HAL
open science

Les troubles sémantiques au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer [Semantic deficits in prodromal Alzheimer's disease]

Emilie Delage, Emmanuel J. Barbeau, Isabelle Rouleau, Sven Joubert

To cite this version:

Emilie Delage, Emmanuel J. Barbeau, Isabelle Rouleau, Sven Joubert. Les troubles sémantiques au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer [Semantic deficits in prodromal Alzheimer's disease]. Revue de neuropsychologie, 2020. hal-03043913

HAL Id: hal-03043913

https://hal.science/hal-03043913

Submitted on 7 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Les troubles sémantiques au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer

[Semantic deficits in prodromal Alzheimer's disease]

Émilie Delage [a,b], Isabelle Rouleau[c,d], Emmanuel Barbeau [e,f], Sven Joubert [a,b]

[a] Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (CRIUGM), Montréal, QC, Canada

[b] Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

[c] Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada

[d] Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, Canada

[e] Université de Toulouse, UPS, Centre de Recherche Cerveau et Cognition, Toulouse, France

[f] CNRS, CerCo, Toulouse, France

Correspondance : Sven Joubert, CRIUGM, 4545 Queen-Mary road, Montreal, Quebec, H3W 1W5, Canada, email : sven.joubert@umontreal.ca

Résumé:

Le nombre de personnes touchées par la maladie d'Alzheimer (MA) tend à augmenter, en raison du vieillissement de la population. Sur le plan clinique, son diagnostic repose au premier plan sur la présence de déficits en mémoire épisodique, qui se reflètent dans la vie quotidienne par des oublis de plus en plus marqués et fréquents. Dans la dernière décennie, des études ont également mis en évidence des déficits précoces en mémoire sémantique, dont les premiers signes se manifesteraient de nombreuses années avant le diagnostic de démence. Ce déclin sémantique, cliniquement observable par des tests qui évaluent la dénomination d'images, la fluence verbale et les connaissances portant sur différents types de concepts, a été documenté au cours des 10 dernières années chez des personnes âgées qui présentent des troubles cognitifs légers de type amnésique (TCLa) dont une proportion importante va développer une démence de type Alzheimer. En revanche, la mémoire sémantique est préservée très longtemps au cours du vieillissement normal. Nous présentons, dans cette revue de littérature, une synthèse des études qui ont documenté des déficits sémantiques dans le TCLa, ainsi que la nature des tests sémantiques utilisés. Nous abordons également sommairement les corrélats cérébraux des déficits sémantiques dans le TCLa. Nous proposons enfin plusieurs pistes de recherche intéressantes dans ce domaine d'étude.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer ; neuropsychologie; mémoire sémantique; cognition

Abstract:

The number of people affected by Alzheimer's disease (AD) is increasing steadily, due to the general aging of the population. Clinically, the episodic memory impairment is at the core of the disease and translates into increasingly frequent and severe forgetfulness. Recently, studies have also highlighted the presence of early deficits in semantic memory, which emerge many years prior to diagnosis. These semantic deficits are clinically measurable with tests evaluating picture-naming, verbal fluency and several dimensions of conceptual knowledge. In the last decade, these deficits have been documented in older people with Mild cognitive impairment (MCI), considered to be a transitional stage between normal aging and dementia. In contrast, semantic memory is preserved throughout the normal aging process. We present, in this literature review, a synthesis of studies in the field, as well as the nature of the semantic tests used. Finally, we discuss several interesting lines of research in this field of study.

Keywords: Alzheimer's disease; neuropsychology; semantic memory; cognition

Introduction

La démence de type Alzheimer (DTA) est la forme de démence la plus prévalente, touchant plusieurs dizaines de millions de personnes à travers le monde. Le premier facteur de risque de la maladie étant l'âge, la MA devient un problème de santé publique de plus en plus important, considérant le vieillissement général de la population. Les efforts de recherche dans les domaines de la neuropsychologie, de la neurologie et des neurosciences ont donc été soutenus en vue de mieux comprendre l'émergence et l'évolution des premiers symptômes de la maladie.

Sur le plan cognitif, la DTA se caractérise au premier plan par des atteintes marquées de la mémoire épisodique. Ce système de mémoire, servant à se remémorer des expériences personnelles passées ancrées dans un contexte spatio-temporel spécifique [1], serait affecté dès les premiers stades de la maladie [2]. Les atteintes en mémoire épisodique sont également au centre du diagnostic du Trouble cognitif léger (TCL) de type amnésique (ou TCL du à la MA- « *MCI due to AD* »)[3], que l'on considère comme un prodrome de la MA. Or, aujourd'hui, notre capacité à déterminer chez quels patients le TCLa est du à une MA demeure relativement imprécise, en partie parce que d'un point de vue neuropsychologique les déficits en mémoire épisodique ne sont pas spécifiques à la MA : ils peuvent être associés à d'autres maladies (p. ex. dépression) ou simplement modulés par des facteurs situationnels comme le stress, la fatigue ou encore les stéréotypes négatifs [4]. Bien que beaucoup moins sévères, certains changements sur le plan de la mémoire épisodique surviennent aussi dans le vieillissement normal [5].

Selon une conception classique d'évolution de la DTA, les difficultés en mémoire sémantique surviendraient plus tard, en même temps que des difficultés dans d'autres

domaines cognitifs [6, 7]. La mémoire sémantique est définie comme l'organisation des connaissances que possède une personne au sujet du monde extérieur [8]. Elle reflète l'ensemble des connaissances qui sont partagées par les individus d'un même groupe culturel.

Dans la dernière décennie, un nombre croissant d'études a remis en question la vision classique des stades de développement du fonctionnement mnésique et cognitif dans la DTA, selon laquelle la maladie commencerait par des troubles isolés en mémoire épisodique, suivi des autres domaines cognitifs. En effet, certaines études épidémiologiques longitudinales ont démontré qu'outre les déficits en mémoire épisodique, un déclin subtil en mémoire sémantique était présent de nombreuses années avant le diagnostic de la DTA, dans la phase préclinique de la maladie, chez des individus cognitivement normaux qui avaient ultérieurement développé une démence [9, 10]. Une série d'autres études transversales ont également mis en évidence l'existence de déficits en mémoire sémantique chez des patients TCLa. Ces déficits se reflèteraient notamment dans des tâches demandant de nommer et reconnaître des personnes célèbres, des évènements publics, des faits historiques ou géographiques, et connaissances générales et factuelles [11, 12].

Au stade démentiel de la MA, les atteintes de la mémoire sémantique ont été bien décrites dans la littérature. Ces déficits se reflètent par des difficultés à différents types de tâches, entre autres pour nommer des objets de la vie courante, des entités biologiques (ex. animaux, insectes, fruits, légumes), ou encore des personnes, des monuments ou des lieux célèbres [13]. Aussi, des tâches qui requièrent de fournir des définitions de concepts familiers ou faire correspondre un mot à une image sont moins bien réussies par les

personnes DTA que par des individus sains appariés en âge [13]. Les personnes DTA démontrent d'ailleurs un pattern d'atteinte de la mémoire sémantique qui se caractérise par une préservation relative des concepts plus généraux et une dégradation disproportionnée des concepts plus spécifiques (ex. : chien vs labrador) [13-16]. Au cours de l'évolution de la MA, ces déficits sémantiques surviennent avant ceux des autres fonctions cognitives, par exemple ceux affectant la mémoire de travail ou les capacités visuospatiales [9].

Toutefois, dans les stades prédémentiels de la MA, notamment dans le stade TCLa, la présence d'atteintes sémantiques demeure moins bien documentée. Néanmoins, un nombre croissant d'études récentes supportent la présence de déficits sémantiques dans ce stade prodromal.

Du point de vue neuroanatomique, les déficits mnésiques dans la DTA sont souvent associés au déclin des hippocampes, structures du lobe temporal interne (LTI) sous-tendant la mémoire épisodique [11]. Pourtant, ces structures ne sont pas affectées dans les premiers stades de dégénérescence due à la MA. Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) caractéristiques de la maladie et corrélées aux troubles cognitifs affecteraient en fait d'abord les structures du cortex sous-hippocampique incluant les cortex périrhinal et entorhinal. Or, ces structures sous-tendent principalement la mémoire sémantique [17-19].

Actuellement, des efforts importants de recherches sont consacrés à l'identification de biomarqueurs servant au diagnostic précoce de la MA, afin de mieux identifier plus tôt les individus à risque de la maladie, et démêler ses symptômes de ceux induits par le vieillissement normal, les maladies vasculaires ou des conditions psychiatriques comme la dépression [20]. L'objectif est de trouver des biomarqueurs fiables, qui permettraient de déceler la pathologie précocement.

Les biomarqueurs neuropsychologiques ont une place importante pour répondre à cet objectif. En effet, des études ont montré que les tests cognitifs se sont avérés plus précis que l'IRM volumétrique [21] et aussi précis que des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien [22] pour prédire les individus TCLa qui allaient convertir plus tard vers une démence. Les tests cognitifs sont facilement accessibles contrairement aux biomarqueurs, peu chers et non-invasifs et constituent ainsi des outils de choix. À la lumière des recherches récentes, les capacités en mémoire sémantique semblent être un biomarqueur neuropsychologique prometteur pour l'identification précoce de la MA. Elles pourraient, notamment, contribuer à mieux évaluer le risque de conversion vers une démence de type Alzheimer.

Le TCL (*Mild Cognitive Impairment, ou* trouble neurocognitif mineur – TNM - selon le DSM-V) [23], est considéré comme une phase prodromale de la démence, caractérisée par un léger déclin dans certains domaines cognitifs, sans toutefois atteindre les critères de la démence. Les personnes ayant un TCL rapportent des plaintes cognitives subjectives (ou leurs proches, selon les critères les plus récents [3]) qui sont objectivées par des tests cognitifs. Sur le plan neuropsychologique, le TCL se caractérise par des difficultés objectives dans divers domaines cognitifs, tels que la mémoire, le langage, les fonctions exécutives, les capacités visuospatiales, etc., et ces difficultés représentent une diminution significative de la performance comparativement à leur fonctionnement antérieur ou à ce qui serait attendu en fonction de leur âge et leur niveau d'éducation [3]. Dans le TCL de type amnésique (TCLa), les difficultés prédominent sur le plan de la mémoire épisodique, au même titre que dans la démence de type Alzheimer (mais moins sévères), et peuvent être accompagnées de difficultés dans d'autres domaines cognitifs au

second plan. Cependant, les troubles de la mémoire sémantique ne sont pas considérés comme faisant partie du tableau clinique du TCLa [24]. Le TCL est considéré par de nombreux auteurs comme une étape transitoire entre le déclin cognitif associé au vieillissement normal et la démence. En d'autres mots, les personnes avec un TCL présentent un risque accru de progresser vers une démence au cours des années suivantes, et une proportion importante d'individus suivra cette trajectoire [23]. Néanmoins, ce n'est pas le cas pour tous, et pour certains individus, les déficits cognitifs demeureront stables, voire se résorberont au fil du temps. Il est donc important d'identifier des indices permettant de mieux prédire l'évolution future des patients TCL.

En sachant que des déficits en mémoire sémantique sont identifiables de nombreuses années avant le diagnostic de démence, l'évaluation de la mémoire sémantique pourrait s'avérer particulièrement pertinente, autant dans un contexte clinique que de recherche.

Cette revue de la littérature vise à présenter la littérature actuellement disponible en lien avec les déficits sémantiques dans le TCLa [25]. D'abord, la nature précise des difficultés sémantiques dans le TCLa sera décrite, puis l'utilité clinique de différents tests sémantiques (dont, entre autres, des tests de dénomination d'objets, de dénomination d'entités uniques et de fluence verbale) sera discutée. Ensuite, la pertinence de l'évaluation des troubles sémantiques sera précisée, dans l'optique de mieux prédire les risques de conversion d'un TCLa vers une DTA. Finalement, les bases neuroanatomiques des difficultés sémantiques seront abordées.

Les déficits sémantiques dans le TCLa et l'intérêt de différents tests pour les objectiver

Il existe différentes manières d'évaluer les troubles sémantiques et l'utilité clinique des différents tests sémantiques peut varier.

Dénomination d'objets :

Les difficultés en dénomination peuvent être examinées en utilisant des tâches de dénomination d'images, où les participants doivent nommer verbalement des objets de la vie courante qui sont représentés par des dessins au trait ou des photographies (notamment le Boston Naming Test).

Une étude récente utilisant une tâche de dénomination a démontré des différences significatives de performance entre des participants témoins, des patients TCLa et des patients ayant une démence de type Alzheimer, en termes de nombre d'erreurs. Ainsi, les participants témoins font moins d'erreurs de dénomination que les patients TCL, qui en font moins que les patients DTA [26]. En ce qui a trait aux types d'erreurs, cette étude récente a montré que l'origine de l'anomie était lexicale chez les participants contrôles. Chez les patients TCL, l'origine de l'anomie était lexicale pour 60% des patients et sémantique pour 40% des patients. En revanche, chez les patients DTA, la détérioration sémantique demeurait la cause principale de l'anomie. Ces résultats suggèrent que l'analyse qualitative des erreurs constitue un ajout intéressant à l'interprétation actuelle des tâches de dénomination orales d'images en permettant de caractériser la nature de l'atteinte sémantique et les difficultés d'accès lexical telles qu'observées dans la DTA. Il serait pertinent d'étudier plus en profondeur les erreurs de dénomination des patients TCLa pour

mieux comprendre l'origine des difficultés. Aussi, les connaissances liées aux objets peuvent être évaluées autrement que par le taux d'erreurs en dénomination, tel que l'analyse qualitative des réponses. Les tests de comparaison de propriétés sémantiques d'objets pourraient aussi s'avérer utiles. Notamment, une étude utilisant des tâches de similitudes a montré que les patients TCLa ne tirent pas bénéfice des réponses en choix multiples et ont tendance à faire plus d'erreurs *superordonnées* que les contrôles dans ce type de tâche, c'est-à-dire qu'ils perdent les concepts plus précis (ex. : « a des rayures ») avant les concepts plus généraux (ex. : « est un animal ») [27].

Dénomination d'entités uniques :

Il est également possible d'évaluer la dénomination d'images de personnes célèbres, d'événements célèbres ou de monuments célèbres. Ce type de tâche semble être plus sensible aux déficits sémantiques et pourrait mieux discriminer les groupes TCLa et contrôle, également mieux que certaines tâches de dénomination d'objets [28].

Ces tests employant des entités « uniques » seraient plus sensibles aux altérations subtiles de la mémoire sémantique dans le TCLa, puisque le niveau de spécificité des stimuli est très élevé et les sujets peuvent moins avoir recours à des stratégies de compensation. En effet, dans une tâche de dénomination d'entités uniques, les patients ne peuvent avoir recours à des stratégies superordonées (nommer la catégorie générale d'un concept plutôt que la plus précise), car ils doivent produire un nom propre. Leurs déficits pourraient donc être plus flagrants lorsque mesurés par ce type de tâche. De plus, les noms propres sont traditionnellement plus difficiles à récupérer, car ils sont liés arbitrairement à leur référent et ne donnent aucun indice sur celui-ci [29]. Toutefois, comme démontré dans une récente étude, les personnes âgées en bonne santé sont capables d'obtenir des

performances à des tâches de dénomination de visages célèbres au même niveau que des participants plus jeunes, bien qu'ils aient tendance à être moins précis dans leurs réponses [30].

Les patients TCLa ont donc de moins bonnes performances bonnes dans les tâches de dénomination d'entités uniques que d'objets familiers [31]. Ainsi, une étude avait comparé des individus en bonne santé, mais possédant la mutation du gène préseniline-1, connu pour être à l'origine d'une forme familiale de MA précoce, et des individus sans cette mutation génétique [32]. Les personnes avec la mutation génétique obtenaient de moins bonnes performances bien que l'autre groupe sur un test de dénomination de visages célèbres, semblant suggérer que ce test est sensible aux premiers déclins sémantiques.

En somme, les patients TCLa ont des performances inférieures à celles de groupes contrôles à des épreuves de dénomination d'entités uniques, qu'il s'agisse de visages célèbres [11, 12, 28, 33], d'évènements célèbres [11, 33-35] ou de monuments connus [28].

Cependant, certains auteurs se sont questionnés à savoir si les difficultés observées en dénomination dans le TCLa étaient réellement dues à une dégradation des représentations mnésiques stockées en mémoire, ou si elles ne pouvaient pas s'expliquer uniquement par des difficultés d'accès lexical. La littérature démontre toutefois qu'au-delà des difficultés d'accès aux représentations lexico-phonologiques des entités dites uniques, les connaissances sémantiques sous-jacentes seraient elles-mêmes altérées dans le TCLa. Tout d'abord, les déficits liés aux connaissances sémantiques sur les personnes célèbres chez les patients TCLa ne seraient pas limités à des tâches de dénomination. En effet, on retrouve une performance inférieure dans le TCLa à des tâches qui requièrent d'évoquer des informations sémantiques sur la biographie des personnes célèbres, autant sous forme

de questions fermées [12, 36] que de questions ouvertes [11, 33]. Ainsi, même avec des questions ouvertes, dans lesquelles les participants peuvent formuler leur réponse comme ils veulent, en prenant le temps de trouver les bons mots, les participants TCLa ont de bien moins bonnes performances que les contrôles. De plus, une étude utilisant des méthodes d'amorçage a montré que les indices sémantiques n'aident pas forcément les patients TCLa dans leur performance à ces tests [37]. Puisque l'amorçage sémantique est censé faciliter l'accès à la représentation du concept que le participant souhaite identifier, le fait de ne pas en tirer profit semble indiquer une dégradation du concept au niveau de la mémoire sémantique. D'autres études semblent également indiquer que le déficit en mémoire sémantique serait lié à la fois à la dégradation des représentations des concepts en mémoire ainsi qu'à l'accès lexical. C'est notamment la conclusion d'une récente étude de Taler et collègues [27], qui a utilisé des tâches de similarités avec et sans choix de réponses pour démontrer que les indices sémantiques ne bénéficient pas aux patients TCLa, ce qui veut dire que le déficit sémantique dans ce trouble est dû, à un certain niveau, à une dégradation des représentations en mémoire sémantique.

Enfin, bien que les tests de dénomination de personnes ou d'évènements célèbres soient sensibles pour détecter les troubles sémantiques dans le TCLa, notons qu'ils comportent toutefois des limites. Ils sont en effet spécifiques à une culture et à époque précise, et sont limités par le niveau d'exposition aux médias de l'individu ainsi que par leurs champs d'intérêt [34].

Fluences verbales :

Une façon de mesurer l'intégrité de la mémoire sémantique tout en contournant ces limites est le test de fluence verbale. Généralement, deux types de tâches de fluence verbale

sont utilisées : la fluence formelle, où le sujet doit nommer le plus de mots possible commençant par une certaine lettre dans les limites d'un temps donné (p. ex. 1 ou 2 minutes) ; et la fluence catégorielle, où il doit nommer le plus de mots possible appartenant à une catégorie sémantique spécifique (ex. animaux). Dans la littérature, plusieurs auteurs utilisent la fluence catégorielle comme mesure de l'intégrité de la mémoire sémantique [38]. Dans cette même condition, il est aussi possible d'étudier comment le sujet organise sa pensée en analysant comment les mots produits (résultat quantitatif) ont été regroupés en sous-catégories (ex : animaux de la ferme, puis animaux domestiques, puis animaux de la jungle, etc.) (résultat qualitatif). Ce résultat qualitatif serait une présentation de la structure des informations sémantiques chez l'individu. Certains auteurs proposent que cette analyse qualitative permette une meilleure évaluation de l'intégrité de la structure de la mémoire sémantique que la seule utilisation des résultats quantitatifs [39]. Plusieurs études qui ont évalué l'intégrité sémantique avec la tâche de fluence catégorielle chez les individus TCLa ont conclu que ce groupe aurait de moins bonnes performances que les contrôles en termes de nombre de mots produits [40-45] et en termes d'utilisation de stratégies cognitives [42, 43] et de liens sémantiques entre les mots produits [46]

Toutefois, l'utilisation isolée du test de fluence catégorielle a souvent été critiquée comme mesure de la mémoire sémantique, puisque cette tâche requiert d'autres processus cognitifs importants qui sont aussi affectés dans le vieillissement, comme l'accès lexical [47], le langage [48], les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information [49]. Selon ces critiques, la diminution de la performance entre les patients TCLa et les participants témoins pourrait être expliquée par un ralentissement général du traitement de l'information, plutôt que par un déficit sémantique central. Par conséquent, certains auteurs

argumentent que l'utilisation conjointe du test de fluence catégorielle et de fluence phonologique permettrait de contrôler les déficits cognitifs généraux, puisque les deux tests requièrent sensiblement les mêmes ressources cognitives au niveau du traitement langagier, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information [45, 50, 51]. La fluence catégorielle se distinguerait donc de la fluence phonologique uniquement par les aspects sémantiques. Ainsi, une performance disproportionnellement déficitaire en fluence catégorielle dans le TCLa, relativement à celle en fluence phonologique (diminution relative et non absolue), suggèrerait que la mémoire sémantique serait atteinte, indépendamment des autres fonctions cognitives. La différence relative entre les deux types de fluence a ainsi été mesurée chez des personnes avec un TCLa, et ces individus ont en effet montré un déficit disproportionné en fluence catégorielle, comparativement à la fluence phonologique [41, 52, 53]. Alors que leur performance en fluence phonologique ne diffère pas de celle des contrôles, leur performance en fluence catégorielle est significativement inférieure à celle notée chez les témoins [41]. Ces résultats confirment le point de vue selon lequel les patients TCLa ont une atteinte au niveau de la mémoire sémantique, et que celle-ci ressemble à celle retrouvée chez les patients DTA, chez qui on observe le même patron de performance aux tests de fluence verbale [50]. Encore une fois, cela démontre que le déficit sémantique dans le TCLa serait dû à une dégradation des représentations des concepts en mémoire sémantique ainsi qu'une difficulté d'accéder à ces représentations [41].

Ainsi, des atteintes sémantiques seraient présentes chez les patients TCLa et se manifesteraient de manière prépondérante pour les informations concernant les entités uniques comme les personnes, les évènements et les lieux célèbres. Ces déficits sont

également mesurables par le nombre de mots générés dans une catégorie sémantique et par l'utilisation des stratégies de recherche lexicale. Les atteintes en mémoire sémantiques seraient en outre relativement indépendantes d'autres facteurs comme la vitesse de traitement de l'information. Considérant que la mémoire sémantique est préservée dans le vieillissement normal, certains chercheurs ont suggéré la possibilité que les atteintes sémantiques puissent refléter un signe précurseur de la démence [20].

Déficits sémantiques et conversion vers la DTA

L'évaluation des déficits sémantiques chez les personnes ayant un TCLa a de claires implications cliniques, puisqu'elle pourrait théoriquement contribuer à mieux prédire les risques de conversion vers une DTA. Effectivement, notons que selon les études, environ la moitié des individus TCLa présentent des troubles sémantiques [33]. Cela correspond par ailleurs à la proportion d'individus qui développeront une DTA dans les quatre années suivantes [54]. Cela soulève donc la possibilité que les individus TCLa qui présentent des troubles sémantiques soient davantage à risque d'évoluer vers une DTA, relativement aux individus TCLa qui ne présentent que des troubles au niveau de la mémoire épisodique, et dont le profil pourrait refléter d'autres causes ou pathologies non reliées à la MA. Cette hypothèse devra être vérifiée par des études longitudinales qui suivent la progression d'individus TCLa ayant des troubles sémantiques.

Jusqu'à maintenant, l'implication des déficits sémantiques dans la conversion du TCLa vers la DTA a été documentée dans deux études épidémiologiques, évaluant plusieurs milliers de participants âgés sur de nombreuses années. Ces études ont suivi des personnes âgées en bonne santé pendant plusieurs années en évaluant annuellement plusieurs domaines cognitifs. Elles ont démontré que les personnes qui ont ultérieurement

développé une DTA présentaient un déclin cognitif général accéléré plusieurs années avant leur diagnostic de démence [9, 10]. Or, le premier symptôme de ce déclin cognitif concernait certains aspects du traitement sémantique. Selon ces études, un écart significatif de performance aux tests sémantiques entre ceux qui ont développé la DTA et ceux qui sont restés stables s'est manifesté entre cinq [10] et douze ans [9] avant le diagnostic. Une autre étude, plus ancienne, avait conclu à des résultats semblables. Les auteurs avaient analysé rétrospectivement des journaux autobiographiques de centaines de religieuses aux États-Unis pour déterminer si leurs habiletés linguistiques dans la période de vie lointaine étaient associées au fonctionnement cognitif dans période de vie plus récente [55]. Ils avaient observé que la densité des idées ainsi que la complexité grammaticale dans les récits écrits au début de la vie adulte étaient corrélées positivement aux performances cognitives en âge avancé. Ces mesures, dérivées de la sémantique qui permet le langage et l'utilisation de concepts connus, démontrent la précocité avec laquelle des atteintes à la mémoire sémantique sont notables dans le vieillissement pathologique. Plus récemment, une étude de Loewenstein et collègues (2018) a démontré que le nombre d'intrusions sémantiques à une épreuve d'interférence sémantique, le LASSI-L, permettait de discriminer les individus TCL qui avaient une charge amyloïde positive (Aβ+) ou négative (Aβ-) [56]. Les auteurs indiquent que ce test d'interférence sémantique pourrait permettre de discriminer les « vrais » patients ayant un TCL dû à une MA (« true AD ») et pourrait ultimement remplacer des techniques d'imagerie très couteuses telles que le PET-amyloïde [56]. Une autre étude récente utilisant comme mesures sémantiques des tests de dénomination d'objets et de fluences verbales, a démontré que les patients TCLa Aβ+ avaient un profil similaire à celui de patients DTA au niveau des atteintes sémantiques,

comparativement aux patients TCL Aβ-, en dépit de performances par ailleurs comparables chez les 2 groupes de patients TCLa [57]. La performance aux tests sémantiques serait donc associée à la présence d'une charge amyloïde positive chez les patients TCLa.

En somme, l'évaluation clinique précoce des capacités sémantiques chez les personnes âgées pourrait être utile dans la détection précoce du déclin cognitif, ainsi que dans l'évaluation du risque de conversion vers la démence. La détection précoce de la démence a comme objectif ultime de proposer des plans de traitement adaptés, dont l'efficacité en amont de la maladie serait en théorie supérieure. En effet, de nombreuses études indiquent que la prise en charge de la MA, lorsque celle-ci est déclarée, apporte peu ou pas de bénéfices et n'en ralentit pas la progression, compte tenu des dommages cérébraux irréversibles [58].

En conclusion de cette partie, très peu d'études ont étudié la valeur pronostique des troubles sémantiques dans la phase prodromale de la MA, car cela implique des études longitudinales qui nécessitent le suivi à long terme d'individus ayant un TCLa, et nous n'avons à ce jour pas encore le recul nécessaire pour le faire. Néanmoins, plusieurs études convergent vers l'idée selon laquelle les troubles sémantiques pourraient avoir une valeur prédictive dans le diagnostic de la MA. De nouvelles études seront nécessaires afin d'étudier la valeur pronostique des troubles sémantiques dans l'évolution future vers une DTA. Soulignons également que de nouvelles études seront nécessaires afin de déterminer quels sont les tests sémantiques qui sont les plus utiles et sensibles dans la détection du déclin sémantique. En effet, tel que mentionné précédemment, certains tests tels que les fluences sont moins « purs », car ils sollicitent d'autres fonctions cognitives telles que la vitesse de traitement, les fonctions exécutives et la production du langage. D'autres tests,

tels que ceux examinant les connaissances sur des personnes célèbres et d'événements historiques, sont plus sensibles à des différences culturelles, et nécessitent des versions ou adaptations différentes selon le pays et la culture [34].

Neuroanatomie des déficits sémantiques

Dans le but de bien saisir la pertinence des mesures sémantiques pour l'évaluation précoce de la MA, l'évolution de la pathologie sur le plan neuroanatomique doit être discutée. La MA est liée à la présence de certains biomarqueurs, signature neuropathologique de la maladie, dont les dépôts anormaux bêta-amyloïdes et de protéine tau, ainsi que des pertes neuronales et synaptiques en résultent.

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF), dont l'évolution est corrélée aux symptômes cliniques de la MA, se développeraient d'abord dans le lobe temporal interne (LTI), la région qui sous-tend la mémoire déclarative [18]. De manière schématique, au sein du LTI, la mémoire épisodique est principalement sous-tendue par les hippocampes, alors que la mémoire sémantique serait plutôt sous-tendue par les régions du complexe sous-hippocampique, comme les cortex entorhinal et périrhinal [59]. L'accumulation de DNF dans le LTI serait responsable de la diminution des capacités mnésiques dans le vieillissement, autant chez les personnes âgées en bonne santé que chez les patients atteints de la MA [19, 60].

Au tout début de maladie, les DNF débuteraient dans le LTI, plus particulièrement dans les cortex entorhinal et périrhinal, tout en préservant l'hippocampe [18]. Ces régions seraient donc les premières à être affectées dans la MA, ce qui pourrait expliquer entre autres la précocité des déficits sémantiques observés chez les patients. Par la suite, les DNF

s'étendraient à l'hippocampe, affectant ainsi la mémoire épisodique [17]. Ainsi, en théorie, la détection des troubles sémantiques pourrait se faire lorsque la pathologie est encore à un stade sous-hippocampique, avant même que débute le déclin en mémoire épisodique [17].

Par ailleurs, notons que certaines études ont démontré dans le TCLa des anomalies structurales et fonctionnelles qui s'étendaient au-delà du LTI, particulièrement dans certaines régions du « réseau sémantique » cérébral. En effet, une étude a démontré que les troubles sémantiques chez les participants TCLa (et DTA) étaient corrélés à une réduction du volume de matière grise dans le cortex préfrontal inférieur et dans le lobe temporal antérieur (LTA) gauche [12], deux régions clés du réseau sémantique [61]. De plus, une étude récente en magnétoencéphalographie (MEG) a démontré chez un groupe de participants TCLa une hyperactivation fonctionnelle au sein de plusieurs régions du réseau sémantique, en lien avec une tâche de catégorisation sémantique de visages célèbres, relativement à un groupe de participants contrôles [62]. Ces régions incluaient le lobe temporal antérieur et le gyrus fusiforme droit, ainsi que le cortex préfrontal inférieur et la partie postérieure du gyrus temporal moyen. Ces régions ont respectivement un rôle dans les aspects centraux du traitement sémantique (LTA) et dans les aspects exécutifs du traitement sémantique, tels que les processus de sélection, d'inhibition et de récupération sémantique [61, 63]. Ce pattern d'hyperactivation fonctionnelle précèderait les altérations structurales et reflèterait un dysfonctionnement précoce des régions impliquées.

Malgré ces quelques études, il existe encore peu de connaissances sur la nature des dysfonctions cérébrales en lien avec les troubles sémantiques dans la phase prodromale de la MA. De nouvelles études seront nécessaires, notamment afin de discerner les profils cérébraux des individus TCLa avec ou sans troubles sémantiques.

Conclusion

Les déficits épisodiques ont longtemps été mis au premier plan dans la symptomatologie clinique de la MA, probablement parce que les dysfonctions en mémoire épisodique sont beaucoup plus évidentes à cerner dans la vie quotidienne des personnes touchées. Toutefois, les déficits sémantiques sont bien réels dès les premiers stades de la maladie, tels que mis en évidence par la convergence de résultats d'études transversales menées auprès de groupes d'individus TCLa dans les 10 dernières années, mais aussi par le biais d'études épidémiologiques qui ont permis de cibler les premières manifestations de la MA à un stade prodromal. Cependant, l'impact fonctionnel des troubles sémantiques demeure encore relativement méconnu, et mériterait d'être davantage étudié.

La synthèse des études transversales suggère que les troubles sémantiques dans la phase prodromale de la MA peuvent être mis en évidence par différents tests cliniques utilisés par les neuropsychologues, tels que les tâches de fluence [41, 52, 53], de dénomination d'images [26, 64], ainsi que par des tests validés qui évaluent les connaissances de personnes et d'événements célèbres [11, 28, 33]. De plus amples études seront néanmoins nécessaires afin de déterminer lesquels de ces tests sont les plus sensibles pour détecter un déclin sémantique dans le TCLa, ainsi que pour étudier leur valeur pronostique dans le devenir à long terme de ces individus. De nouvelles études seront aussi nécessaires afin de déterminer la valeur *ajoutée* de l'utilisation de tests sémantiques à celles de tests de mémoire épisodique dans l'évaluation neuropsychologique de la personne âgée présentant des troubles cognitifs. Mentionnons enfin que les tests de connaissances sémantiques sont plus « stables » que les tests de mémoire épisodique, dans la mesure où

la performance à ces tests est beaucoup moins affectée par l'état du patient (stress, fatigue, anxiété, dépression, stéréotypes négatifs, etc.).

Sur le plan cérébral, nous avons vu que le déclin sémantique précoce dans la MA pourrait s'expliquer d'une part par les altérations neuropathologiques dans le LTI, mais également par des modifications essentiellement fonctionnelles dans des régions qui s'étendent au-delà du LTI, au sein du réseau sémantique. Ces régions impliquent le lobe temporal antérieur, dont on suppose qu'il joue un rôle dans le traitement des concepts à un niveau abstrait et amodal (central ou représentationnel), et le cortex préfrontal inférieur qui est davantage impliqué dans les processus exécutifs du traitement sémantique [61, 63]. Malgré ces quelques études, de nouvelles études seront nécessaires afin de mieux comprendre les substrats neurobiologiques du déclin sémantique dans la MA. Notamment, ces études devront étudier si les individus TCLa avec des déficits sémantiques présentent un profil cérébral davantage compatible avec celui de la MA, comparativement aux individus TCLa qui ne présentent que des atteintes sur le plan de la mémoire épisodique, et dont le profil pourrait refléter d'autres processus ou pathologies de type non-Alzheimer.

Tel que mentionné dans cet article, les déficits en mémoire sémantique sont bien présents tout au long de l'évolution de la MA, bien qu'ils soient négligés par la définition actuelle du TCLa. Pour mieux représenter la symptomatologie réelle des individus atteints d'une forme de MA, les critères diagnostiques devraient davantage faire référence à un déclin en mémoire *déclarative*, qui comprend à la fois la mémoire épisodique et sémantique. L'intégration de la mesure des capacités sémantiques dans l'évaluation cognitive des patients pourrait permettre une détection et une prise en charge plus précoces de ces derniers.

Remerciements : Émilie Delage est soutenue par une bourse de maîtrise des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Sven Joubert et Isabelle Rouleau sont soutenus par la Société Alzheimer du Canada.

Bibliographie

1. Tulving E. Episodic memory: From mind to brain. *Annu Rev Psychol* 2002;53(1):1-25.
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C*, et al.* Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology* 2007;6(8):734-46.
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 dementia* 2011;7(3):270-9.
4. Adam S, Joubert S, Missotten P. L'âgisme et le jeunisme: conséquences trop méconnues par les cliniciens et chercheurs! *Revue de neuropsychologie* 2013;5(1):4-8.
5. Park DC, Lautenschlager G, Hedden T*, et al.* Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology aging* 2002;17(2):299.
6. Lambon Ralph MA, Patterson K, Graham N*, et al.* Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain* 2003;126(11):2350-62.
7. Perry RJ, Watson P, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia* 2000;38(3):252-71.
8. Tulving E. Episodic and semantic memory. *Organization of memory.* 1972;1:381-403.
9. Amieva H, Le Goff M, Millet X*, et al.* Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association the Child Neurology Society* 2008;64(5):492-8.
10. Wilson RS, Leurgans SE, Boyle PA*, et al.* Cognitive decline in prodromal Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2011;68(3):351-6.
11. Barbeau EJ, Didic M, Joubert S*, et al.* Extent and neural basis of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2012;28(4):823-37.
12. Joubert S, Brambati SM, Ansado J*, et al.* The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2010;48(4):978-88.
13. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia* 1992;30(4):301-14.

14. Giffard B, Desgranges B, Nore-Mary F*, et al.* The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease: new insights from hyperpriming effects. *Brain* 2001;124(8):1522-32.

15. Giffard B, Desgranges B, Nore-Mary F*, et al.* The dynamic time course of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: clues from hyperpriming and hypopriming effects. *Brain* 2002;125(9):2044-57.

16. Laisney M, Giffard B, Belliard S*, et al.* When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex* 2011;47(1):35-46.

17. Didic M, Barbeau EJ, Felician O*, et al.* Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2011;27(1):11-22.

18. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82(4):239-59.

19. Davies R, Graham KS, Xuereb JH*, et al.* The human perirhinal cortex and semantic memory. *Eur J Neurosci* 2004;20(9):2441-6.

20. Venneri A, Mitolo M, De Marco M. Paradigm shift: semantic memory decline as a biomarker of preclinical Alzheimer's disease. *Biomark Med* 2016;10(1):5-8.

21. Fleisher AS, Sun S, Taylor C*, et al.* Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70(3):191-9.

22. Palmqvist S, Hertze J, Minthon L*, et al.* Comparison of brief cognitive tests and CSF biomarkers in predicting Alzheimer's disease in mild cognitive impairment: six-year follow-up study. *PLoS One* 2012;7(6):e38639.

23. Petersen RC, Smith GE, Waring SC*, et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56(3):303-8.

24. Hodges JR, Erzinçlioğlu S, Patterson K. Evolution of cognitive deficits and conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment: a very-long-term follow-up study. *Dementia geriatric cognitive disorders* 2006;21(5-6):380-91.

25. Siddaway AP, Wood AM, Hedges LV. How to do a systematic review: a best practice guide for conducting and reporting narrative reviews, meta-analyses, and meta-syntheses. *Annu Rev Psychol* 2019;70:747-70.

26. Gallant M, Lavoie M, Hudon C*, et al.* Analysis of Naming Errors in Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *Canadian Journal of Speech-Language Pathology and Audiology* 2019;43(2):95-108.

27. Taler V, Voronchikhina A, Gorfine G*, et al.* Knowledge of semantic features in mild cognitive impairment. *J Neurolinguistics* 2016;38:56-70.

28. Ahmed S, Arnold R, Thompson SA*, et al.* Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. *Cortex* 2008;44(6):746-52.

29. Cohen G, Burke DM. Memory for proper names: A review. *Memory* 1993;1(4):249-63.

30. Pistono A, Busigny T, Jucla M, *et al.* An Analysis of Famous Person Semantic Memory in Aging. *Exp Aging Res* 2019;45(1):74-93.

31. Thompson SA, Graham KS, Patterson K, *et al.* Is knowledge of famous people disproportionately impaired in patients with early and questionable Alzheimer's disease? *Neuropsychology* 2002;16(3):344.

32. Arango-Lasprilla JC, Cuetos F, Valencia C, *et al.* Cognitive changes in the preclinical phase of familial Alzheimer's disease. *Journal of clinical experimental neuropsychology* 2007;29(8):892-900.

33. Joubert S, Felician O, Barbeau EJ, *et al.* Patterns of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *Behav Neurol* 2008;19(1, 2):35-40.

34. Benoit S, Rouleau I, Langlois R, *et al.* Le POP-40: un nouvel outil d'évaluation de la mémoire sémantique liée aux personnes célèbres. *Revue de neuropsychologie* 2018;10(1):91-103.

35. Langlois R, Joubert S, Benoit S, *et al.* Memory for public events in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: The importance of rehearsal. *J Alzheimers Dis* 2016;50(4):1023-33.

36. Benoit S, Rouleau I, Langlois R, *et al.* The impact of time and repeated exposure on famous person knowledge in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2017;31(7):697.

37. Brambati SM, Peters F, Belleville S, *et al.* Lack of semantic priming effects in famous person recognition in Mild Cognitive Impairment. *Cortex* 2012;48(4):414-20.

38. Chertkow H, Bub D. Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type: What do various measures measure? *Brain* 1990;113(2):397-417.

39. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, *et al. Neuropsychological assessment.* Oxford University Press, USA; 2004.

40. Adlam A-LR, Bozeat S, Arnold R, *et al.* Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2006;42(5):675-84.

41. Chasles M-J, Tremblay A, Escudier F, *et al.* An Examination of Semantic Impairment in Amnestic MCI and AD: What Can We Learn From Verbal Fluency? *Arch Clin Neuropsychol* 2019.

42. Nutter-Upham KE, Saykin AJ, Rabin LA, *et al.* Verbal fluency performance in amnestic MCI and older adults with cognitive complaints. *Arch Clin Neuropsychol* 2008;23(3):229-41.

43. Peter J, Kaiser J, Landerer V, *et al.* Category and design fluency in mild cognitive impairment: performance, strategy use, and neural correlates. *Neuropsychologia* 2016;93:21-9.

44. Wakefield S, McGeown W, Shanks M, *et al.* Differentiating normal from pathological brain ageing using standard neuropsychological tests. *Current Alzheimer Research* 2014;11(8):765-72.

45. McDonnell M, Dill L, Panos S*, et al.* Verbal fluency as a screening tool for mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 2019:1-8.

46. Quaranta D, Piccininni C, Caprara A*, et al.* Semantic Relations in a Categorical Verbal Fluency Test: An Exploratory Investigation in Mild Cognitive Impairment. *Front Psychol* 2019;10:2797.

47. Verma M, Howard R. Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer's disease: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27(12):1209-17.

48. Whiteside DM, Kealey T, Semla M*, et al.* Verbal fluency: Language or executive function measure? *Applied Neuropsychology: Adult* 2016;23(1):29-34.

49. McDowd J, Hoffman L, Rozek E*, et al.* Understanding verbal fluency in healthy aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Neuropsychology* 2011;25(2):210.

50. Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 2004;42(9):1212-22.

51. Venneri A, Jahn-Carta C, De Marco M*, et al.* Diagnostic and prognostic role of semantic processing in preclinical Alzheimer's disease. *Biomark Med* 2018;12(6):637-51.

52. Teng E, Leone-Friedman J, Lee GJ*, et al.* Similar verbal fluency patterns in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Arch Clin Neuropsychol* 2013;28(5):400-10.

53. Lonie JA, Herrmann LL, Tierney KM*, et al.* Lexical and semantic fluency discrepancy scores in aMCI and early Alzheimer's disease. *J Neuropsychol* 2009;3(1):79-92.

54. Rountree S, Waring S, Chan W*, et al.* Importance of subtle amnestic and nonamnestic deficits in mild cognitive impairment: prognosis and conversion to dementia. *Dementia geriatric cognitive disorders* 2007;24(6):476-82.

55. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA*, et al.* Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: Findings from the Nun Study. *JAMA* 1996;275(7):528-32.

56. Loewenstein DA, Curiel RE, DeKosky S*, et al.* Utilizing semantic intrusions to identify amyloid positivity in mild cognitive impairment. *Neurology* 2018;91(10):e976-e84.

57. Kim JE, Park SH, Hong YJ*, et al.* Qualitative Comparison of Semantic Memory Impairment in Patients with Amnestic Mild Cognitive Impairment Based on β-Amyloid Status. *Journal of clinical neurology* 2019;15(1):27–37.

58. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED*, et al.* Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD003260.

59. Barbeau E, Sontheimer A, Joubert S*, et al.* Le cortex périrhinal chez l'homme. *Rev Neurol (Paris)* 2004;160(4):401-11.

60. Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC*, et al.* Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003;60(5):729-36.

61. Ralph MAL, Jefferies E, Patterson K*, et al.* The neural and computational bases of semantic cognition. *Nature Reviews Neuroscience* 2017;18(1):42.

62. Pineault J, Jolicoeur P, Grimault S*, et al.* Functional changes in the cortical semantic network in amnestic mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2018;32(4):417.

63. Jefferies E, Patterson K, Ralph MAL. Deficits of knowledge versus executive control in semantic cognition: Insights from cued naming. *Neuropsychologia* 2008;46(2):649-58.

64. Balthazar MLF, Cendes F, Damasceno BP. Semantic error patterns on the Boston Naming Test in normal aging, amnestic mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease: is there semantic disruption? *Neuropsychology* 2008;22(6):703.