

2014-2015

Master 1 Sciences Humaines et Sociales
Mention Psychologie

Déclin des mécanismes inhibiteurs et troubles du comportement dans la Maladie d'Alzheimer

Manceau Justine

Sous la direction de M. Le Gall Didier

Mémoire de Recherche – Mai 2015



L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :

- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier l'ensemble des participants qui m'ont accordé du temps. Je les remercient également pour la motivation et l'intérêt qu'ils ont porté à cette étude.

Je remercie mon directeur de mémoire, Didier Le Gall, pour son encadrement durant ces deux années, sa présence à chaque étape de ce travail ainsi que ses nombreux conseils.

Je remercie également Mohamed Zied Kefi, pour le partage de son épreuve, le temps consacré à mon travail et son aide précieuse lors de l'analyse des résultats.

Merci à Adèle Rouxel, Roxanne Piquet et les équipes soignantes de la maison de retraite du « Jardin Anglais » (Dinan, 22) pour leur investissement dans la recherche de participants et pour m'avoir permis de les rencontrer. Je remercie particulièrement ma tutrice de stage pour ses encouragements et son soutien dans les moments d'incertitudes.

Merci à ma famille pour l'intérêt qu'elle porte à ma réussite universitaire. Enfin je remercie ma mère pour ses nombreuses relectures, son implication et sa patience.

Sommaire

I) INTRODUCTION.....	6
II) PARTIE THEORIQUE.....	8
2.1) Fonctions exécutives et Maladie d'Alzheimer.....	8
2.2) Fonctions de l'inhibition cognitive.....	10
2.3) Conception Lustig, Hasher et Zacks.....	13
2.4) Inhibition cognitive et Maladie d'Alzheimer.....	14
2.5) Trouble du comportement et Maladie d'Alzheimer.....	15
III) PROBLEMATIQUE.....	17
IV) OBJECTIF & HYPOTHESES.....	19
4.1) Capacité d'inhibition cognitive.....	19
4.2) Capacité d'inhibition comportementale.....	20
V) METHODOLOGIE.....	20
5.1) Population.....	20
5.2) Matériel et procédure.....	21
5.2.1) Tests préalables.....	21
5.2.2) Protocole expérimental.....	22
VI) RESULTATS.....	26
6.1) Caractéristiques de la population.....	26
6.2) Analyse des résultats aux épreuves d'inhibition.....	27
6.3) Analyse des résultats à l'échelle comportementale d'inhibition (BRIEF-A).....	29
6.4) Analyses corrélationnelles.....	30
6.5) Analyse de profils.....	31
6.6) Analyse complémentaire.....	32
VII) DISCUSSION.....	33
VIII) CONCLUSION.....	36
BIBLIOGRAPHIE.....	37
ANNEXES	

I) Introduction

La maladie d'Alzheimer est actuellement un enjeu majeur de santé publique. Cette pathologie serait la plus fréquente chez les personnes âgées, elle représenterait environ 70% des cas, les autres étant majoritairement des démences de type vasculaire ou mixte (Berr, 2010). Selon une étude de l'Inserm en 2010, le nombre de personnes âgées atteintes de démences en France, serait compris entre 750 000 et 850 000. Ces données épidémiologiques montrant sans cesse une augmentation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer, témoignent de l'importance, qu'il faut accorder aux travaux de recherche, afin d'améliorer les connaissances, et cela, dans le but de développer des prises en charge efficaces.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est construit selon des critères établis par le NINCDS-ADRDA (McKhann *et al.*, 1984). La personne doit présenter un syndrome démentiel étayé sur des bases cliniques, documenté par le Mini-Mental State Examination (MMSE) et prouvé par épreuves neuropsychologiques. Selon ces critères, la personne doit présenter un déficit dans au moins deux fonctions cognitives, dont une altération progressive de la mémoire et une altération des fonctions instrumentales et/ou exécutives. Le début des troubles se situe entre 40 et 90 ans. Le diagnostic est renforcé s'il y a perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement. Le diagnostic sera consolidé par des preuves histologiques et par l'absence de toute autre cause possible de démence.

L'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer s'organise en trois stades proportionnels à l'apparition et la sévérité des troubles (Feldman *et al.*, 2006). D'abord le stade léger (oubli fréquents, déclin mémoire à court terme, perte d'intérêts, déclin des fonctions instrumentales, anomie), puis le stade modéré (progression du déficit cognitif, déclin des fonctions exécutives, activités vie quotidienne élémentaire perturbées, ...) et le stade avancé (agitation, altération du sommeil, dépendance totale). Ces différents stades de la maladie d'Alzheimer sont généralement asservis au score au MMSE qui mesure les performances cognitives globales. Des chercheurs ont montré une association entre ce score et les difficultés dans la vie quotidienne (Marshall *et al.*, 2011).

Ce travail de recherche porte sur l'étude du déclin de l'inhibition cognitive dans la maladie d'Alzheimer et d'en explorer l'impact sur les comportements. L'étude des fonctions inhibitrices s'appuie sur un modèle de fractionnement des mécanismes inhibiteurs (Lustig, Hasher & Zacks, 2007).

Dans un premier temps, nous évoquerons les fonctions exécutives dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, en nous intéressant plus particulièrement aux fonctions de l'inhibition. Dans cette même partie, nous présenterons une revue des travaux en neuropsychologie suggérant une relation entre l'inhibition cognitive et comportementale.

Les parties suivantes seront consacrées à la présentation des aspects méthodologiques et des résultats. Enfin, une dernière partie sera dédiée à la discussion des résultats.

II) Partie Théorique

2.1) Les Fonctions Exécutives & la Maladie d'Alzheimer

Proposée par Lezak (1982), la notion de fonctions exécutives définit un ensemble de processus permettant aux individus de s'adapter aux situations nouvelles nécessitant des processus de contrôle.

Le concept de fonctions exécutives remonte à la théorisation de Luria (1966) sur les lobes frontaux. Cette approche spécifie que les lobes frontaux ont comme fonction la programmation, la régulation et la vérification des activités en réponses aux stimuli internes et externes (Burgess & Shallice, 1991). Cette notion de contrôle et de régulation de l'activité est également présente dans le modèle de Norman et Shallice (1980). Il s'agit ici du Système Attentionnel Superviseur qui intervient en situation non routinière et qui a comme rôle la mise en œuvre d'un programme de pensée et/ou d'action. Plus récemment, Allain et ses collaborateurs (2013) définissent les fonctions exécutives comme des « processus de haut niveau permettant une évolution souple de la pensée et du comportement en réponse à une modification du contexte cognitif ou environnemental. ».

Il existe un consensus pour considérer que les fonctions exécutives, ne sont pas un processus unitaire mais qu'elles recouvrent un ensemble de composantes (Bherer *et al.*, 2004, Chan *et al.*, 2008, Marshall *et al.*, 2011).

Les fonctions exécutives renvoient à deux grands aspects : cognitif et affectif. L'aspect cognitif, également appelé versant « cold », couvre des processus relativement logiques sans implication émotionnelle. L'aspect affectif, également appelé versant « hot », engage des processus impliquant les émotions dans une prise de décision ou dans la régulation de son propre comportement social (Chan *et al.*, 2008).

Les fonctions exécutives ont fait l'objet de nombreuses modélisations. En 1980, Norman et Shallice exposent leur modèle du contrôle attentionnel. Cette approche naît sous l'influence des travaux de Luria sur les lobes frontaux et sur les recherches concernant l'intelligence artificielle. Ce modèle comprend trois composantes: les schémas qui sont des unités de connaissances contrôlant des séquences d'action ou de pensée sur-apprises, le

gestionnaire de conflit qui assure la coordination des schémas et le système attentionnel de supervision qui intervient en situation non-routinière en élaborant des stratégies et en planifiant des actions. L'idée principale de ce modèle est un rehaussement du contrôle attentionnel en inhibant ou activant des schémas d'actions et/ou de pensées pour adopter un comportement adapté.

Baddeley et Hitch (1974, 1986) développent un modèle sur la mémoire de travail. Selon ces auteurs, la mémoire de travail est un système à capacité limitée qui maintient et stocke temporairement des informations requises pour l'accomplissement d'une tâche cognitive. Cette mémoire est une interface entre la perception, la mémoire à long terme et l'action. La mémoire de travail serait sous-tendue par trois composantes en interaction : le calepin visuo-spatial permettant le stockage temporaire des informations visuo-spatiales, la boucle phonologique permettant le stockage temporaire des informations verbales et l'administrateur central qui est le système de contrôle attentionnel. En 1986, Baddeley mentionne une analogie fonctionnelle entre l'administrateur central, gestionnaire des ressources de la mémoire de travail et le système de supervision attentionnelle de Norman et Shallice (1980).

Ces deux approches prennent en compte l'aspect du contrôle attentionnel et de la gestion des ressources mis en jeu dans les fonctions exécutives, cependant, elles ne considèrent pas leur système exécutif central (système supervision attentionnelle et administrateur central) comme des modules fractionnés.

Récemment des études ont été menées (Myaké *et al.*, 2000) pour tenter de démontrer que les fonctions exécutives seraient sous-tendues par une multiplicité de processus et non pas par un mécanisme unitaire. Le groupe de Myaké a tenté d'isoler trois types de fonctions exécutives qui sont la flexibilité mentale, la mise à jour d'information et l'inhibition de réponse dominante. L'analyse des facteurs permet de montrer qu'il existe des corrélations modérées entre eux, ce qui peut faire évoquer l'idée d'un facteur commun aux trois processus. Pour autant, cette étude montre qu'ils sont clairement séparables. Les fonctions exécutives ne représenteraient donc pas un processus unitaire mais bien un ensemble de facteurs différents. Miyaké et ses collaborateurs (2000) émettent deux hypothèses concernant la nature du facteur commun à ces trois processus. L'une qui propose que ces fonctions sont toutes reliées aux capacités de contrôle attentionnel,

permettant par la suite le maintien ou la suppression de l'information pertinente en mémoire de travail. L'autre qui suggère que ces trois processus requièrent la mise en œuvre de capacités d'inhibition. Cette seconde proposition est soutenue par d'autres auteurs (Zacks & Hasher, 1994) qui considèrent les processus d'inhibition comme un élément de base dans le fonctionnement exécutif.

Le Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives (GREFEX) distingue cinq composantes exécutives distinctes : inhibition, flexibilité mentale, déduction de règles et élaboration conceptuelle, planification et mémoire de travail (Meulemans *et al.*, 2008).

Dans la maladie d'Alzheimer, plusieurs auteurs (Binetti *et al.*, 1996, Swanberg *et al.*, 2004, Roussel *et al.*, 2009, Allain *et al.*, 2009) ont constaté un déficit au niveau des fonctions exécutives. En 2004, Bherer et collaborateur, reprennent les trois processus de Miyaké (2000) pour évaluer le déclin des fonctions exécutives chez des patients Alzheimer. Ils montrent que la flexibilité mentale et la mise à jour en mémoire de travail sont altérées. S'agissant de l'inhibition, ils montrent que les résultats sont fluctuants.

Par ailleurs, ces auteurs indiquent que l'altération des fonctions exécutives aurait des conséquences sur les autres domaines cognitifs tels le langage, la mémoire, les capacités attentionnelles et visuo-spatiales (Binetti *et al.*, 1996), mais aussi un impact sur les activités de la vie quotidienne. Perry et Hodge (1999) soulignent que des activités quotidiennes comme choisir ses vêtements en fonction de la météo ou organiser un repas nécessitent l'élaboration de stratégies d'adaptation qui engagent les fonctions exécutives. D'ailleurs de nombreux auteurs montrent de fortes corrélations entre les déficits des fonctions exécutives et les difficultés dans la vie quotidienne (Perry & Hodge, 1999, Swanberg *et al.*, 2004, Allain *et al.*, 2009, Marshall *et al.*, 2011, Morand *et al.*, 2008).

2.2) Fonction de l'inhibition cognitive

L'inhibition, comme nous l'avons vu précédemment, est donc présentée comme une composante principale des fonctions exécutives (Miyaké *et al.*, 2000, Meulemans *et al.*, 2008).

Le terme d'inhibition vient du latin *inhibire* qui signifie l'arrêt d'un objet en mouvement (Fournet *et al.*, 2007). Elle est définie comme un processus permettant la suppression de contenus cognitifs récemment activés, la compensation des actions non pertinentes et la résistance aux interférences provoquées par des stimuli distracteurs (Amieva *et al.*, 2004). De façon plus générale, l'inhibition est la capacité à limiter l'activation à l'information la plus pertinente pour atteindre l'objectif (Lustig *et al.*, 2007). Selon Charlot et Feyereisen (2005), ce processus peut porter sur des sources de distraction provenant de l'environnement, sur des éléments intrusifs en mémoire ou sur des réponses motrices.

L'inhibition est souvent confondue avec le terme d'interférence. Une distinction est donc nécessaire à établir entre ces deux expressions. L'interférence concerne l'effet négatif que produit un élément perturbateur par comparaison à un contexte non perturbateur (Charlot *et al.*, 2005). Selon Dempster & Corkill (1999), l'interférence correspond à un traitement cognitif en situation de concurrence entre stimuli, processus ou réponses, sans qu'il n'en comporte nécessairement la suppression des contenus cognitifs. L'inhibition correspond au traitement cognitif qui nécessitera, par la suite, la suppression des éléments non pertinents (Harnishfeger & Bjorklund, 1994). Des corrélations négatives significatives ont été observées entre les tâches évaluant ces deux processus (Amieva *et al.*, 2004).

Depuis Luria (Amieva *et al.*, 2004), les auteurs semblent s'accorder sur le fait que l'inhibition joue un rôle dans la cognition (Amieva *et al.*, 2002, Fournet *et al.*, 2007, Stawarczyk *et al.*, 2010).

En effet selon Baddeley (1996), l'administrateur central de la mémoire de travail possède quatre capacités principales dont une est la faculté à sélectionner un stimulus pertinent et à inhiber les stimuli perturbateurs. Ainsi l'inhibition serait une des fonctions « pilier » de la mémoire de travail. La mémoire de travail est le reflet de l'activation ou de l'inhibition des informations maintenues en mémoire à long terme (Stoltzfus *et al.*, 1996). Selon ces auteurs, une atteinte de l'inhibition aurait trois conséquences en mémoire de travail : un excès d'informations activées conduisant à des intrusions ou des interprétations inappropriées ; des difficultés à supprimer les informations devenues non pertinentes en mémoire de travail ; et une mauvaise prise en compte des informations pertinentes en mémoire de travail, entraînant des réponses sur-apprises et automatiques, inappropriées à la

situation. Cette atteinte de l'inhibition en mémoire de travail conduit à un déclin et un ralentissement des capacités générales de mémoire de travail et celles qui y sont liées comme l'attention sélective, la mémoire et la compréhension (Bestgen *et al.*, 2001).

Depuis plusieurs années maintenant, les recherches sur les capacités d'inhibition s'accordent sur un processus à composantes multiples (Amieva *et al.*, 2001, 2002, Dempster *et al.*, 1991, Collette *et al.*, 2007, Nigg *et al.*, 2000, Stawarczyk *et al.*, 2010). Différentes classifications ont été mises au point.

Une des premières descriptions des différents processus inhibiteurs provient d'Harnishferger (Fournet *et al.*, 2007). Trois dimensions dans l'inhibition y sont distinguées : le caractère d'intentionnalité (intentionnalité vs non-intentionnalité), le niveau d'inhibition (cognitif vs comportemental) et la distinction entre l'inhibition, processus de suppression des informations en mémoire de travail, et la résistance à l'interférence correspondant au mécanisme empêchant l'entrée d'informations non pertinentes en mémoire de travail.

Les auteurs s'accordent de façon majoritaire sur la distinction entre l'inhibition contrôlée et l'inhibition automatique qui fait référence à la dimension d'intentionnalité dans la segmentation d'Harnishferger (Amieva *et al.*, 2004, Lustig *et al.*, 2007). Selon Amieva et collaborateurs (2004), cette distinction contrôlé vs automatique peut être le simple reflet du niveau de difficulté de la tâche. Cette difficulté peut provenir du nombre d'opérations cognitives nécessaires, de l'effort cognitif perçu par l'individu. Ainsi les tâches d'inhibition dites contrôlées apparaissent plus complexes.

Dans le cadre de l'inhibition contrôlée, des auteurs décrivent quatre dimensions (Fournet *et al.*, 2007) : 1) le contrôle de l'interférence permettant la suppression des interférences dues à une compétition des ressources, 2) l'inhibition cognitive conduisant à la suppression des informations non pertinentes en mémoire de travail, 3) l'inhibition comportementale supprimant les réponses prépondérantes inappropriées, 4) l'inhibition oculomotrice permettant la suppression des saccades oculaires réflexes. Dans le cadre de l'inhibition automatique, Nigg (2000) propose qu'il s'agit d'une orientation attentionnelle cachée.

2.3) Conception Lustig, Hasher & Zacks (2007)

Ces auteurs extraient trois fonctions principales : accès, suppression et blocage. Ces trois composantes de l'inhibition sont semblables à la proposition d'Hasher et collaborateurs (1999). La fonction d'accès est le contrôle de l'entrée des informations en mémoire de travail par focalisation de l'attention, la fonction de suppression permet d'abroger les informations devenues non pertinentes dans le milieu attentionnel et de la mémoire de travail, enfin la troisième fonction de blocage permet la suppression des réactions prépondérantes.

En ce qui concerne l'évaluation neuropsychologique de ces fonctions, les chercheurs ont utilisé la tâche de lecture avec distracteurs (Connelly *et al.*, 1991) pour la fonction d'accès. Pour évaluer la fonction de suppression, les auteurs ont utilisés une tâche d'oubli dirigé (Charlot *et al.*, 2005). La fonction de blocage a été expertisée via la tâche de Hayling (Charlot *et al.*, 2005). Selon certains auteurs (Charlot *et al.*, 2005), ces trois fonctions sont affectées au cours du vieillissement. Ces données restent à confirmer puisque les études n'ont pas été effectuées sur les mêmes groupes d'individus, ceci pouvant introduire un biais dans l'interprétation des résultats.

Selon Lustig et collaborateurs (2007), l'interdépendance de ces trois fonctionnalités composant l'inhibition reste à établir de façon empirique. En effet, une grande majorité des études sur l'inhibition se focalise sur l'évaluation de la fonction de blocage sans prendre en compte les deux autres (accès et suppression).

Des études ont été effectuées dans le domaine de la neuroimagerie. La majorité d'entre elles montre l'activation d'un réseau cérébral commun lorsque le sujet effectue différentes tâches d'inhibition (Lustig *et al.*, 2003, Sylvester *et al.*, 2003). Ce réseau commun comprend le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex pariétal postérieur et antérieur. Par ailleurs, Sylvester et collaborateurs (2003) montrent des activations cérébrales supplémentaires au réseau d'activation commun qui diffèrent selon les tâches d'inhibition proposées. Ils démontrent que dans une tâche d'inhibition mettant en jeu la fonction de suppression, il y a une activation supplémentaire du cortex pariétal gauche et du cortex préfrontal gauche. Alors qu'avec une tâche d'inhibition mettant en jeu la fonction de blocage, il y a une activation supplémentaire des régions sous-corticales et du cortex

frontal orbitaire (polaire). Cette étude montre que l'inhibition est composée de plusieurs fonctionnalités qui sont sous-tendues par un réseau cérébral commun mais aussi par des régions cérébrales différentes.

2.4) Inhibition cognitive & Maladie d'Alzheimer

On a observé depuis plusieurs années que les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ont une altération précoce des capacités inhibitrices par rapport à des personnes âgés saines (Collette *et al.*, 2007, Amieva *et al.*, 2001, Fournet *et al.*, 2007, Perry & Hodges., 1999).

L'ensemble de ces résultats demeure parfois flou et ambivalent. Une synthèse des études évaluant les capacités d'inhibition chez les malades d'Alzheimer, comparé à des contrôles âgés, a été effectuée (Fournet *et al.*, 2007), sous la perspective des différentes fonctionnalités de l'inhibition selon Nigg et collaborateurs (2000). La tâche Stroop évaluant la fonction de contrôle de l'interférence (Nigg *et al.*, 2000) montre des résultats différents selon les études. La tâche d'amorçage négatif évaluant l'inhibition cognitive montre également des résultats fluctuants selon les auteurs. En ce qui concerne l'inhibition comportementale, expertisée par des tâches telles le Go no Go ou le Stop signal, l'ensemble des études tendent à montrer des capacités préservées. Enfin, l'inhibition oculomotrice évaluée par des tâches antisaccade montre des capacités défaillantes (Fournet *et al.*, 2007).

Cette discordance dans les résultats peut être expliquée par un certain nombre de biais méthodologiques (Amieva *et al.*, 2004, Founet *et al.*, 2007). Tout d'abord les tâches ont rarement été administrées à un même groupe de sujet, on peut donc supposer un effet lié à la différence entre les sujets de chaque étude au niveau scolaire, de l'âge et de l'éducation. Un autre biais peut reposer sur la différence des paradigmes utilisés dans une même tâche, par exemple la tâche Stroop possède plusieurs variantes (classique, Victoria). Ces études, utilisant des tâches communément présumées tester les différences individuelles, sont remises en cause (Fournet *et al.*, 2007) puisqu'il n'est pas certain qu'elles engagent les mêmes processus inhibiteurs.

Par ailleurs, peu d'études ont expérimenté l'étude des déficits des mécanismes inhibiteurs sous la perspective de Lustig, Hasher et Zacks (2007). Denes (2009), dans son

mémoire de recherche, étudie le déclin des fonctions d'accès, de suppression et de blocage de l'inhibition dans les stades légers et modérés de la maladie d'Alzheimer. Elle observe que sur la fonction d'accès, les patients Alzheimer au stade modéré sont plus déficitaires que les patients au stade léger. En ce qui concerne la fonction de suppression, les patients sont déficitaires ; mais il n'existe pas de différence entre les performances des patients au stade léger et modéré.

2.5) Trouble du comportement & Maladie d'Alzheimer

La Maladie d'Alzheimer a souvent été réduite à l'étude des symptômes cognitifs en dépit des symptômes comportementaux. Pourtant l'atteinte de cette dimension comportementale est connue depuis les premières descriptions qu'en fit Alois Alzheimer.

Ces altérations non-cognitives sont regroupées sous le champ des Symptômes Comportementaux et Psychologiques de la Démence (SCPD) (Pancrazi *et al.*, 2005). Ce terme a été proposé, par l'International Psychogeriatric Association, pour regrouper les troubles du comportements liés aux atteintes lésionnelles cérébrales à la base de la pathologie (Lebert, 2008).

Ces symptômes comportementaux et psychologiques ont été observés chez 80% des patients Alzheimer (Pancrazi *et al.*, 2005). Ces troubles seraient déjà présents dès les stades précoce de la maladie d'Alzheimer (Wadsworth *et al.*, 2012). Ce chiffre montre l'importance de la priorité qu'il faut accorder à la recherche, mais surtout à la prise en charge de ces troubles qui sont source de souffrance et d'une diminution de la qualité de vie des patients.

Ces symptômes non-cognitifs peuvent être classés selon quatre axes principaux. Tout d'abord les perturbations affectives et émotionnelles regroupent l'apathie, la dépression, l'anxiété, l'hypomanie et les conduites régressives. Le second axe concerne les troubles du comportements composés de l'agitation, l'agressivité, la désinhibition, et les stéréotypies vocales et motrices. Un autre axe prend en compte des signes psychotiques avec le délire, les hallucinations et les troubles de l'identification. Le dernier axe concerne les modifications des fonctions instinctuelles comprenant des troubles du sommeil, des conduites alimentaires et sexuelles (Pancrazi *et al.*, 2005, Lebert, 2008).

Lors d'un bilan neuropsychologique, la recherche de troubles du comportement et psychologiques se fait à partir d'un entretien semi-structuré entre le patient, l'aide-accompagnant et le praticien ou encore à l'aide d'outils type questionnaire. L'inventaire neuropsychiatrique (NPI) est un questionnaire souvent exploité, qui permet d'évaluer les changements comportementaux et psychologiques, ainsi que leurs retentissement sur la prise en charge effectuée par le soignant-aidant. Il existe également l'échelle BEHAVE-AD (Behavior Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale), essentiellement basée sur l'estimation des troubles psychotiques. Elle est généralement moins utilisée que l'inventaire neuropsychiatrique puisqu'elle est moins complète. De plus certains auteurs (Patterson & Bolger, 1994) considèrent que cette échelle ne serait pas valide pour des personnes institutionnalisées ou arrivant à un stade sévère de la maladie.

Depuis quelques années, les chercheurs tentent de montrer un lien entre l'apparition des symptômes comportementaux, non cognitifs, et le déclin des capacités cognitives liées à l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

En 2003, Benoit et ses collaborateurs étudient la fréquence des syndromes comportementaux et psychologiques à l'aide de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ainsi que chez des personnes non démentes. Ils observent que les symptômes comportementaux et psychologiques sont quatre fois plus fréquents chez les Alzheimer par rapport aux personnes non démentes. Cette étude va dans le sens de l'hypothèse qui évoque un lien probable entre l'augmentation des symptômes comportementaux et le déclin cognitif lié à l'avancée de la démence.

D'autres études ont réussi à mettre en évidence une relation entre les symptômes comportementaux et psychologiques et la perte cognitive constatée chez les patients Alzheimer (Benoit *et al.*, 2003 ; Dylan *et al.*, 2000 ; Haupt *et al.*, 2000). De façon plus précise, Cooper et ses collaborateurs (1990) démontrent un lien entre l'augmentation des troubles comportementaux et psychologiques (agitation, modification de la personnalité, errance, hallucination, insomnie) et le score MMSE. Autrement dit, plus le score au Mini Mental State Evaluation (MMSE) des patients Alzheimer est déficitaire, plus les patients présentent des symptômes non-cognitifs. Ils démontrent par ailleurs que seule la dépression n'est pas liée au score de MMSE.

III) Problématique

Les données de la littérature nous permettent de constater que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer peuvent présenter de nombreuses difficultés mnésiques, langagières, gnosiques, praxiques mais aussi au niveau du fonctionnement exécutif (Binetti *et al.*, 1996, Roussel *et al.*, 2009). L'expression de ces troubles exécutifs entraîne une certaine invalidité pour la réalisation des activités de la vie quotidienne qui nécessite progressivement l'aide permanente d'un accompagnant et/ou d'un soignant. Ces difficultés exécutives s'expriment tant sur le plan cognitif que comportemental.

Selon Fasotti et collaborateurs (Vallee, 2011), un bon fonctionnement exécutif est indispensable pour mener une vie indépendante et structurée.

Par ailleurs, nous savons que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer auraient des difficultés pour mobiliser les capacités d'inhibition (Amieva *et al.*, 2001, Collette *et al.*, 2007). Comme nous l'avons vu précédemment, ces nombreuses études ne s'inscrivent pas toujours dans une conception précise des mécanismes inhibiteurs. Par ailleurs, des comparaisons des résultats sont ensuite effectuées entre des groupes de patients différents.

La conception des mécanismes inhibiteurs de Lustig, Hasher et Zacks (2007), découlant de la perspective d'Hasher, Zacks et May (1999), a été peu étudiée alors qu'elle a été conçue dans le cadre de travaux sur le vieillissement. L'altération des trois fonctions de l'inhibition (accès, suppression et blocage) n'a pas été établie de manière précise au cours de la maladie d'Alzheimer. Il paraît donc nécessaire d'explorer ces trois dimensions dans la pathologie

Notre revue de littérature permet également de conclure que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont des difficultés au niveau du comportement. Ces altérations de type non-cognitif regroupées sous le terme de Symptômes Comportementaux et Psychologiques de la Démence sont généralement les troubles les plus difficiles à gérer pour les soignants-accompagnants.

Depuis Cooper et collaborateurs (1990), de nombreuses études mettent en évidence un lien entre l'augmentation des troubles du comportement et le déclin cognitif global (Benoit *et al.*, 2003, Dylan *et al.*, 2000, Haupt *et al.*, 2000).

Il serait nécessaire de savoir si une capacité cognitive précise (inhibition, flexibilité mentale, ...) dans le fonctionnement exécutif peut-être responsable d'un type particulier de symptômes comportementaux. Il existe peu de données à propos du déclin des mécanismes inhibiteurs et de son impact sur le comportement. Selon Godefroy et ses collaborateurs (2010), les troubles dysexécutifs cognitifs d'inhibition seraient liés aux troubles dysexécutifs du comportement tels l'apathie ou l'aboulie.

A partir de ces résultats et de la conception des mécanismes inhibiteurs de Lustig, Hasher et Zacks, la question peut-être posée de savoir si les troubles du comportement observés chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent s'expliquer par des troubles au niveau des fonctions inhibitrices ?

IV) Objectif et hypothèses

Ce mémoire de recherche a pour objectif d'étudier le déclin des différentes fonctions de l'inhibition, telles que décrites par Lustig, Hasher et Zacks (2007), et d'en explorer l'impact sur les comportements de la vie quotidienne. Pour ce faire, les sujets effectueront un bilan composé d'une première partie dédiée à l'évaluation des capacités d'inhibition cognitive. Puis une seconde partie consacrée à l'évaluation des comportements dans la vie quotidienne.

En accord avec la revue de littérature, nous inférons que les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer montrent des performances déficitaires aux tâches mesurant les fonctions d'inhibition, cette altération ayant un impact sur les comportements et la vie quotidienne.

4.2) Capacités d'inhibition cognitive

Les patients Alzheimer auront de moins bonnes performances que les sujets contrôles à l'ensemble des tâches d'inhibition cognitive proposées, reflétant chacune le fonctionnement d'un mécanisme inhibiteur spécifique : accès, suppression et blocage (Lustig, Hasher et Zacks, 2007) :

- Fonction d'accès : les patients Alzheimer présenteront des temps de lecture plus longs et un nombre d'intrus lus plus important que les sujets contrôles lors de la tâche de lecture avec distracteurs.
- Fonction de suppression : les patients Alzheimer effectueront des temps de réalisation plus longs et plus d'erreurs persévérvatives que les sujets contrôles au Modified Card Sorting Test.
- Fonction de blocage : les patients Alzheimer présenteront des temps de réponse plus importants et plus d'erreurs que les sujets contrôles à la partie « Suppression » du test du Hayling.

S'il existe des activations cérébrales différentes selon les tâches d'inhibition (Sylvester *et al.*, 2003), lors les patients Alzheimer obtiendront des performances altérées de façon hétérogène aux tâches d'inhibition. Pour ce groupe, nous supposons d'un côté des performances déficitaires et d'un autre côté des performances similaires au groupe contrôle dans la mesure des fonctions de l'inhibition.

4.2) Capacité d'inhibition comportementale

Les patients Alzheimer obtiendront un score supérieur à celui des sujets contrôles à l'indice d'inhibition du questionnaire auto et hétéro-évaluation de la BRIEF-A.

V) Méthodologie

5.1) Population

La population de cette étude était constituée de 7 patients présentant une maladie d'Alzheimer et de 11 sujets contrôles. Tous les participants étaient droitiers et de culture française. Le niveau socioculturel a été déterminé à partir des critères proposés par Poitrenaud (2002), dans le cadre de la standardisation et étalonnage du Mini Mental State, version Greco.

Le groupe de patient était constitué de 5 femmes et 2 hommes. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer a été posé selon les critères du DSM-IV et du NINCDS-ADRDA (McKhann *et al.*, 1984). La moyenne d'âge des patients Alzheimer était de 82,14 ans ($\sigma=3,44$), avec une moyenne du niveau socioculturel de 2,71 ($\sigma=0,95$). Les patients recrutés, présentaient un stade léger à modéré de la maladie, avec un score au MMSE strictement supérieur à 15 (critère de la Functional Assessment Staging, Reisberg, 1988) ; la moyenne était de 23,14 ($\sigma=2,48$). Le score à la GDS (geriatric depression scale, 1986) était strictement inférieur à 5, suggérant l'absence de dépression. La moyenne à la GDS pour ce groupe était de 1,43 ($\sigma=0,98$). S'agissant des critères d'exclusion, nous nous sommes assurés que les patients ne présentaient pas d'antécédents neurologiques autre que la maladie d'Alzheimer, notamment des antécédents d'accidents vasculaires cérébraux, et psychiatriques comme des antécédents d'épisodes dépressifs. Aucun antécédent d'alcoolisme, de dépendance à la drogue et de consommation de médicaments pouvant influencer les performances lors de l'évaluation neuropsychologique n'a été rapporté chez ces patients. Enfin ils ne présentent pas de déficit sensoriel non corrigés.

Le groupe des sujets contrôles était constitué de 7 femmes et 4 hommes. La moyenne d'âge de ce groupe était de 80,91 ans ($\sigma=4,25$), avec une moyenne du niveau socioculturel de 2,36 ans ($\sigma=0,67$). Les sujets contrôles présentaient un score moyen au MMSE de 27,36 ($\sigma=1,50$). Celle à la GDS était de 1 ($\sigma=1,18$). Les sujets contrôles ne

devaient pas présenter d'antécédents neurologique, psychiatrique, des déficits sensoriels non corrigés, des troubles gnosiques, praxique, ainsi que des troubles de la compréhension. Tout comme les patients, aucun antécédent d'alcoolisme, de dépendance à la drogue ou à un traitement pouvant affecter l'efficience cognitive ne doit être présent chez les sujets contrôles.

Suite à l'explication des objectifs de l'étude, et l'obtention de leur accord en signant un formulaire de consentement libre et éclairé, le protocole était proposé à ces deux groupes de sujets.

Les données démographiques caractérisant les deux groupes de l'étude sont résumés dans le tableau 1. Pour l'analyse du genre, le test de comparaison de fréquence du Chi2 a été utilisé. Ainsi il apparaît que les populations des patients et des sujets contrôles sont appariées pour le sexe ($\text{Chi}^2 = 0,12$; $p = .73$). Le test U de Mann Whitney montre des niveaux équivalents pour l'âge ($U = 32,50$; $Z = 0,49$; $p = .62$) et le niveau socioculturel ($U = 31$; $Z = 0,63$; $p = .53$).

Tableau 1. Comparaison des données démographiques des sujets Alzheimer (MA) et des sujets contrôles (CTRL)

	Groupe Patient (n=7)	Groupe Contrôle (n=11)
Sexe	5 femmes 2 hommes	7 femmes 4 hommes
Age	82,14 (3,44)	80,91 (4,25)
NSC	2,71 (0,95)	2,36 (0,67)

5.2) Matériel et procédure

5.2.1) Tests préalables

L'ensemble des participants à l'étude a été soumis en premier lieu à deux tests permettant de vérifier les critères d'inclusion : le *Mini Mental State Examination* (MMSE ; Folstein, Folstein et McHugh, 1984) et la *Geriatric Depression Scale* (Sheikh et Yesavage, 1986). Le test du MMSE permet d'évaluer les ressources cognitives globales à partir de trente questions, dont l'orientation temporo-spatiale, les capacités d'apprentissage et de

rappel, l'attention et le calcul, les capacités langagières et les praxies constructives. La passation de ce test dure environ quinze minutes. L'échelle GDS a été utilisée dans l'intérêt de s'informer sur le niveau de dépression des sujets, afin d'exclure toute personne présentant des antécédents d'épisodes dépressifs qui pourraient influencer leurs performances lors de l'évaluation neuropsychologique. Cette échelle est constituée de quinze questions, auxquelles les participants doivent répondre par oui ou par non. En accord avec nos critères d'inclusion, les sujets ne doivent pas dépasser un score supérieur à 12 (score en faveur d'une dépression sévère).

5.2.2) Protocole expérimental

Une première partie du protocole est dédiée à l'évaluation de l'inhibition cognitive, comprenant trois tests évaluant chacune des fonctions des mécanismes inhibiteurs : l'accès, la suppression et le blocage. La dimension non-cognitive et comportementale de l'inhibition est évaluée à l'aide du questionnaire d'auto-évaluation et d'hétéro-évaluation « The Behavior Rating Inventory of Executive Function » (BRIEF-Adulte).

Tous les patients et les sujets contrôles ont été reçus dans un endroit calme et le plus adapté possible à la passation de tests neuropsychologiques. Ils ont été soumis à l'ensemble des tâches. Les différents tests ont été administrés selon un ordre prédéfini (voir Annexe), en débutant par l'évaluation préalable des ressources cognitives globales et du niveau de dépression, l'évaluation de l'inhibition cognitive puis par l'évaluation de l'inhibition comportementale. Ce respect dans l'ordre des passations des différentes tâches permet d'écartier des variables parasites pouvant gêner le bon déroulement du protocole et par conséquent les performances des participants.

Évaluation de l'inhibition cognitive

La première tâche consistait en l'évaluation de la fonction d'accès des mécanismes inhibiteurs. Il s'agit d'une tâche de lecture texte, proposée par Kefi (2000). L'épreuve est composé d'un texte décliné sous quatre versions : une version sans distracteurs, avec distracteurs sémantiquement reliés au texte, avec distracteurs neutres et avec des non-mots pour distracteurs. Les textes sont imprimés aléatoirement en caractères normaux et italiques. A la présentation du texte sans distracteurs, le sujet doit le lire à voix haute, le

plus rapidement possible, en faisant attention au sens du texte. Ensuite, les versions avec distracteurs sont présentées et le sujet doit les lire à voix haute, le plus rapidement possible, en ne lisant pas les intrus. A la fin de la lecture des quatre textes, on propose un questionnaire à choix multiples évaluant la compréhension du texte. Pour chaque question il existe une seule bonne réponse, une reliée sémantiquement au texte et quatre autres plausibles mais sans rapport avec le texte. Les indices pris en compte dans cette épreuve sont les temps de lecture, le nombre de distracteurs lus pour chaque version du texte, ainsi que le nombre de réponses correctes au questionnaire.

La seconde tâche est le Modified Card Sorting Test (MCST) qui permet de mesurer la fonction de suppression des mécanismes inhibiteurs. Cette épreuve est classiquement utilisée pour évaluer les capacités exécutives de type flexibilité mentale et déduction de règles. Cette tâche fait également appel à la modulation de réponses impulsives et à la prise en compte d'informations pertinentes, sous-tendant la suppression des informations non pertinentes à l'atteinte du but. L'épreuve consiste à classer des cartes en fonction de quatre cartes-cible qui se différencient par la couleur, la forme et le nombre d'éléments présents sur celles-ci. Le sujet doit les classer selon une catégorie qu'il s'est fixée lui-même et doit maintenir cette catégorie sur 6 tirages de cartes successifs à l'aide du feedback positif/négatif de l'examinateur. Une fois la catégorie achevée, le sujet doit, toujours à l'aide du feedback, changer de catégorie. L'épreuve prend fin lorsque le sujet a effectué six catégories complètes ou lorsqu'il n'y a plus de cartes.

La troisième tâche est le test du Hayling qui évalue la dernière fonction de l'inhibition, le blocage des réponses fortes et dominantes. Ce test comporte 30 phrases dont le dernier mot est supprimé. Cependant, bien que supprimé, ce mot conserve une forte probabilité d'apparition de réponse pour le sujet étant donné le sens de la phrase. Il existe une partie « Initiation » et « Inhibition ». Dans la première partie, les phrases sont lues à haute voix par l'examinateur. Le participant doit compléter le plus rapidement possible la fin des phrases par le mot le plus approprié. Dans la seconde partie, les phrases sont lues à haute voix par l'examinateur et le participant doit, cette fois, compléter les phrases par un mot n'ayant aucun rapport de sens avec le contexte. Dans le cas où la réponse du sujet peut être associée à la signification de la phrase, l'examinateur répète les consignes. Si le sujet ne parvient pas à donner une nouvelle réponse dans les 30 secondes suivant, l'essai prend fin.

Évaluation de l'inhibition comportementale

La BRIEF-Adulte évalue l'ensemble des manifestations comportementales liées au dysfonctionnement exécutif. Cette épreuve est constituée de deux questionnaires : un questionnaire auto-évaluation par lequel le sujet évalue son comportement et un questionnaire hétéro-évaluation où l'accompagnant évalue le comportement du patient. Les deux questionnaires sont structurés de la même manière, avec 75 items répartis en huit dimensions : flexibilité mentale, contrôle émotionnel, inhibition, initiative, mémoire de travail, planification, organisation matérielle et contrôle. Trois réponses sont possibles pour chaque item, elles sont basées sur une échelle de Likert (jamais, parfois, souvent). Ces huit dimensions forment deux indices : l'indice de régulation comportementale (BRI) et l'indice de métacognition (MI). Ces deux indices forment, à leur tour, une note synthétique de l'évaluation exécutive comportementale, c'est l'indice Composite Exécutif Global (GEC). Dans ce questionnaire, la dimension d'inhibition se reflète dans 8 items. Le reste des items ne sera pas pris en compte dans l'étude des résultats. L'indice est mesuré à partir de la somme des réponses possibles à chaque item : jamais, parfois ou souvent, correspondant respectivement à 1 point, 2 points ou 3 points.

Tableau 2. Épreuves neuropsychologiques utilisées dans cette étude, avec les fonctions évaluées et les critères de mesure

Nom de l'épreuve	Fonctions évaluées	Critères de mesure
MMSE ¹	Ressources cognitives globales	Score
GDS ²	Dépression	Score
Tâche de lecture avec distracteurs ³	Inhibition Fonction d'accès	Temps lecture T.1 Temps lecture T.2 Temps lecture T.3 Temps lecture T.4 Intrus sémantiques lus Intrus neutres lus Intrus non-mots lus
Modified Card Sorting Test ⁴	Inhibition Fonction d'accès	Temps de réalisation Nombre de catégories correctes Persévérations Erreurs totales Abandon prématué

Nom de l'épreuve	Fonctions évaluées	Critères de mesure
Hayling Test ⁵	Inhibition Fonction de blocage	Temps B-A Erreurs 3 points Erreurs 1 point
BRIEF-A (Auto-évaluation) ⁶	Inhibition Manifestations comportementales	Indice
BRIEF-A (Hétéro-évaluation) ⁶	Inhibition Manifestations comportementales	Indice

¹ Folstein, Folstein et McHugh, 1984

² Sheikh et Yesavage, 1986

³ Connelly, Hasher et Zacks, 1991 ; Kefi, M.Z., 2000

⁴ Groupe GREFEX, 2008

⁵ Reitan et Wolfson, 1985

⁶Gioia, Isquith, Guy et Kenworthy, 2000

VI) Résultats

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel *Statistica Version 10*. En raison du faible effectif composant les échantillons, les comparaisons inter-groupes ont été effectuées à l'aide du test non paramétrique U de Mann-Whitney qui nous permet de comparer les variables quantitatives aux différents tests du protocole de recherche.

6.1) Caractéristiques de la population

Tel que nous l'avons mentionné précédemment, il n'existe pas de différence intergroupe pour l'âge, le genre ainsi que le niveau d'étude.

Cependant, comme l'indique le tableau 3, nous observons une différence significative au score au MMSE. En effet, les sujets contrôles présentent des scores significativement plus élevés que les patients Alzheimer ($U = 6$; $Z = -2,90$; $p = .004$).

En ce qui concerne l'échelle GDS, les deux groupes obtiennent des résultats similaires ($U = 28$; $Z = 0,90$; $p > .05$), écartant l'éventuelle présence d'une dépression. Ce résultat permet d'éliminer la possibilité que les perturbations cognitives ou comportementales pourraient être la conséquence d'antécédents psychiatriques (épisode dépressif) et non d'une atteinte neurologique.

Tableau 3. Comparaison des scores obtenus par les deux groupes de sujets aux tests préalables

Nom de l'épreuve	Groupe Patient (n=7)	Groupe Contrôle (n=11)
MMSE	23,14 (2,48)	27,36 (1,50)
GDS	1,43 (0,98)	1 (1,18)

6.2) Analyse des résultats aux épreuves d'inhibition cognitive

Tâche de lecture avec distracteurs :

Les résultats obtenus à la tâche de lecture de texte sont présentés dans le tableau 4.

L'analyse des temps de réponse ne montre pas de différences significatives entre les sujets MA et contrôles lors de la lecture des textes avec distracteurs sémantiques ($U = 25,5$; $Z = 1,13$; $p > .05$), neutre ($U = 31$; $Z = 0,63$; $p > .05$) et non-mots ($U = 31$; $Z = 0,63$; $p > .05$).

S'agissant du nombre d'intrus lus, les deux groupes ne se distinguent pas significativement lorsque les distracteurs sont sémantiquement liés au texte. Toutefois on observe une valeur p proche du seuil de significativité de 5 % et inférieur au seuil de 10 % ($U = 19,5$; $Z = 1,74$; $p = .08$). Les deux groupes diffèrent dans la lecture de distracteurs neutres ($U = 22$; $Z = 2,23$; $p = .02$). Par ailleurs, seul les sujets MA ont lus les distracteurs de non-mots ($U = 33$; $Z = 0,45$; $p > .05$).

En ce qui concerne la compréhension du texte, nous n'observons pas de différence significative entre les deux groupes au questionnaire à choix multiples ($U = 20,5$; $Z = -1,58$; $p > .05$).

Tableau 4. Performances des sujets Alzheimer (MA) et des sujets contrôles (CTRL) à la tâche de lecture avec distracteurs

Indice de performance	Groupe Patient (n=7)	Groupe Contrôle (n=11)
T.1 sans distracteurs	45,14 (6,04)	42,64 (8,86)
T.2 avec distracteurs sémantiques	111,43 (70,01)	79,73 (29,23)
T.3 avec distracteurs neutres	81,86 (36,67)	67,64 (23,28)
T.4 avec distracteurs non-mots	63,14 (20,81)	56,09 (16,84)
Intrus sémantiques	3,14 (2,79)	1,27 (2,15)
Intrus neutres	2,00 (4,43)	0 (0)
Intrus non-mots	0,43 (1,13)	0 (0)
QCM	3,00 (1,00)	3,82 (0,40)

Modified Card Sorting Test :

Les résultats obtenus au Modified Card Sorting Test sont présentés dans le tableau 5.

Concernant les données temporelles, on remarque que les deux groupes se distinguent dans le temps de réalisation au MCST. Les sujets MA sont significativement plus lents que les sujets contrôles ($U = 4$; $Z = 3,07$; $p = .002$).

Le nombre de catégorie correctement sélectionnées diffère selon les groupes. En effet, les sujets MA réalisent un nombre de catégories significativement inférieurs aux sujets contrôles ($U = 1$; $Z = -3,35$; $p = .0008$).

De même, les deux groupes de sujets se distinguent dans l'analyse des erreurs. Les sujets MA réalisent davantage de persévération que les sujets contrôles ($U = 0,5$; $Z = 3,39$; $p = .0006$). On remarque une différence significative au niveau du nombre d'erreurs totales. Le groupe MA commet plus d'erreurs que le groupe contrôle ($U = 0$; $Z = 3,44$; $p = .0005$). Enfin, on remarque que les sujets MA effectuent davantage d'abandons prématurés d'un critère de classement par rapport aux sujets contrôles ($U = 11,5$; $Z = 2,4$; $p = .01$).

Tableau 5. Performances des sujets Alzheimer (MA) et des sujets contrôles (CTRL) au Modified Card Sorting Test

Indice de performance	Groupe Patient (n=7)	Groupe Contrôle (n=11)
Temps	421,43 (71,93)	304,64 (39,00)
Nombre de catégorie	3,00 (0,82)	5,3 (0,65)
Persévérations	7,29 (1,70)	1,73 (1,62)
Erreurs totales	16,71 (2,93)	5,00 (3,00)
Abandon prématué	3,00 (1,29)	1,18 (1,25)

Hayling test :

Les résultats obtenus au test du Hayling sont présentés dans le tableau 6. Concernant les temps de réponses, nous observons des différences significatives en faveur du groupe contrôle ($U = 16$; $Z = 1,99$; $p = .04$). En s'attachant à la déduction des temps de réponses de la partie B à la partie A, on remarque que les sujets MA sont plus lents que les sujets contrôles.

Nous ne distinguons pas de différence significative entre les deux groupes pour le nombre d'erreur à 3 points ($U = 24,5$; $Z = 1,22$; $p > .05$) et le nombre d'erreur à 1 point ($U = 26,5$; $Z = 1,04$; $p > .05$). En revanche, les sujets MA obtiennent un score total d'erreur significativement supérieur aux sujets contrôles ($U = 13,5$; $Z = 2,21$; $p = .02$).

Tableau 6. Performances des sujets Alzheimer (MA) et des sujets contrôles (CTRL) au test du Hayling

Indice de performance	Groupe Patient (n=7)	Groupe Contrôle (n=11)
Temps B-A	100,97 (48,67)	57,99 (38,08)
Erreurs 3 points	2,28 (3,59)	0,45 (0,82)
Erreurs 1 point	9,42 (2,93)	8,00 (2,00)
Total points erreurs	16,28 (8,71)	9,36 (4,08)

6.3) Analyse des résultats à l'échelle comportementale de l'inhibition (BRIEF-A)

Le score de l'échelle comportementale de l'inhibition (BRIEF-A) est présenté dans le tableau 7. Nous n'observons pas de différence significative au score d'auto-évaluation entre les sujets MA et contrôles ($U = 31,5$; $Z = 0,59$; $p > .05$). En revanche, le score hétéro-évaluation du groupe MA est significativement supérieur à celui du groupe contrôle ($U = 8$; $Z = 2,18$; $p = .02$).

Tableau 7. Performances des sujets Alzheimer (MA) et des sujets contrôles (CTRL) au questionnaire de la BRIEF-Adulte

Indice de performance	Groupe Patient (n=7)	Groupe Contrôle (n=11)
Score auto-évaluation	9,86 (2,27)	8,73 (0,65)
Score hétéro-évaluation	11,83 (2,64)	8,89 (0,60)

6.4) Analyses corrélationnelles

Dans un premier temps nous avons corrélé l'ensemble des performances déficitaires des sujets Alzheimer aux scores d'inhibition comportementale de la BRIEF-A auto et hétéro-évaluation, afin de savoir si les perturbations au niveau de l'inhibition cognitive sont en lien avec les symptômes comportementaux. En d'autres termes, nous voulons savoir si un déficit de l'inhibition cognitive peut avoir un impact sur l'inhibition comportementale et plus précisément quel type de mécanismes inhibiteur (accès, suppression et blocage).

Ensuite, nous avons corrélé les performances des trois épreuves d'inhibition cognitive entre elles, pour vérifier si les fonctions inhibitrices sont supportées par des mécanismes multiples. Pour cela, nous avons repris les différents critères de mesure correspondant à chaque fonction d'inhibition. Nous rappelons que le mécanisme d'accès est évalué à partir des temps de lecture et du nombre d'intrus lus à la tâche de lecture. La fonction de suppression est appréhendée à travers le nombre de catégories réalisé, du nombre d'erreurs et d'erreurs persévéreatives au Modified Card Sorting Test. Enfin, le mécanisme de blocage est inféré à partir des temps de réponse et du score total d'erreurs à la partie « Inhibition » au test du Hayling.

A la suite de ces analyses corrélationnelles, nous remarquons que seul le score total d'erreurs au test du Hayling est corrélé positivement à l'indice d'inhibition de la BRIEF-A auto-évaluation ($\text{Rho} = 0,82$; $p = .02$). Autrement dit, plus les sujets Alzheimer ont un score d'erreur élevé, plus leur score d'inhibition au questionnaire de la BRIEF-A auto-évaluation est élevé. Nous n'observons pas de corrélation entre les autres performances et l'indice d'inhibition comportementale auto-évalué ($p > .05$). Il n'y a également pas de corrélation entre les performances déficitaires aux épreuves d'inhibition cognitive et le score à la BRIEF-A hétéro évaluation ($p > .05$). Ceci est vrai pour les groupes MA et contrôle.

L'étude des relations entre les critères de mesures aux différentes épreuves d'inhibition cognitive documente certaines corrélations. Le temps de lecture du texte avec distracteurs neutres est corrélé positivement au temps de réalisation au Modified Card Sorting Test ($\text{Rho} = 2,84$; $p = .04$). De même, le temps de lecture du texte avec distracteurs sémantiques est corrélé positivement au temps de réalisation au test du Hayling ($\text{Rho} =$

4,43 ; $p = .007$). Ces corrélations au niveau des données temporelles expriment des relations entre la fonction d'accès et les fonctions de suppression et de blocage au sein de l'inhibition cognitive.

Par ailleurs, nous trouvons une corrélation positive entre les scores à l'indice d'inhibition de la BRIEF-A auto-évaluation et hétéro-évaluation ($\text{Rho} = 0,89$; $p = .02$) pour le groupe MA.

6.5) Analyse des profils

Cette méthode permet de comparer individuellement les scores des sujets Alzheimer à partir de cut-off sur la base des mesures les plus faibles chez les sujets contrôles. Le tableau 8 résume les différents profils de réponses des sujets Alzheimer.

Cette étude des profils révèle une première dissociation au niveau inter-épreuves. Par exemple, on constate que le sujet 3 obtient des performances supérieures au cut-off pour l'ensemble des mesures à la tâche de lecture de texte avec distracteur et au test du Hayling, mais non pas pour l'épreuve du Modified Card Sorting Test. De même, le sujet 7 obtient des performances supérieures au cut-off pour l'ensemble des mesures au test du Hayling seulement. Ces différences inter-épreuves montrent une dissociation des performances entre les différentes tâches d'inhibition cognitive.

Cette étude des profils documente une seconde dissociation au niveau inter-sujets. On constate que certains sujets (exemple : S2, S3 et S5) obtiennent des performances supérieures au cut-off pour l'ensemble des mesures à la tâche de lecture de texte avec distracteurs par rapport aux autres sujets (exemple : S4, S6 et S7). De même, les sujets 3 et 7 obtiennent des performances supérieures au cut-off pour l'ensemble des mesures au test du Hayling par rapport aux autres sujets. Cette différence inter-sujets montre l'hétérogénéité des performances au sein du groupe Alzheimer.

On distingue également deux profils distincts concernant l'indice obtenu au questionnaire auto et hétéro-évaluation de la BRIEF-Adulte. Par exemple, on constate que certains sujets (exemple : S2 et S4) obtiennent un indice d'inhibition comportementale inférieur au cut-off tant au niveau de l'auto-évaluation que de l'hétéro-évaluation. D'autres sujets (exemple : S3, S6 et S7) obtiennent un indice d'inhibition comportementale supérieur au cut-off seulement au niveau de l'auto-évaluation.

Tableau 8. Détails des profils de réponses des patients frontaux

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
T-SEM	+	+	+	+	+	-	+
ERR-SEM	+	+	+	-	+	+	+
T-NEUT	+	+	+	+	+	-	+
ERR-NEU	+	+	+	-	+	-	-
T-NON-M	+	+	+	+	+	-	+
ERR-NON-M	+	+	+	+	+	+	-
CPH	-	+	+	-	+	-	-
T-MCST	-	+	+	-	-	-	+
CAT-MCST	-	-	-	-	-	-	-
PER-MCST	-	-	-	-	-	-	-
ERR-MCST	-	-	-	-	-	-	-
ABAN-MCST	+	-	+	+	+	-	+
T-B-A-HAY	+	+	+	-	+	-	+
ERR-3PT-HAY	+	+	+	+	-	-	+
ERR-1PT-HAY	-	-	+	+	+	+	+
SCOR-HAY	+	+	+	+	-	+	+
BRIEF-AUTO	+	-	+	-	-	+	+
BRIEF-HETER	+	-	-	-	-	-	-

S : sujet, **T-SEM** : temps de lecture du texte avec des intrus sémantiques, **ERR-SEM** : nombre d'intrus sémantiques lus, **T-NEUT** : temps mis pour la lecture des textes avec des distracteurs neutres, **ERR-NEU**: nombre d'intrus neutres lus, **T-NON-M**: temps mis pour la lecture des textes avec des non-mots comme distracteurs, **ERR-NON-M**: nombre d'intrus non-mots lus, **CPH**: score au questionnaire de compréhension, **T-MCST**: temps d'exécution du MCST, **CAT-MCST**: nombre de catégories réalisées, **PER-MCST**: nombre de perséverations au MCST **ERR-MCST** : nombre d'erreurs au MCST, **T-B-AHAY** : déduction du temps de la partie B à la partie A du Hayling Sentence Completion test, **ERR-3PTS-HAY** : nombre d'erreur 3 points ; **ERR-1PT-HAY** : nombre d'erreur 1 point, **SCOR-HAY** : score total des erreurs, **BRIEF-AUTO** : score d'auto-évaluation à l'indice d'inhibition au questionnaire de la BRIEF-Adulte, **BRIEF-HETER** : score d'hétéro-évaluation à l'indice d'inhibition au questionnaire de la BRIEF-Adulte.

6.6) Analyse complémentaire

Nous avons corrélé l'ensemble des performances déficitaires des sujets Alzheimer au score au *Mini Mental State Examination*, afin de savoir si les déficits observés sont en lien avec un déclin cognitif global. Par ailleurs, nous avons corrélé l'indice de la BRIEF-A hétéro-évaluation au score au *Mini Mental State Examination*. L'objectif étant de savoir si les difficultés d'inhibition comportementale peuvent être en lien avec le déclin cognitif.

Nous n'observons pas de relations corrélationnelles entre ces différentes mesures de l'inhibition cognitive, comportementale et les ressources cognitives globales ($p > .05$).

Discussion

Dans cette étude, l'objectif était d'étudier les performances d'inhibition cognitive et comportementale, à partir d'un modèle unique chez des patients Alzheimer et des sujets sains. En nous basant sur le modèle de Lustig, Hasher et Zacks (2007), qui prévoit un fractionnement des capacités d'inhibition, nous voulions comparer 1) l'état de fonctionnement des différentes fonctions de l'inhibition cognitive (accès, suppression et blocage) des patients Alzheimer, 2) vérifier une possible indépendance fonctionnelles de ces différentes dimensions. Enfin, l'objectif de ce mémoire était d'observer un éventuel lien entre les difficultés d'inhibition comportementale et un déficit au niveau des fonctions d'inhibition cognitive.

Nous supposions dans un premier temps, des performances plus faibles chez les sujets Alzheimer par rapport au groupe contrôle, pour l'ensemble des tâches d'inhibition cognitive, s'expliquant par un déclin précoce des fonctions exécutives dans la maladie d'Alzheimer (Perry & Hodges, 1999).

En ce qui concerne la fonction d'accès, nous nous attendions à un nombre d'intrus et des temps de lecture plus élevés chez les patients Alzheimer lors de la tâche de lecture de texte. Cette première prédiction est partiellement confirmée. Les deux groupes ne se distinguent pas pour les temps de lecture et la compréhension du texte, mais les sujets Alzheimer semblent plus sensibles à la présence de distracteurs. On note qu'ils réalisent significativement plus d'erreurs que les contrôles pour le texte avec distracteurs neutres. Concernant la lecture d'intrus sémantiques, nous trouvons un score proche du seuil de significativité, évoquant une fragilité à inhiber ce type de distracteur. Il apparaît que les sujets Alzheimer de cette étude présentent des difficultés à inhiber l'accès à l'information distractive, comme le suggère Denes (2009) pour les MA à un stade modéré.

Concernant la fonction de suppression, nos prédictions étaient un temps de réalisation et un nombre d'erreurs de persévération plus importants pour les sujets Alzheimer. Nos prévisions sont pleinement confirmées. Les sujets Alzheimer ont de moins bonnes performances que les sujets contrôles concernant le temps de réalisation, le nombre de catégories réalisé, le nombre total d'erreurs et d'erreurs persévérvatives au Modified Card Sorting Test. De même, les sujets Alzheimer commettent davantage d'abandons prématurés du critère de classement. Ces données démontrent un défaut de maintien de l'information à

court terme, ainsi que des difficultés dans la suppression des informations devenues non pertinentes pour la tâche en cours (Amieva *et al.*, 2004). De plus, on observe que cette épreuve de suppression est sensible, puisque déficitaire pour tous les sujets Alzheimer.

S'agissant de la fonction de blocage, nous supposons un nombre d'erreurs et un temps de réalisation de la partie « Inhibition » plus important chez les sujets Alzheimer que les contrôles. Cette prédiction est confirmée. En effet, les sujets Alzheimer mettent plus de temps à répondre et présentent un score total d'erreurs significativement plus élevé que le groupe contrôle. Ces données signifient des difficultés à inhiber une réponse verbale prédominante de la part des sujets Alzheimer.

En résumé, la comparaison des performances du groupe contrôle au groupe Alzheimer témoigne d'une altération des capacités d'inhibition cognitive chez les MA. Néanmoins, ces données nécessitent d'être confirmées à partir d'échantillons de sujets plus consistants.

Notre deuxième hypothèse prédisait des performances altérées de façon hétérogène chez les patients Alzheimer au sein des différentes tâches d'inhibition cognitive, et ceci en accord avec l'observation d'activations cérébrales différentes selon les fonctions sollicitées (Sylvester *et al.*, 2003). Nous pouvons confirmer cette prédiction. La comparaison des performances intergroupe documente des défaillances de la part des sujets Alzheimer à l'épreuve du Modified Card Sorting Test ainsi qu'au test du Hayling. Ceci pour l'ensemble des critères de mesure de ces épreuves. En revanche, le groupe Alzheimer se distinguent seulement sur un critère de mesure à la tâche de lecture de texte avec distracteurs par rapport au groupe contrôle. La comparaison intragroupe basée sur l'analyse des profils des sujets Alzheimer témoigne d'une dissociation au niveau des performances entre les fonctions d'inhibition cognitive. Ces données suggèrent que les sujets Alzheimer à un stage léger à modéré semblent être défaillants pour les fonctions d'inhibition cognitive et qu'une dissociation au niveau des critères évaluant la fonction de suppression évoque une multiplicité des mécanismes inhibiteurs. Ces données vont dans le sens d'une hétérogénéité des fonctions d'inhibition avec des mécanismes multiples, comme le confirme Kefi (2000) auprès de patients frontaux.

Les analyses corrélationnelles montrent des relations positives entre les temps de réalisation à la tâche de lecture avec distracteurs neutres et le Modified Card Sorting Test, de même qu'entre les temps à la tâche de lecture avec distracteurs sémantiques et le test du

Hayling. Ces liens étroits entre les données temporelles évoquent l'implication de mécanismes supplémentaires qui seraient communs aux trois fonctions d'inhibition cognitive, comme chez Sylvester *et al* (2003) qui suggèrent l'activation d'un réseau cérébral commun lors de tâches d'inhibition.

Notre troisième hypothèse indiquait que les scores d'inhibition aux questionnaires auto et hétéro-évaluation de la BRIEF-A seraient supérieurs pour le groupe Alzheimer par rapport aux contrôles, indiquant l'altération des capacités d'inhibition comportementale. Les analyses confirment partiellement cette hypothèse. L'indice d'inhibition comportementale en auto-évaluation se révèle équivalent dans les deux groupes, alors que le score hétéro-évaluation réalisé par les conjoints est significativement supérieur pour le groupe Alzheimer. Ces résultats évoquent des difficultés d'inhibition comportementale chez les sujets Alzheimer, relevées par les conjoints. Ces données rejoignent l'étude de Benoit *et al* (2003) qui exprime que les troubles du comportement sont en moyenne quatre fois plus fréquents chez les MA que chez les sujets âgés sains.

Par ailleurs, seul le score d'erreur au test du Hayling est corrélé positivement à l'indice d'inhibition à la BRIEF-A auto-évaluation évoquant un lien étroit entre la fonction de blocage et l'inhibition comportementale. Cette corrélation suggère que les sujets Alzheimer à un stade léger à modéré conservent la capacité à auto-évaluer leurs difficultés comportementales. La corrélation positive entre le score d'auto-évaluation et d'hétéro-évaluation de la BRIEF-A offre un argument supplémentaire en faveur d'une bonne appréciation des difficultés comportementales de la part des sujets Alzheimer. L'analyse individuelle des performances des sujets Alzheimer nuance ces données en distinguant deux profils : les MA conservant la capacité à auto-évaluer leurs difficultés comportementales et les autres sujets Alzheimer étant en difficulté pour préciser une conception de soi.

L'absence de relation entre les mesures des fonctions d'inhibition cognitive, comportementales et les ressources cognitives globales ne rejoint pas les résultats de l'étude de Cooper *et al* (1990) qui suggère un lien entre symptômes comportementaux et déclin cognitif global. Ces données peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité des performances des sujets.

En résumé, le déclin des fonctions d'inhibition cognitive ne semble pas à lui seul expliquer les difficultés d'inhibition comportementale. Le modèle de Lustig, Hasher et Zacks (2007) permet de rendre compte de la défaillance hétérogène des fonctions de l'inhibition cognitive au sein de la maladie d'Alzheimer. En revanche, il se révèle peu approprié pour rendre compte des difficultés comportementales dans un contexte social. Certains auteurs (Barkley, 2001 ; Godefroy *et al.*, 2008) considèrent que les compétences métacognitives et les représentations sociales œuvrent dans la régulation et l'analyse de son comportement dans un contexte social. La perspective évolutive de Barkley (2001) suggère que le comportement est d'abord contrôlé par le contexte et les règles de conduite sociale, puis les fonctions exécutives permettent d'auto-réguler son comportement pour une bonne adaptation à ce contexte social.

Cette étude présente plusieurs limites, nécessitant d'interpréter les résultats avec précaution. En premier lieu, l'effectif des deux groupes est faible. La taille des échantillons reste donc peu représentative de la population de référence, limitant la généralisation des résultats. Par ailleurs, on retrouve une importante hétérogénéité des performances chez les sujets Alzheimer comme chez les sujets contrôles. Il paraît nécessaire de reprendre cette question de recherche en constituant des groupes de sujets plus homogènes.

Conclusion

Pour conclure, notre contribution expérimentale a permis d'analyser, à partir d'un modèle théorique (Lustig, Hasher et Zacks, 2007), les différentes dimensions de l'inhibition cognitive pour un même groupe de sujets Alzheimer et d'explorer un lien avec l'inhibition comportementale. Cette étude a permis d'observer l'altération des processus inhibiteurs dans la maladie d'Alzheimer. Néanmoins, l'altération hétérogène des différentes fonctions de l'inhibition cognitive suggère qu'elles sont sous-tendues par des mécanismes multiples. Ainsi, il paraît pertinent d'évaluer les processus inhibiteurs selon le modèle proposé par Lustig et collaborateurs (2007). Bien que ces résultats demandent à être repliqués sur de plus larges échantillons de sujets, les données recueillies ne montrent pas de relation pouvant expliquer les troubles du comportement par la seule altération des fonctions de l'inhibition cognitive. Cette dissociation rend compte de la pertinence d'évaluer de manière séparée les troubles cognitifs et les troubles du comportement (Godefroy *et al.*, 2008).

Bibliographie

- Allain, P., Ledru, J., Granger, C., Annweiler, C., Chauviré, V., Etcharry-Bouyx, F., Barr, J., Beauchet, O., Duba, F., & Le Gall, D. (2009). Fonctions exécutives et maladie d'Alzheimer : Intérêt du «Tinker Toy Test» pour prédire l'autonomie. *Revue Neurologique, 165*(10), 77.
- Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., & Verny, C. (2013). Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease. *Revue Neurologique, 169*, 695-708.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Le Carret, N., & Fabrigoule, C. (2001). Déficits des mécanismes d'inhibition cognitive et maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique, 157*(10), 24.
- Amieva, H., Lafont, S., Rouch-Leroyer, I., Rainville, C., Dartigues, J. F., Orgogozo, J. M., & Fabrigoule, C. (2004). Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting disabilities in the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology, 19*, 791-803.
- Amieva, H., Phillips, L.H., Della-Salal, S., & Henry, J.D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain, 127*, 949-964.
- Baddeley, A.D. (1986). *Working memory*. New York: Oxford Univ. Press.
- Barkley, R.A. (2001). The Executive Functions and Self-Regulation: An Evolutionary Neuropsychological Perspective. *Neuropsychology Review, 11*(1).
- Benoit, M., Staccini, P., Brocker, P., Benhamidat, T., Bertogliati, C., Lechowski, L., Tortrat, D., Robert, P.H., & le groupe REAL.FR. (2003). Symptômes comportementaux et psychologiques dans la maladie d'Alzheimer. *La revue de médecine interne, 24*, 319-324.
- Berr, C., Vercambre, M.N., & Akbaraly, T.N. (2009). Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillissement, 7* (spécial), 7-14.
- Bestgen, Y., & Van der Linden, M. (2001). Effet du vieillissement sur l'interférence et l'amorçage négatif dans la tache de Stroop. *Archive de Psychologie, 69*, 145-157.
- Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence frontotemporale. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillissement, 2*(3), 181-189.
- Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S.F., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 60*, 91-93.
- Chan, R.C.K., Shum, D., Toulopoulou, T., & Chen, E.Y.H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues.

- Charlot, V., & Feyerseisen, P. (2005). Mémoire épisodique et déficit d'inhibition au cours du vieillissement cognitif : un examen de l'hypothèse frontale. *L'année Psychologique, 105*, 323-357.
- Collette, F., Amieva, H., Adam, S., Hogge, M., Van der Linden, M., Fabrigoule, C., & Salmon, E. (2007). Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex, 43*(7), 866-874.
- Connelly, S.L., Hasher, L., & Zacks, R.T. (1991). Age and reading: The impact of distraction. *Psychology and aging, 6*, 533-541.
- Cooper, J.K., Mungas, D., & Weiler, P.G. (1990). Relation of cognitive status and abnormal behaviors in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society, 38*(8), 867-870.
- Dempster, F.N., & Corkill, A. J. (1999). Interference and inhibition in cognition and behavior: Unifying themes for educational psychology. *Psychologie & Education, 11*, 1-88.
- Denes, N. (2009). *Mécanismes Inhibiteurs et Maladie d'Alzheimer aux stades léger et modéré* (Mémoire de master 2 professionnel). Université d'Angers.
- Feldman, H., & Qadi, N. (2006). Maladie d'Alzheimer au stade avancé : approche clinique. *La revue canadienne de la maladie d'Alzheimer, 8*(3), 4-9.
- Fournet, N., Mosca, C., & Moreaud, O. (2007). Déficits des processus inhibiteurs dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du Vieillissement, 5*(4), 281-294.
- Fryer-Morand, M., Delsol, R., Nguyen, D.B.H., & Rabus, M. (2008). Le syndrome dysexécutif dans la maladie d'Alzheimer : à propos de 95 cas. *NPG Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie, 8*, 23-29.
- Gil, R., Fargeau, M.N., & Jaafari, N. (2010). Conscience de Soi, maintien du Soi et identité humaine au cours de la maladie d'Alzheimer. *Annales médicopsychologiques*. doi:10.1016/j.amp.2011.06.004.
- Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., & Le Gall, D. (2008). Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Revue Neurologique 164*, 119-127.
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., Le Gall, D., Meulemans, T., & Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives. (2010). Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Annals of Neurology, 68*(6), 855–864.
- Harnishfeger, K.P., & Bjorklund, D.F. (1994). A developmental perspective on individual differences in inhibition. *Learning and Individual differences, 6*, 331-355.

- Harwood, D.G., Barker, W.B., Ownby, R.L., & Duara R. (2000). Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(5), 393-400.
- Hasher, L., Zacks, R.T., & Cynthia, P.M. (1999). Inhibitory control, circadian arousal, and age. In D. Gopher, & A. Koriat (Eds.), *Attention and performance XVII : Cognitive regulation of performance : Interaction of theory and application* (pp. 653-675). Cambridge, MA: MIT Press.
- Haupt, M., Kurz, A., & Janner, M. (2000). Year Follow-Up of Behavioural and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 11, 147-152. doi: 10.1159/000017228.
- Kefi, M.Z. (2000). *Étude des fonctions de l'inhibition cognitive chez des patients frontaux* (Mémoire de DEA en neuropsychologie). Université Paul-Sabatier de Toulouse III.
- Lebert, F. (2008). La gestion et la prise en charge des troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer. *Revue de Gériatrie*, 28, 37-42.
- Lezak, M.D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, 17(1-4), 281-297.
- Luria, A.R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York: Basic Books.
- Lustig, C., Hasher, L., & Zacks, R.T. (2007). Inhibitory deficit theory: Recent developments in a "new view". In D. S. Gorfein & C. M. MacLeod (Eds.), *The place of inhibition in cognition*. (pp. 145-162). Washington, DC: American Psychological Association.
- Marshall, G.A., Rentz, D.M., Frey, M.T., Locascio, J.J., Johnson, K.A., Sperling, R.A., & the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7, 300-308.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- Miyake, A., Friedman, N.P., Emerson, M., Witzki, A.H., Howerter, A. (2000). The Unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100.
- Nigg, J.T. (2000). On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: Views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychological Bulletin*, 126, 220-246.
- Norman, D., & Shallice, T. (1980). *Attention to Action: Willed and Automatic Control of Behavior*. (Center for Human Information Processing Report 99.) La Jolla (CA):

University of California, San Diego.

- Pancrazi, M.P., & Metais, P. (2005). Maladie d'Alzheimer, diagnostic des troubles psychologiques et comportementaux. *La Presse Médicale*, 34(9), 661-666. doi : PM-05-2005-34-9-0755-4982-101019-200504553.
- Patterson, M.B., & Bolger, J.P. (1994). Assessment of behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 8, 4-20.
- Perry, R.J., & Hodges, J.R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease : A critical review. *Brain*, 122, 383-404.
- Roussel, M., Routier, A., Tourbier, V., Wannepain, S., & Godefroy, O. (2009). Études des fonctions exécutives en fonction du degré de sévérité de la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, 165(10), 105.
- Shallice, T., & Burgess, P. (1991). Higher-order cognitive impairments and frontal lobe lesions in man. In H. S. Levin, H. M. Eisenberg, & A. L. Benton (Eds.), *Frontal lobe function and dysfunction* (pp. 125-138). New York: Oxford University Press.
- Stawarczyk, D., Grandjean, J., Salmon, E., & Collette, F. (2010). Déficits d'inhibition dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer: pas d'atteinte spécifique aux niveaux de traitement perceptif ou moteur. *XIème Colloque International sur le Vieillissement Cognitif*. <http://hdl.handle.net/2268/89746>.
- Stoltzfus, E.R., Hasher, L., & Zacks, R.T. (1996). Working memory and aging: Current status of the inhibitory view. In J. E. Richardson, R. W. Engle, L. Hasher, R. H. Logie, E.R. Stoltzfus, and R.T. Zacks (Eds.), *Working memory and human cognition*. London: Oxford University Press.
- Swanberg, M.M., Tractenberg, R.E., Mohs, R., Thal, L.J., & Cummings, J.L. (2004). Executive Dysfunction in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 61(4), 556-560.
- Sylvester, C.Y., Wager, T.D., Lacey, S.C., Hernandez, L., Nichols, T.E., Smith, E.E., & Jonides, J. (2003). Switching attention and resolving interference : fMRI measures of executive functions. *Neuropsychologia*, 41, 357-370.
- Wadsworth, L.P., Lorius, N., Donovan, N.J., Locascio, J.J. Rentz, D.M., Johnson, K.A., Sperling, R.A., & Marshall, G.A. (2012). Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 34(2), 96-111.
- Zacks, R.T., & Hasher, L. (1994). Directed ignoring. Inhibitory regulation of working memory. In D. Dagenbach, & T. Carr (Eds.), *Inhibitory mechanisms in attention, memory, and language* (pp.241-264). San Diego: Academic Press.