

CHAPITRE 1. STRESS ET TROUBLE COGNITIF LÉGER AMNÉSIQUE

1.1 Stress psychologique et TCLa

Les symptômes anxieux figurent parmi les trois manifestations neuropsychiatriques les plus fréquentes dans le TCLa qui incluent aussi les symptômes dépressifs et apathiques (Di Iulio et al., 2010; Edwards et al., 2009; Ellison, Harper, Berlow et Zeranski, 2008; Hwang et al., 2004; Palmer et al., 2007). Leur prévalence est d'environ 40 % (Edwards et al., 2009; Palmer et al., 2007), mais a atteint jusqu'à 75% dans certaines études (Rozzini et al., 2009; Rozzini et al., 2008). Ainsi, depuis quelques années, diverses équipes de recherche s'intéressent à l'implication des symptômes anxieux dans le TCLa afin d'obtenir une compréhension plus juste de la nosologie de cette condition et envisager des cibles d'intervention.

En 2003, Forsell, Palmer et Fratiglioni ont démontré que les symptômes anxieux sont associés avec le diagnostic de TCLa. De fait, ces symptômes anxieux ont été identifiés chez 10 % des participants avec un TCLa en comparaison à 3,5% des participants sans TCLa. Aucune association significative n'a été observée entre les symptômes dépressifs et la présence du diagnostic de TCLa (Forsell et al., 2003). Une étude longitudinale de Palmer et al. (2007) a révélé que même en présence de symptômes dépressifs, uniquement les symptômes anxieux sont liés au risque d'évolution future du TCLa vers la MA. Plus précisément, 83,3% des participants ayant un TCLa et des symptômes anxieux ont développé la MA sur une période de trois ans, en comparaison avec 40,9% pour les participants ayant un TCLa sans symptômes anxieux (Palmer et al., 2007). Les chercheurs ont aussi observé que plus le nombre de symptômes anxieux est élevé chez les participants avec un TCLa, plus le risque de MA augmente. Wilson et al. (2011) se sont intéressés aux liens entre le trait de personnalité de névrotisme (c.-à-d., propension à ressentir des émotions négatives) et la MA car au stade du vieillissement, ce trait est associé à des risques plus élevés de développer un TCLa et la MA (Wilson et al., 2003; Wilson et al., 2007). Les résultats de cette étude indiquent que parmi les différentes facettes du névrotisme, c'est-à-dire l'anxiété, la vulnérabilité au stress, la dépression, l'impulsivité, l'hostilité et la conscience de soi, seules l'anxiété et la vulnérabilité au stress sont associées

significativement avec le déclin du fonctionnement cognitif global et l'évolution vers la MA (Wilson et al., 2011).

Rosenberg et al. (2011) ont comparé les manifestations neuropsychiatriques entre les différents sous-types de TCL. Leur étude a montré que la sévérité des symptômes anxieux est significativement plus élevée pour les adultes âgés ayant un TCLa que ceux ayant un TCLna (Rosenberg et al., 2011). Suite à ces résultats, Andreescu et al. (2014) ont tenté de préciser la nature des symptômes anxieux associés aux différents sous-types de TCL. Les chercheurs ont développé des questions spécifiques aux symptômes anxieux et classé les participants avec TCLa et TCLna selon trois profils anxieux en fonction de leurs réponses (c.-à-d., inquiétudes légères et chroniques, symptômes anxieux récents et symptômes anxieux sévères et chroniques)². Les résultats obtenus indiquent que les symptômes anxieux sévères et chroniques, présents chez 25% des participants, sont associés à tous les sous-types de TCL, mais particulièrement au TCLa. Les symptômes anxieux sévères et chroniques sont corrélés aux déficits cognitifs dans tous les domaines mesurés (c.-à-d., mémoire, attention, langage, fonctions exécutives et visuospatiales) (Andreescu et al., 2014). Les inquiétudes légères et chroniques ne sont pas associées avec l'un des sous-types de TCL et les symptômes anxieux récents sont liés au TCLna (Andreescu et al., 2014).

Au plan neuropathologique, Ramakers et al. (2013) ont observé que les symptômes anxieux sont reliés à des concentrations anormales des biomarqueurs de la MA (c.-à-d., $A\beta_{42}$ et t-tau) dans le liquide céphalo-rachidien des adultes âgés avec un TCLa. De plus, Pietrzak et al. (2015) ont rapporté que les symptômes anxieux accélèrent le déclin cognitif et ce, indépendamment de l'âge, du niveau d'éducation, du quotient intellectuel, de la présence d'APOE ϵ_4 , des symptômes dépressifs, des plaintes mnésiques subjectives et des

² Dans l'étude d'Andreescu et al. (2014), les symptômes anxieux récents sont évalués par des réponses affirmatives aux questions : «Diriez-vous que vous êtes une personne inquiète ? Diriez-vous que cela est apparu récemment ?». Les inquiétudes légères et chroniques sont évaluées par une réponse affirmative à la question : « Diriez-vous que vous êtes une personne inquiète ? » et négative à la question : «Diriez-vous que vous devenez facilement nerveux ou préoccupé ?». Les symptômes anxieux sévères et chroniques sont évalués par des réponses affirmatives aux questions : « Diriez-vous que vous êtes une personne inquiète ? Diriez-vous que vous devenez facilement nerveux ou préoccupé ? ».

facteurs de risque vasculaires. Il semble que les symptômes anxieux soient également corrélés à la progression de l'atrophie du cortex entorhinal (Mah et al., 2015).

Dans l'ensemble, les résultats de ces études appuient l'importante prévalence des symptômes anxieux dans le TCLa ainsi qu'une possible association entre ceux-ci et l'évolution vers la MA. Plusieurs chercheurs proposent que les symptômes anxieux augmentent les risques de MA via des effets neurotoxiques des hormones de stress (Andrescu et al., 2014; Mah et al., 2015; Pietrzak et al., 2015).

1.2 Stress physiologique et TCLa

Les stimuli physiques ou psychologiques interprétés comme dangereux, nouveaux, imprévisibles, incontrôlables ou menaçants pour l'égo (Dickerson et Kemeny, 2004; Mason, 1968) peuvent déclencher la réponse physiologique de stress qui permet à l'organisme de mobiliser ses ressources pour répondre aux stressseurs (McEwen, 2007). Cette réponse physiologique implique l'activation de l'axe hypothalamique-pituitaire-surrénal (HPS), soit une cascade endocrine menant à la libération du cortisol, une hormone de stress, via les glandes cortico-surrénales (Lupien, McEwen, Gunnar et Heim, 2009). Une fois libéré, le cortisol se lie aux récepteurs à glucocorticoïdes présents au niveau de plusieurs organes et structures cérébrales. Puis, le cortisol effectue une rétroaction négative au niveau de l'hippocampe, une région cérébrale riche en récepteurs à glucocorticoïdes (King et Hegadoren, 2002). Cette dernière étape permet l'arrêt de la réponse de stress et le retour au calme de l'organisme (voir la Figure 3 de l'Annexe C pour les étapes détaillées de l'activation de l'axe HPS). Néanmoins, l'exposition prolongée au cortisol peut s'avérer neurotoxique, notamment au niveau de l'hippocampe, et ainsi nuire à l'arrêt de la réponse physiologique de stress.

En contexte de recherche, le cortisol est reconnu comme un biomarqueur du stress et est collecté via la salive, le plasma sanguin ou l'urine (Levine, Zagoory-Sharon, Feldman, Lewis et Weller, 2007). Les études s'intéressent plus particulièrement au taux de cortisol diurne ou à la réponse d'éveil cortisolaire (RÉC), deux mesures pouvant être influencées par le stress psychologique chronique ou excessif (Smyth et al., 1998; van Eck, Berkhof, Nicolson et Sulon, 1996). Le taux de cortisol diurne est mesuré à l'aide de

plusieurs échantillons répartis durant la journée et permet d'observer le cycle de sécrétion de cette hormone qui suit un rythme circadien (Smyth et al., 1997). La RÉC est déterminée en comparant le taux de cortisol au lever et le taux de cortisol 15 à 45 minutes plus tard. La RÉC est caractérisée par une élévation du cortisol pouvant refléter un état de bien-être ou de mal-être physique et psychologique (Clow, Thorn, Evans et Hucklebridge, 2004; Pruessner et al., 1997).

Wolf, Convit, Thorn et de Leon (2002) ont réalisé une des premières études visant à évaluer le taux de cortisol salivaire diurne des adultes âgés avec un TCLa. Les résultats n'ont révélé aucune différence significative entre le taux de cortisol salivaire diurne des participants avec un TCLa et celui des participants sains. Les chercheurs expliquent que la petite taille de l'échantillon a pu limiter l'atteinte d'un seuil significatif pour cette mesure. Par ailleurs, Wolf et al. (2002) ont rapporté une association entre un taux de cortisol salivaire diurne élevé et des performances mnésiques faibles au test de rappel immédiat de paragraphes parmi les participants ayant un TCLa (Wolf et al., 2002). Au sujet des effets du cortisol sur la mémoire, Souza-Talarico, Chaves, Lupien, Nitrini et Caramelli (2010) ont aussi observé une association négative entre le taux de cortisol salivaire diurne et les performances en mémoire déclarative chez les adultes âgés ayant un TCLa. À l'inverse, une association positive entre le taux de cortisol salivaire diurne et la mémoire déclarative a été rapportée pour les adultes âgés sains et ce, pour des niveaux de cortisol similaires. Pour expliquer ces résultats, les chercheurs se basent sur l'étude de Diamond, Bennett, Fleshner et Rose (1992) qui propose une relation en U inversé entre le fonctionnement de la mémoire et le cortisol. Le fonctionnement de la mémoire se trouve donc altéré lorsque les récepteurs à cortisol de l'hippocampe sont hypo- ou hyper- saturés (Diamond et al., 1992). Dans le TCLa, la région de l'hippocampe est atrophiée, sous-entendant une diminution du nombre de récepteurs à cortisol (Souza-Talarico et al., 2010). Ainsi, une moindre dose de cortisol est suffisante pour saturer les récepteurs et altérer les processus mnésiques pris en charge par l'hippocampe chez les adultes âgés atteints d'un TCLa en comparaison avec les adultes âgés sains (Souza-Talarico et al., 2010). Les chercheurs suggèrent donc que le TCLa puisse être caractérisé par un seuil critique au-delà duquel le cortisol devient délétère

pour la mémoire et qui serait plus bas que la norme (Souza-Talarico et al., 2010). Peavy et al. (2009) ajoutent que les adultes âgés avec un TCLa sont plus vulnérables aux effets néfastes du stress psychologique et physiologique que les adultes âgés sains, en raison d'une fragilité cérébrale possiblement due à la MA en évolution.

Lind, Edman, Nordlund, Olsson et Wallin (2007) ont démontré que 15 minutes après le lever, les adultes âgés atteints d'un TCLa présentent une RÉC plus élevée que les adultes âgés sains et ce, même après la prise orale de dexaméthasone³. Bien que les données scientifiques soient mitigées concernant la signification d'une RÉC anormalement élevée, celle-ci a été le plus souvent associée au stress chronique, à un haut niveau de stress perçu et à la dépression (Checkley, 1996; Chida et Steptoe, 2009; Pruessner, Hellamer et Kirschbaum, 1999; Wüst, Federenko, Hellamer, Kirschbaum, 2000). En somme, les résultats de Lind et al. (2007) suggèrent une perturbation du fonctionnement de l'axe HPS et un déficit d'arrêt de la réponse de stress chez les adultes âgés avec un TCLa. Les résultats de l'étude de Souza-Talarico, Chaves, Nitrini et Caramelli (2009) appuient ces conclusions en démontrant que les adultes âgés avec un TCLa et un haut niveau de stress psychologique présentent des taux de cortisol salivaire diurne plus élevés que les adultes âgés sains.

Des équipes de recherche se sont intéressées aux liens entre le stress psychologique, le cortisol et la progression vers la MA. Selon Peavy et al. (2012), une faible RÉC est associée à l'évolution du statut de contrôle sain à celui de TCLa, tandis que les expériences stressantes prolongées sont davantage reliées à la transition du TCLa vers la MA. Les chercheurs proposent que les anomalies dans l'activation de l'axe HPS et la sécrétion de cortisol font partie intégrante ou reflètent la présence de processus neuropathologiques précoces de la MA (Peavy et al., 2012). De leur côté, Popp et al. (2015) ont démontré que les adultes âgés atteints d'un TCLa ou de la MA présentent des concentrations de cortisol

³ Le dexaméthasone est un glucocorticoïde synthétique similaire au cortisol. Il est utilisé en recherche pour le test de suppression du dexaméthasone, qui mesure la capacité de l'organisme à désactiver l'axe HPS et donc, la sécrétion de cortisol. Une réponse normale au test de suppression du dexaméthasone implique donc la diminution du taux de cortisol. La non-diminution ou l'élévation du taux de cortisol signifie un dysfonctionnement dans l'arrêt de l'axe HPS et de la sécrétion des substrats endocriniens (Wisse, 2013).

plus élevées dans le liquide céphalo-rachidien que ceux avec un TCLna ou en bonne santé. Le taux plus élevé de cortisol chez les adultes âgés TCLa est associé à un déclin cognitif et fonctionnel plus rapide (Popp et al., 2015). Popp et al. (2015) concluent que la sécrétion accrue de cortisol est impliquée dans le processus neuropathologique de la MA, qu'elle est observable dès le stade prodromique du TCLa et que sa présence accélère la progression de la pathologie.

1.3 Hypothèses explicatives

À cet égard, deux hypothèses principales, soit la réactivité face aux pertes mnésiques et la neurotoxicité due au stress, ont été proposées pour tenter d'expliquer les liens entre le stress psychologique et physiologique, le TCLa et la progression accélérée vers la MA. Les deux catégories d'hypothèses sont présentées dans les sections suivantes afin d'offrir une perspective globale et nuancée.

1.3.1 Hypothèse de la réactivité face aux pertes mnésiques. Steeman, de Casterlé, Godderis et Grypdonck (2006) suggèrent que le stress psychologique découle d'une réaction face aux pertes mnésiques qui accompagnent le TCLa. Aux stades du TCLa ou de la MA légère, la conscience des pertes mnésiques menace la perception de sécurité, d'autonomie et de contrôle sur la vie, ce qui génère de nombreuses inquiétudes envers le futur (Steeman et al., 2006). D'ailleurs, selon Forsell et al. (2003), la méfiance est un symptôme anxieux fortement associé au TCLa pouvant refléter le sentiment de perte de contrôle liée au déclin mnésique. Les adultes âgés avec un TCLa tentent d'utiliser des stratégies d'adaptation pour s'ajuster aux changements cognitifs et aux perceptions de perte de sécurité, d'autonomie et de contrôle. Or, les déficits mnésiques du TCLa peuvent nuire à l'utilisation de stratégies adaptatives pour faire face à ces changements, ce qui affecte la confiance en soi et amplifie le stress psychologique en générant des inquiétudes, des pensées dévalorisantes, des peurs et des frustrations (Joosten-Weyn Banningh, Vernooij Dassen, Rikkert et Teunisse, 2008; Steeman et al., 2006). L'étude de Souza-Talarico et al. (2009) montre que les adultes âgés avec un TCLa qui utilisent des stratégies d'adaptation dysfonctionnelles (p.ex., blâme) présentent des niveaux de stress psychologique et des taux de cortisol salivaire diurne plus élevés. De plus, leurs plaintes mnésiques subjectives sont

corrélées positivement avec leur niveau de stress psychologique. Les chercheurs font remarquer que les adultes âgés avec un TCLa sont exposés quotidiennement à des difficultés en lien avec leur mémoire défaillante. Ces difficultés peuvent mener à une anticipation constante de conséquences négatives, ce qui risque d'accentuer le stress psychologique et de déclencher la réponse physiologique de stress, augmentant ainsi le taux de cortisol (Souza-Talarico et al., 2009). Néanmoins, il semble que les adultes âgés qui utilisent des stratégies d'adaptation fonctionnelles centrées sur les problèmes (p.ex., planification de solutions) présentent moins de stress au plan psychologique et physiologique (McIlvane, Popa, Robinson, Houseweart et Haley, 2008; O'Donnell, Badrick, Kumari et Steptoe, 2008; Souza-Talarico et al., 2009).

1.3.2 Hypothèse de la neurotoxicité. D'autres études suggèrent que le stress au plan psychologique et physiologique n'est pas seulement une réaction face aux pertes mnésiques du TCLa, mais représente en lui-même un facteur de risque pour la MA (Andreescu et al., 2014; Mah et al., 2015; Pietzrak et al., 2015; Rothman et Mattson, 2010).

L'hypothèse de la cascade glucocorticoïde élaborée par Sapolsky, Krey et McEwen (1986), renommée l'hypothèse de la neurotoxicité par Gilbertson et al. (2002), propose que le stress psychologique chronique accélère le processus de déclin cognitif via l'hyperactivation de l'axe HPS et l'hypersécrétion de cortisol. Étant donné que les neurones de l'hippocampe, riches en récepteurs à glucocorticoïdes, sont particulièrement vulnérables aux effets neurotoxiques de cette hormone de stress, ceux-ci deviennent progressivement moins résistants aux atteintes cérébrales associées au vieillissement normal et au processus neuropathologique de la MA (Lupien et al., 2009; McEwen, 1999; Sapolsky et al., 1986). Par conséquent, les dommages neuronaux de l'hippocampe perturbent l'arrêt de la réponse physiologique de stress ce qui favorise l'hyperactivation de l'axe HPS, l'hypersécrétion de cortisol et la neurodégénérescence graduelle de l'hippocampe (McEwen, 2007). La présence de ce cercle vicieux est associée au vieillissement cellulaire accéléré (Wolkowitz, Epel, Reus et Mellon, 2010), à l'atrophie de structures cérébrales importantes pour l'apprentissage et la mémoire (McEwen, 2007), au dépôt de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires (Rothman et Mattson, 2010; Toledo et al., 2012) et à la

réduction de la neurogénèse (Daulatzai, 2014; Lupien et al., 2009). De surcroît, en raison du vaste potentiel d'action du cortisol, l'hypersécrétion de cette hormone nuit aussi à l'intégrité systémique de l'organisme. En effet, l'exposition excessive et prolongée au cortisol peut être liée à la dépression (Butters et al., 2008; Checkley, 1996), à l'inflammation (Reader et al., 2015), ainsi qu'aux conditions cardiovasculaires et métaboliques (Kyrou et Tsigos, 2009), tous des facteurs de risque modifiables de la MA (Tortosa-Martinez et Clow, 2012). Cette cascade d'effets délétères provoquée par la présence chronique du stress psychologique et physiologique crée une surcharge allostatique⁴ pour l'organisme qui augmente les risques d'évolution vers la MA (Larouche, Hudon et Goulet, 2015; McEwen, 2007, Tortosa-Martinez et Clow, 2012).

1.3.4 Intégration des deux hypothèses. Plusieurs écrits scientifiques se basent sur l'hypothèse de la neurotoxicité pour expliquer l'impact du stress psychologique et physiologique dans le TCLa et la MA. Le fait est que l'hippocampe est l'un des premiers sites affectés par la neuropathologie et il est impliqué à la fois dans la mémoire et dans l'arrêt de la réponse physiologique de stress (Huang et al., 2009; Lupien et al., 2009; Peavy et al., 2009; Peavy et al., 2012; Popp et al., 2015). Toutefois, trop de questionnements demeurent pour exclure l'hypothèse de la réactivité face aux pertes mnésiques. Il semble donc pertinent d'intégrer les explications proposées par les deux hypothèses afin d'en former une seule se détaillant ainsi : à prime à bord le stress chronique au plan psychologique et physiologique peut représenter un facteur de risque majeur pour le déclin cognitif associé au TCLa et la MA et, par la suite, la prise de conscience des pertes mnésiques associées au TCLa peut déclencher ou exacerber une réaction de stress (c.-à-d., présence de symptômes anxieux, activation de l'axe HPS et sécrétion de cortisol). En raison du caractère modifiable du stress psychologique et physiologique, plusieurs chercheurs

⁴ Le terme allostasie désigne le processus par lequel l'organisme répond et s'adapte aux stressseurs quotidiens pour maintenir l'équilibre (Sterling et Eyer, 1988). Or, le stress chronique ou excessif peut engendrer une surcharge allostatique, c'est-à-dire une incapacité de l'organisme à déployer une réponse adéquate pour s'adapter et retrouver l'équilibre. Les mécanismes de régulation de la réponse physiologique de stress se débalancent et il en résulte diverses conséquences néfastes tant au plan cérébral que systémique (McEwen, 2007).

s'accordent sur l'importance d'instaurer des interventions pouvant agir sur ces deux facteurs, contrer leurs effets délétères et diminuer le risque d'évolution future du TCLa vers la MA (Huang et al., 2009; Matousek, Dobkin et Pruessner, 2010; Pietrzak et al. 2015; Popp et al., 2015; Rothman et Mattson, 2010; Tortosa-Martinez et Clow, 2012).

MCours.com