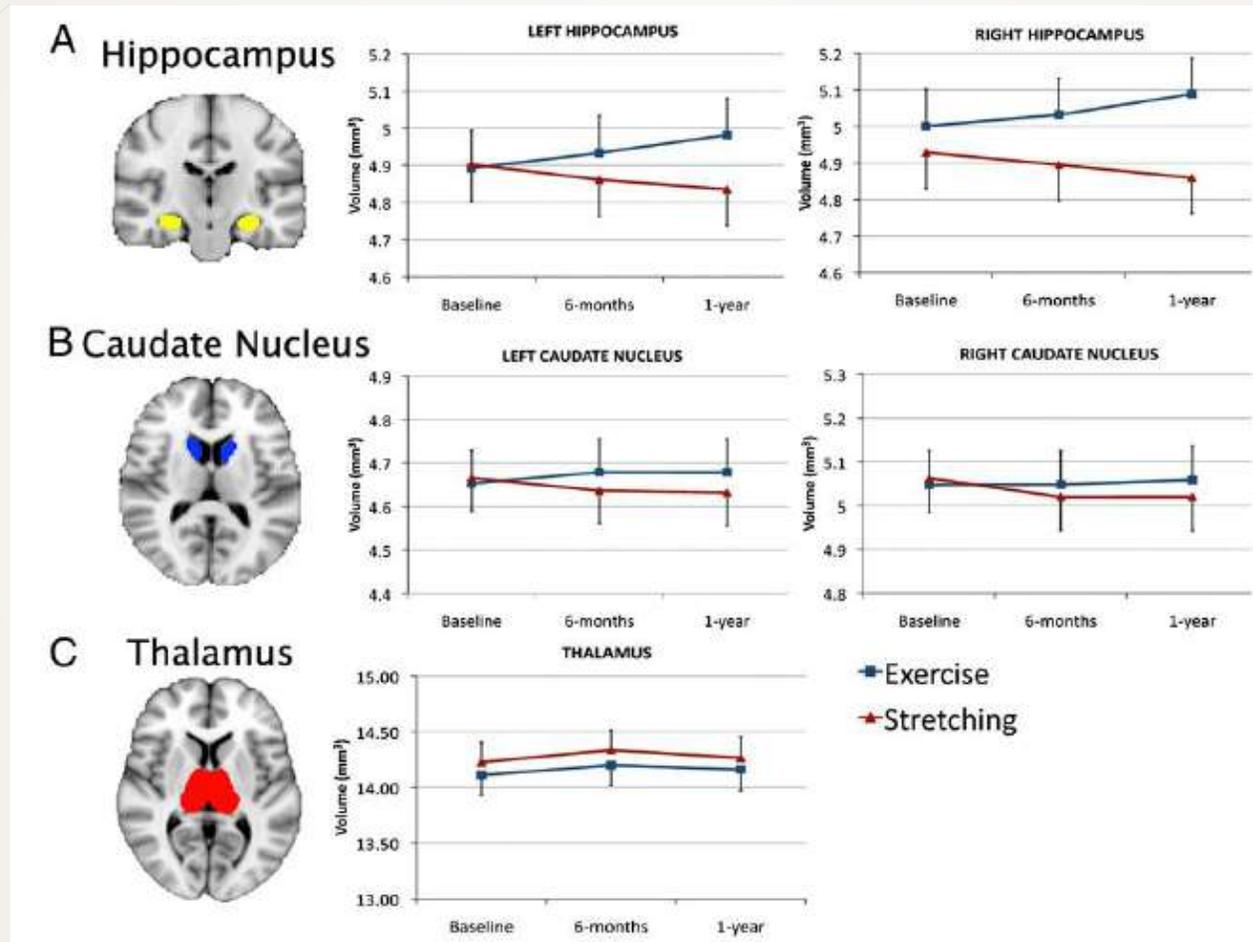
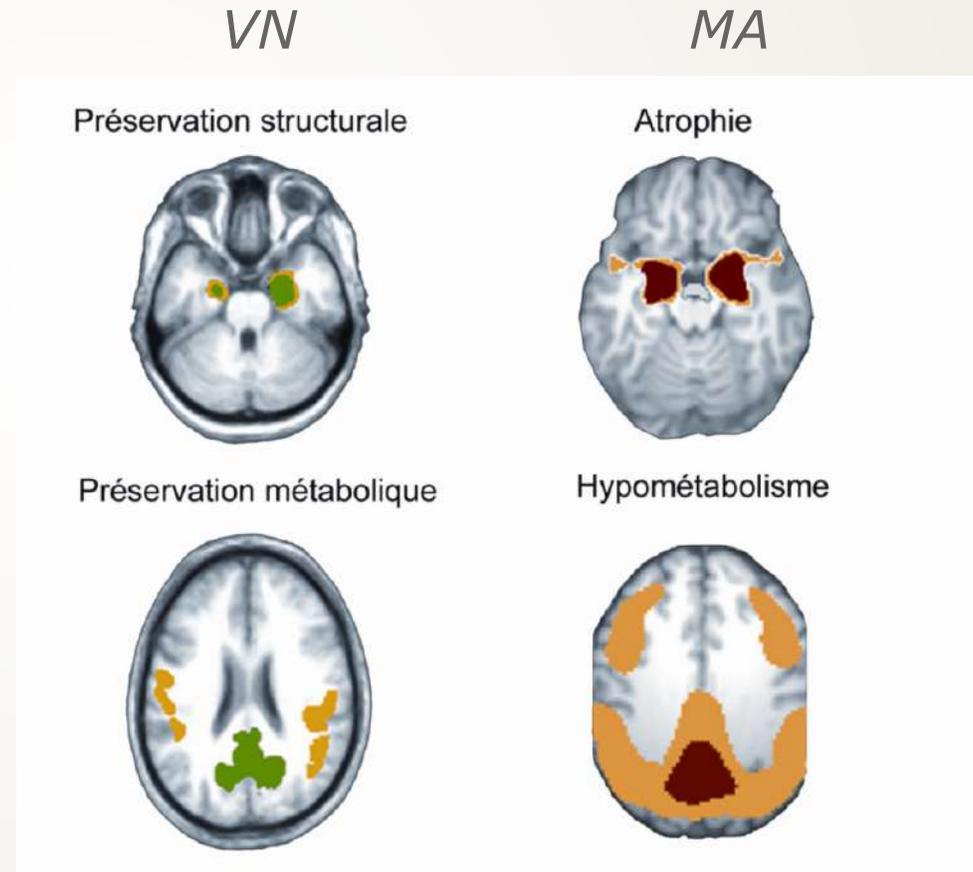


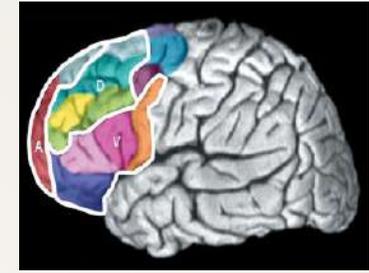
Figure 15 : (A) Augmentation du volume de l'hippocampe pour le groupe « aérobic » et diminution du volume de l'hippocampe pour le groupe « stretching ». Aucun changement volumétrique significatif n'était décelé pour les deux groupes pour le noyau caudé (B) et pour le thalamus (C). Modifié de Erickson et al. (2011).

# Contraste vieillissement et maladie d'Alzheimer

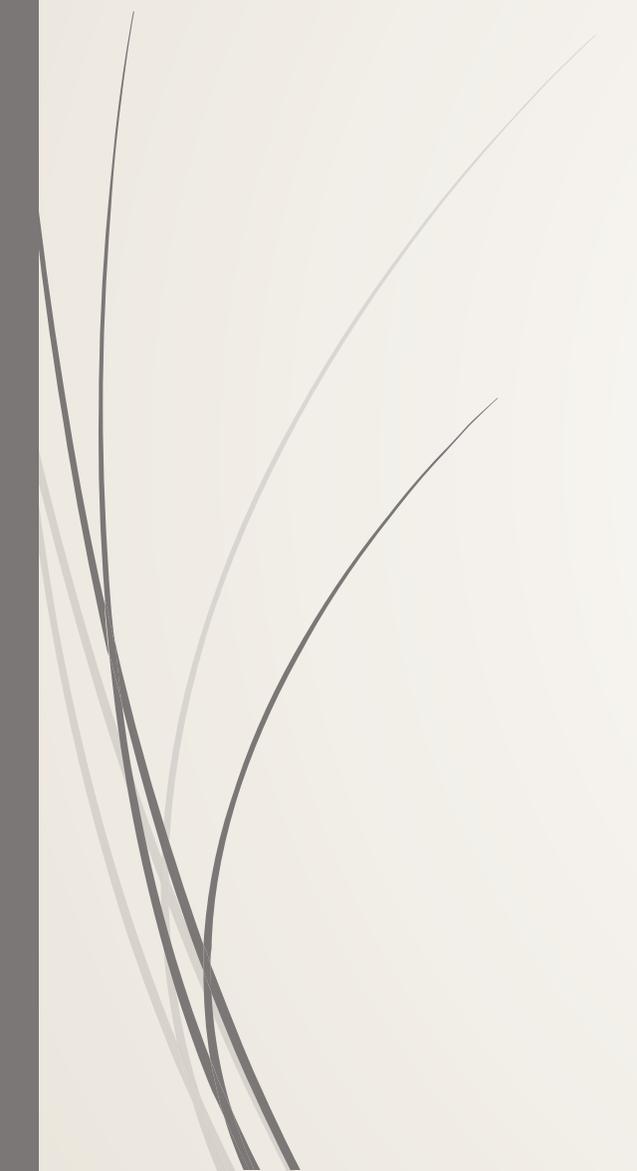
- MA = Troubles authentiques de mémoire épisodique
- Atteinte précoce de l'hippocampe (IRM)
- Atteinte précoce du cortex cingulaire postérieur (TEP)
- Mécanismes compensatoires
- Contraste Maladie d'Alzheimer – vieillissement normal (cognition et cerveau)



## CONCLUSION



- Hypothèse exécutivo-frontale : en partie
- Hippocampe : mieux préservé, atteint plus tardivement
- Mais autres structures (cortex pariétal altéré; réseau FP)
- Paradigme du déficit dépassé
- Mécanismes compensatoires : HAROLD, PASA, avec des limites : CRUNCH
- Variabilité inter-individuelle et réserve cognitive



***Merci pour votre attention!***