

Université de Montréal

**Substrats neuronaux du traitement visuel et sémantique
des mots dans le vieillissement normal : apports de la MEG**

par

Jacinthe Lacombe

Département de psychologie

Faculté des arts et sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en psychologie – recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

Septembre, 2014

© Jacinthe Lacombe, 2014

Résumé

Bien que l'on ait longtemps considéré que les substrats cérébraux de la mémoire sémantique (MS) demeuraient intacts au cours du vieillissement normal (VN), en raison d'une préservation de la performance des personnes âgées à des épreuves sémantiques, plusieurs études récentes suggèrent que des modifications cérébrales sous-tendant le traitement sémantique opèrent au cours du vieillissement. Celles-ci toucheraient principalement les régions responsables des aspects exécutifs du traitement sémantique, impliqués dans les processus de recherche, de sélection et de manipulation stratégique de l'information sémantique. Cependant, les mécanismes spécifiques régissant la réorganisation cérébrale du traitement sémantique au cours du VN demeurent méconnus, notamment en raison de divergences méthodologiques entre les études. De plus, des données de la littérature suggèrent que des modifications cérébrales associées au vieillissement pourraient également avoir lieu en relation avec les aspects perceptifs visuels du traitement des mots. Puisque le processus de lecture des mots représente un processus interactif et dynamique entre les fonctions perceptuelles de bas niveau et les fonctions de plus haut niveau tel que la MS, il pourrait exister des modifications liées à l'âge au plan des interactions cérébrales entre les aspects perceptifs et sémantiques du traitement des mots. Dans son ensemble, l'objectif de la présente thèse était de caractériser les modifications cérébrales ainsi que le décours temporel du signal cérébral qui sont associés au traitement sémantique ainsi qu'au traitement perceptif des mots en lien avec le VN, ainsi que les relations et les modulations entre les processus sémantiques et perceptifs au cours du VN, en utilisant la magnétoencéphalographie (MEG) comme technique d'investigation.

Dans un premier temps (chapitre 2), les patrons d'activation cérébrale d'un groupe de participants jeunes et d'un groupe de participants âgés sains ont été comparés alors qu'ils effectuaient une tâche de jugement sémantique sur des mots en MEG, en se concentrant sur le signal autour de la N400, une composante associée au traitement sémantique. Les résultats démontrent que des modifications cérébrales liées à l'âge touchent principalement les structures impliquées dans les aspects exécutifs du traitement sémantique. Une activation plus importante du cortex préfrontal inférieur (IPC) a été observée chez les participants jeunes que chez les participants âgés, alors que ces derniers activaient davantage les régions temporo-pariétales que les jeunes adultes. Par ailleurs, le lobe temporal antérieur (ATL) gauche, considéré comme une région centrale et amodale du traitement sémantique, était également davantage activé par les participants âgés que par les jeunes adultes.

Dans un deuxième temps (chapitre 3), les patrons d'activation cérébrale d'un groupe de participants jeunes et d'un groupe de participants âgés sains ont été comparés en se concentrant sur le signal associé au traitement perceptif visuel, soit dans les 200 premières millisecondes du traitement des mots. Les résultats montrent que des modifications cérébrales liées à l'âge touchent le gyrus fusiforme mais aussi le réseau sémantique, avec une plus grande activation pour le groupe de participants âgés, malgré une absence de différence d'activation dans le cortex visuel extrastrié entre les deux groupes. Les implications théoriques des résultats de ces deux études sont ensuite discutées, et les limites et perspectives futures sont finalement adressées (chapitre 4).

Mots-clés : vieillissement normal, langage, mémoire sémantique, magnétoencéphalographie, perception visuelle, reconnaissance de mots.

Abstract

While it has long been assumed that the organization of the brain network underlying semantic processing remains intact in normal aging, mainly due to older adults' intact behavioral performance on semantic tasks, several recent studies suggest that brain changes underlying semantic processing operate during aging. These changes appear to affect mainly the brain regions responsible for the executive aspects of semantic memory (SM), involved in semantic search and selection processes, as well as the strategic manipulation of semantic knowledge. However, the specific mechanisms underlying cerebral reorganization of semantic processing in normal aging are not well understood, partly because of methodological differences among studies. Recent literature also suggests that brain changes may be observed in relation to visual perceptual aspects of word processing in older adults. Since reading words is a dynamic interactive process between low-level perceptual functions and higher-order processes such as semantic processing, there may be age-related changes in terms of brain interactions between perceptual and semantic aspects of word processing. The general aim of this thesis was to characterize the cortical changes and the time course of brain signal associated with semantic and perceptual processing of words, as well as the modulations between semantic and perceptual processes in normal aging, using magnetoencephalography (MEG) as the investigative method.

Firstly (Chapter 2), the patterns of brain activation of two groups of healthy younger and older adults were compared relative to a semantic task participants carried out during MEG acquisition, by focusing on the signal around the N400, a component associated with semantic processing. The results indicate that brain changes associated with normal aging

mainly affect structures involved in the executive aspects of semantic processing. Greater activation was observed in prefrontal cortex for younger relative to older adults, while the latter group of participants activated the temporoparietal region to a greater extent than young adults. Moreover, the left anterior temporal lobe (ATL), considered to be a central and amodal region of semantic processing, was also more activated by older than younger participants.

Secondly (Chapter 3), specific patterns of brain activation of younger and healthy older adults were compared in relation to visual perceptual processing, by focusing on the 200 first milliseconds of cortical signal during word processing. The results show that the age-related brain changes affect the fusiform gyrus, as well as the semantic network, with greater activation found in these regions in the group of older participants relative to younger participants, while no difference in activation of the visual extrastriate cortex was found between groups. The theoretical implications of the results of these two studies are discussed. Finally, limitations of this thesis and future perspectives are addressed (Chapter 4).

Keywords: normal aging, language, semantic memory, magnetoencephalography, visual perception, word recognition.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	x
CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1.1 Contexte	2
1.2 La mémoire sémantique et ses bases neuroanatomiques	3
1.3 Les fonctions cognitives dans le vieillissement normal.....	7
1.4 Théories de réorganisation cérébrale dans le vieillissement normal	8
1.5 La réorganisation cérébrale de la mémoire sémantique dans le vieillissement normal ..	11
1.6 Le jugement sémantique et les effets liés au vieillissement	15
1.6.1 <i>Les études en IRMf</i>	15
1.6.2 <i>Les études en électroencéphalographie et en MEG</i>	17
1.7 La perception visuelle dans le vieillissement normal	20
1.7.1 <i>Les composantes électrophysiologiques précoces dans la perception visuelle</i>	22
1.7.2 <i>Effets du vieillissement sur l'influence des processus attentionnels</i> <i>dans le traitement visuel de bas niveau</i>	26
1.8 Les processus de reconnaissance visuelle des mots chez les jeunes adultes	27
1.9 La reconnaissance visuelle de mots dans le vieillissement normal	30
CHAPITRE II : ARTICLE 1	35
2.1 Apport des co-auteurs	36
2.2 Neural changes associated with semantic processing in healthy aging despite intact behavioral performance	37

CHAPITRE III : ARTICLE 2	80
3.1 Apport des co-auteurs	81
3.2 Dynamic substrates of visual processing during word recognition in normal aging using MEG	82
 CHAPITRE IV : DISCUSSION GÉNÉRALE	 116
4.1 Rappel des objectifs et synthèse des résultats	117
4.1.1 Synthèse des résultats du premier article	117
4.1.2 Synthèse des résultats du second article	119
4.2 Implications théoriques générales	120
4.2.1 Modifications des substrats cérébraux de la mémoire sémantique dans le vieillissement normal	120
4.2.2 Modifications des substrats cérébraux du traitement perceptuel visuel des mots dans le vieillissement normal	127
4.3 Limites méthodologiques de la thèse	135
4.4 Pistes de recherche futures	136
4.5 Conclusion	137
 RÉFÉRENCES POUR INTRODUCTION ET DISCUSSION GÉNÉRALES	 139

Liste des tableaux

CHAPITRE II

Table I Behavioral performance on the semantic judgment task..... 75

Table II Cortical areas showing difference of activation between young and older adults 76

CHAPITRE III

Table I Cortical areas showing difference of activation between young and elderly
during the M100a..... 112

Table II Cortical areas showing difference of activation between young and elderly
during the M100b..... 113

Table III Cortical areas showing difference of activation between young and elderly
during the M170..... 114

Liste des figures

CHAPITRE II

Figure 1 Event-related magnetic field curves for young and elderly adults	77
Figure 2 Difference of activation between younger and older adults during semantic judgment task	78
Figure 3 Interactive effect age*concreteness in the left inferior prefrontal cortex	79

CHAPITRE III

Figure 1 Methodological design of the semantic judgment task	110
Figure 2 Event-related magnetic time curves	111
Figure 3 Brain regions showing activation differences between younger and older adults for three time windows	115

Liste des abréviations

ATL – lobe temporal antérieur ou *anterior temporal lobe*

MS – mémoire sémantique

IPC – cortex préfrontal inférieur ou *inferior prefrontal cortex*

IRMf – imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MEG – magnétoencéphalographie

ms – millisecondes

VN – vieillissement normal

VWFA - *visual word form area*

TEP – tomographie par émission de positons

Remerciements

En premier lieu, j'offre mes sincères remerciements à mon directeur de recherche, Sven Joubert. Merci d'avoir cru en moi, en la personne que je suis. Il a su reconnaître mes forces, tout en acceptant et en m'aidant dans mes faiblesses. Sa rigueur scientifique m'a été transmise avec passion. Merci également pour ta grande disponibilité, ton empathie et ton énorme patience. Je tiens également à remercier mon co-directeur de recherche, Pierre Jolicoeur, pour ses encouragements et son soutien. Chacun à leur manière, mes deux directeurs m'ont amenée à dépasser mes limites et m'ont permis de mener à terme ce projet d'envergure.

Des amitiés solides forgées au cours des années passées à l'Université de Montréal, tant au baccalauréat qu'au doctorat, m'ont apporté réconfort et support dans les moments difficiles comme dans les épisodes plus heureux. Merci à Stéphanie Sylvain-Roy, Karen Debas, Noémie Hébert-Lalonde et Jennifer Sirois pour votre soutien émotif et intellectuel. Je pense également à Émilie Fortier et Alexandra Fortin-Girard. Je tiens aussi à souligner l'importance de mes amis de longue date, Nathalie Poulette, Éric Dulude et Myriam Fortin. Merci pour votre confiance et votre présence. Merci également à Anne-Marie Côté, Cynthia Chénier, Isabelle Grenier, Anne-Sophie Villeneuve et Benoit Pronovost pour votre humour inlassable et votre légèreté.

Je tiens également à remercier tous les superviseurs impliqués dans ma formation clinique. Je pense notamment à Josée Gagnier et à Anne Décary. Merci de m'avoir transmis vos connaissances de la neuropsychologie clinique, tout en reconnaissant mon style personnel.

Une pensée est aussi dédiée à Stephan Kennepohl, pour nos discussions enrichissantes et stimulantes qui ont poussé, à chacune des fois, mon raisonnement à un autre niveau.

Je ne peux passer sous silence le support inconditionnel de ma famille. Merci à mes parents de m'avoir inculqué les valeurs de persévérance, de détermination et de travail bien fait. Je ne vous remercierai jamais suffisamment d'avoir cru en moi dès les premiers instants. Merci également à ma sœur et à mon frère pour leur soutien affectif dans ce long parcours. Je remercie aussi mes beaux-parents, Francine et Normand, pour leur présence et leurs encouragements.

Je remercie du plus profond de mon cœur mon mari, Philippe. Merci d'avoir accompli cette grande traversée avec moi, dans les hauts comme dans les bas. Merci de me rassurer dans mes moments d'incertitude et de me pousser au-delà de mes limites. Et finalement, merci à mon beau et grand Charles, qui a apporté, avec sa venue il y a quatre ans et demi, une énergie et un second souffle à mon parcours doctoral. Il a donné un sens à toutes ces années de travail, parfois difficiles mais combien enrichissantes.

CHAPITRE I : INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1 Contexte

La mémoire sémantique (MS) reflète l'ensemble des connaissances accumulées au long de notre vie. Notre lexique, qui comprend la signification des mots, en représente une partie intégrante. En comparaison avec d'autres fonctions cognitives, telles que la mémoire épisodique ou la mémoire de travail, la MS se maintient voire s'accroît en vieillissant. En effet, les personnes âgées qui vieillissent sainement et qui ne présentent pas de pathologie neurodégénérative voient généralement leur bagage sémantique augmenter avec le temps, reflétant l'accumulation continue de nouvelles connaissances. Néanmoins, les soubassements cérébraux des connaissances sémantiques avec une progression en âge demeurent encore mal compris à ce jour. Bien qu'on ait longtemps considéré que les substrats cérébraux de la MS demeurent intacts au cours du vieillissement normal (VN), en raison d'une préservation de la performance à des tâches comportementales, de plus en plus d'études suggèrent que des modifications cérébrales sous-tendant le traitement sémantique opèrent au cours du vieillissement (Ansado, Marsolais, Methqal, Alary, & Joannette, 2013; Berlingeri et al., 2010; Galdo-Alvarez, Lindin, & Diaz, 2009; Wierenga et al., 2008). La littérature actuelle diverge toutefois quant aux mécanismes de réorganisation cérébrale de la MS qui pourraient accompagner une avancée en âge, notamment en raison des différentes méthodologies employées. À notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à ce jour aux différences de patron d'activation cérébrale relatives à l'âge (> 65 ans) lors d'une tâche de jugement sémantique sur des mots, en utilisant la MEG comme technique d'acquisition. Cette technique permet de caractériser, tant temporellement que spatialement, les substrats cérébraux impliqués dans le traitement sémantique des mots chez les personnes âgées saines.

Par ailleurs, comme les connaissances sémantiques sont résistantes au vieillissement, il a été avancé que les personnes âgées s'appuient davantage sur les ressources de ce système sémantique afin de pallier à un déclin dans d'autres processus cognitifs, comme la perception visuelle. Il existerait en effet une réorganisation neuronale dans le système sensoriel responsable de la vision afin de préserver certaines des habiletés visuelles chez les personnes âgées vieillissantes (Levine et al., 2000; Owsley, 2011). Puisque la reconnaissance visuelle de mots est le résultat d'un processus interactif entre des processus de haut et de bas niveau, les processus perceptuels précoces méritent également d'être étudiés afin de caractériser plus spécifiquement les modifications qui accompagnent le VN.

La première partie de l'introduction portera donc sur la description de la MS ainsi que sur une présentation détaillée de la littérature actuelle portant sur les modifications cérébrales qui opèrent dans le VN et qui touchent l'ensemble des fonctions cognitives, et de manière plus spécifique la MS. Les études portant sur le jugement sémantique seront ensuite présentées de manière plus précise. La deuxième partie de l'introduction présentera quant à elle la littérature concernant la perception visuelle de manière générale, ainsi que les changements qui accompagnent une progression en âge. Les mécanismes de reconnaissance visuelle des mots ainsi que leurs modifications au cours du VN seront ensuite abordés.

1.2 La mémoire sémantique et ses bases neuroanatomiques

La MS a été décrite pour la première fois par Tulving (Tulving, 1972) comme étant un système de mémoire indépendant de la mémoire épisodique. La MS renferme les connaissances générales, partagées par les individus d'un même groupe culturel, que nous possédons sur le monde qui nous entoure. Elle regroupe les connaissances que nous avons sur

les événements et les personnes célèbres de même que les informations perceptuelles et fonctionnelles des objets qui composent notre environnement. Elle renferme également les mots de notre lexique, les symboles et les règles de syntaxe permettant de relier les mots entre eux. Contrairement à la mémoire épisodique, les informations contenues au sein de la MS sont dépourvues de contexte spatio-temporel et sont de l'ordre du « je sais » (Jeannerod, 2002). De plus, la MS se distinguerait de la mémoire épisodique tant sur le plan cognitif que neuroanatomique (Vargha-Khadem et al., 1997).

Contrairement à la mémoire épisodique qui dépendrait en grande partie sur le plan neuroanatomique de la formation hippocampique (Battaglia, Benchenane, Sirota, Pennartz, & Wiener, 2011), les connaissances sémantiques seraient tributaires d'un réseau de connexions élargies à travers le cortex (Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). Certaines régions corticales, comme les régions sensibles, motrices ou linguistiques, seraient activées à différents niveaux en fonction du type de stimulus à traiter, selon un contexte particulier. Par exemple, le cortex auditif est activé lorsque le son d'un oiseau est entendu alors que sa photo activera plutôt le cortex visuel. Par ailleurs, certaines régions corticales feraient partie intégrante d'un réseau sémantique commun, non-spécifique et amodal (Vandenberghe, Price, Wise, Josephs, & Frackowiak, 1996). Les lobes temporaux antérieurs (ATL) agiraient notamment comme un lieu de convergence de l'information sémantique, où les concepts seraient traités et représentés de manière abstraite et amodale, pour en permettre une analyse holistique (Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Patterson et al., 2007). Des études en neuroimagerie fonctionnelle, utilisant la tomographie par émissions de positons (TEP), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la stimulation magnétique transcrânienne, appuient d'ailleurs le rôle des ATL dans le réseau sémantique (Brambati, Benoit, Monetta, Belleville, & Joubert, 2010;

Pobric, Jefferies, & Ralph, 2010; Vandenberghe et al., 1996). Des études neuropsychologiques menées auprès de populations cliniques, notamment auprès des personnes souffrant de démence sémantique, ont également contribué à définir le rôle des ATL dans le traitement sémantique. Ces patients présentent une atteinte prédominante des ATL et se caractérisent, sur le plan clinique, par une détérioration progressive et relativement sélective de la MS (Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992; Ogar et al., 2011; Snowden, Neary, & Mann, 2007). Les patients atteints de démence sémantique présentent toutefois une préservation relative des autres composantes du langage comme par exemple la syntaxe, la grammaire, la répétition et le langage conversationnel (Hodges et al., 1992; Jefferies & Lambon Ralph, 2006), ce qui confère aux ATL un rôle spécifique dans le traitement de nature sémantique.

Alors que les ATL seraient un lieu de convergence de l'information sémantique, les régions préfrontales inférieures et temporo-pariétales seraient, quant à elles, davantage impliquées dans les processus exécutifs du traitement sémantique. Bien que l'implication des régions préfrontales inférieures dans le contrôle sémantique soit assez bien établi (Badre & Wagner, 2002; Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Martin & Chao, 2001; Noonan, Jefferies, Visser, & Lambon Ralph, 2013), la contribution du cortex temporo-pariétal dans le réseau sémantique demeure mal comprise. Selon certains auteurs, cette région agirait comme un lieu de convergence supramodal de l'information sémantique, et jouerait ainsi un rôle semblable à celui des ATL. Le cortex préfrontal inférieur (IPC) contrôlerait ainsi la sélection de l'information située dans la région temporo-pariétale (Binder & Desai, 2011; Martin & Chao, 2001). Cette dernière pourrait également jouer un rôle essentiel dans la compréhension de phrases, en intégrant la syntaxe aux informations lexico-sémantiques (Ogar et al., 2011). Par ailleurs, une revue récente de Jefferies (2013) propose que le contrôle sémantique est sous-

tendu à la fois par le IPC gauche, le cortex temporal moyen postérieur et le cortex pariétal inférieur. Ces trois régions joueraient un rôle important dans la sélection et la manipulation des informations de nature sémantique afin de produire une réponse appropriée à une demande et à un contexte particulier (Hoffman, Jefferies, & Lambon Ralph, 2010; Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Noonan, Jefferies, Corbett, & Lambon Ralph, 2010; Whitney, Kirk, O'Sullivan, Lambon Ralph, & Jefferies, 2012). Les études menées auprès de populations cliniques vont également dans le sens d'une contribution du cortex temporo-pariétal dans le contrôle sémantique. Les patients souffrant d'une aphasie secondaire à une lésion vasculaire (*stroke aphasia*) présentent régulièrement des difficultés au niveau de la récupération des informations en MS, ce qui appuie le rôle des régions du lobe temporal moyen dans le volet exécutif de la MS (Jefferies & Lambon Ralph, 2006). Ces patients sont dès lors en mesure de réguler une réponse appropriée pour un type de tâche, mais ne peuvent modifier leur patron de réponse afin de rechercher une information sémantique appropriée à un autre contexte (Noonan et al., 2010). Bien que le IPC et le gyrus temporal moyen postérieur semblent jouer un rôle très semblable dans le contrôle sémantique, leur contribution au traitement sémantique pourrait différer mais demeure à ce jour méconnue (Jefferies, 2013).

Au-delà des études en neuroimagerie fonctionnelle employant l'IRMf, la TEP et la stimulation magnétique transcrânienne ainsi que celles menées auprès de populations cliniques, les études en électrophysiologie, et plus particulièrement avec l'utilisation des potentiels évoqués, contribuent aussi de manière complémentaire à notre compréhension des substrats cérébraux du traitement sémantique. La N400 est une composante fortement associée au traitement de l'information de nature sémantique. Elle débute entre 200 et 300 ms après la présentation d'un mot, et atteint un maximum d'amplitude à environ 400 ms. Elle serait

générée dans le lobe temporal gauche (Lau, Phillips, & Poeppel, 2008; Luck, 2005), une région fortement impliquée dans la compréhension de matériel sémantique. Décrite pour la première fois par Kutas et Hillyard (1984), l'amplitude de la N400 serait, selon ces auteurs, inversement proportionnelle à la congruité sémantique ou la probabilité de voir apparaître un mot dans un contexte spécifique. Des études ultérieures ont montré que la N400 ne répondrait pas seulement à des violations sémantiques, mais à tout matériel nécessitant un accès à la mémoire sémantique (Marinkovic, 2004). Selon ce point de vue, la présentation d'un seul mot entraîne une activité cérébrale à environ 400 ms (similaire à une N400), sans nécessairement qu'il se retrouve en contexte d'incongruité sémantique (Bentin, Mouchetant-Rostaing, Giard, Echallier, & Pernier, 1999; Besson, Magne, & Regnault, 2003; Kutas & Federmeier, 2000). Ainsi, la N400 ne serait pas seulement un indice de violations syntaxiques, mais elle représenterait une réponse corticale normale, reflétant l'activité de régions cérébrales du réseau sémantique, suite à la présentation d'un mot, peu importe sa modalité de présentation (Kutas & Federmeier, 2000). Par ailleurs, la N400 serait le reflet d'un processus spécifiquement sémantique (amodal) plutôt que purement linguistique (Besson et al., 2003).

1.3 Les fonctions cognitives dans le vieillissement normal

Au cours du VN, plusieurs fonctions cognitives, telles que la mémoire épisodique, la mémoire de travail de même que les fonctions exécutives, voient leur efficacité diminuée. Ceci se manifeste notamment par une baisse de performance des personnes âgées saines par rapport à celle des jeunes adultes à des épreuves comportementales (Park et al., 2002). Ces observations comportementales concordent avec une atrophie et une diminution de l'activation des lobes frontaux ainsi qu'une atrophie des régions méso-temporales chez les personnes

âgées saines (Dennis & Cabeza, 2008), dont l'implication dans la réalisation de ce type de tâches est établie. Néanmoins, bien que plusieurs sphères cognitives subissent les effets délétères du vieillissement, la MS demeure relativement stable au cours du vieillissement (Ansado et al., 2013; Burke & Mackay, 1997; Langley & Madden, 2000; Wierenga et al., 2008). Le stock sémantique a même tendance à s'accroître avec l'avancée en âge, les personnes âgées saines montrant une performance équivalente ou supérieure à celle des jeunes adultes à des épreuves langagières (Goral, Spiro, Albert, Obler, & Tabor Connor, 2007; Park et al., 2002). Toutefois, les personnes âgées présentent un ralentissement dans la vitesse d'exécution du traitement sémantique, dans la rapidité de l'accès au contenu sémantique, ainsi qu'une diminution de l'efficacité des stratégies de récupération en MS (Wierenga et al., 2008). Cela peut se traduire notamment par un manque du mot occasionnel ou encore un manque du nom propre. Ces modifications dans l'efficacité du traitement sémantique s'accompagnerait de certaines modifications cérébrales chez les personnes âgées en bonne santé (Galdo-Alvarez et al., 2009; Wierenga et al., 2008).

1.4 Théories de réorganisation cérébrale dans le vieillissement normal

Plusieurs théories de réorganisation cérébrale ont été développées afin d'expliquer les modifications neurobiologiques observées chez les personnes âgées avec un VN. Le modèle HAROLD (*hemispheric asymmetry reduction in older adults*), élaboré sur la base d'études en neuroimagerie sur la mémoire épisodique, la mémoire de travail, la perception ainsi que le contrôle inhibiteur (Cabeza, 2002) est possiblement le plus connu et cité. Ce modèle théorique stipule que la réalisation d'une tâche cognitive serait associée à une activation bi-

hémisphérique des cortex préfrontaux chez les personnes vieillissantes lors de l'exécution d'une tâche cognitive, activation que l'on retrouve généralement dans un seul hémisphère chez les jeunes adultes selon la nature de la tâche (Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002). Cette réorganisation neurobiologique serait associée à une optimisation de la performance comportementale des personnes âgées dans différentes tâches recrutant diverses fonctions cognitives (Cabeza, 2002). Certaines études ont même montré que les personnes vieillissantes qui ne montraient pas de tels patrons d'activation bilatérale avaient une performance plus faible que les personnes âgées qui la manifestaient (Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002). Cette modification du patron d'activation expliquerait le fait que les personnes âgées soient en mesure de maintenir une performance relativement bonne, quoique généralement plus faible que celle des jeunes adultes, à des épreuves qui recrutent les fonctions cognitives déclinantes dans le VN. Notons que le modèle HAROLD classique est limité aux lobes préfrontaux.

Un second modèle élaboré afin d'expliquer la réorganisation cérébrale observable chez les personnes âgées normales est le modèle PASA (*posterior-anterior shift in aging*) (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008). Cette conception théorique propose qu'il existe une diminution de l'activation des aires postérieures au profit d'une augmentation de l'activation des régions antérieures chez les personnes âgées lors de l'exécution d'une tâche cognitive. Rapporté pour la première fois par Grady et al. (1994) lors d'une étude portant sur la perception visuelle en TEP, le recrutement des aires antérieures chez les âgés permettrait, selon les auteurs, de compenser les déficits des processus sensoriels localisés dans les régions plus postérieures. Ce débalancement postérieur/antérieur a aussi été rapporté dans d'autres

études portant sur la perception visuelle, l'attention, la mémoire de travail, la mémoire épisodique ainsi que la résolution de problèmes (Davis et al., 2008; Dennis & Cabeza, 2008).

Les deux modèles présentés ci-haut peuvent par ailleurs s'inscrire dans une conception théorique plus large, proposée par Reuter-Lorenz et Cappell (2008). Le modèle CRUNCH (*compensation-related utilization of neural circuits*) stipule en effet que les personnes âgées saines recrutent différemment certaines régions cérébrales, en comparaison avec les jeunes adultes, lors de la réalisation d'une tâche de nature cognitive. La sur-activation ou la sous-activation d'une région cérébrale, qui ne se limiterait pas seulement au cortex préfrontal mais qui pourrait s'étendre à plusieurs autres régions cérébrales, serait étroitement liée au niveau de difficulté de la tâche ainsi qu'aux stratégies alternatives qui doivent être déployées dans le but de pallier à la diminution de l'efficacité des processus cognitifs impliqués dans la réalisation de la dite tâche. Ce modèle pourrait notamment expliquer les activations bilatérales rapportées dans des zones plus postérieures, comme les régions pariétales (Ansado et al., 2013; Davis et al., 2008; Huang, Polk, Goh, & Park, 2012).

Ces modèles de réorganisation cérébrale ont surtout été avancés afin d'expliquer les changements cérébraux qui opèrent pour les fonctions cognitives qui diminuent avec l'avancée en âge. Il a été longuement soutenu que les substrats neuronaux de la MS ne subissaient aucune modification dans le VN, étant donné une préservation des performances comportementales chez les personnes âgées saines en comparaison avec les jeunes adultes. Ainsi, les différences relatives à l'âge dans le patron d'activation sous-tendant la MS ont reçu moins d'attention sur le plan scientifique que les autres fonctions cognitives (Shafto, Randall, Stamatakis, Wright, & Tyler, 2012). Or, le fait de n'observer aucune altération de la

performance comportementale ne renseigne en rien sur la préservation des substrats neuronaux qui y sont associés (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Ainsi, certains auteurs ont récemment avancé que des modifications cérébrales pouvaient aussi opérer pour des domaines cognitifs qui demeurent stables avec une progression en âge, tels que la MS (Ansado et al., 2013; Berlinger et al., 2010; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008; Shafto et al., 2012; Wingfield & Grossman, 2006).

1.5 La réorganisation cérébrale de la mémoire sémantique dans le vieillissement normal

À ce jour, aucun consensus n'a été établi quant aux changements cérébraux qui pourraient opérer avec une progression en âge au sein de la MS. Alors que certains auteurs concluent à une absence de bilatéralisation de l'activation des cortex préfrontaux dans un contexte de traitement sémantique, tel que décrit dans le modèle HAROLD (review Dennis & Cabeza, 2008; Madden et al., 2002), d'autres auteurs ont observé des changements qui sont compatibles avec ce modèle. Ces derniers ont notamment utilisé des tâches de génération de mots afin de décrire les changements au niveau de l'activité cérébrale, extrapolée à partir de l'activité hémodynamique enregistrée en IRMf (Ansado et al., 2013; Meinzer et al., 2012; Meinzer et al., 2009; Persson et al., 2004). Cette bilatéralisation de l'activation des cortex préfrontaux, en revanche, ne s'avérait pas toujours bénéfique à la performance (Meinzer et al., 2009), et était parfois étroitement liée au niveau de difficulté de la tâche (Meinzer et al., 2012). Cependant, des tâches de génération de mots requièrent notamment une contribution des fonctions exécutives, telles que l'inhibition des informations non-pertinentes ainsi que le monitoring des réponses afin d'éviter les répétitions, pour ne citer que quelques exemples

(Wlotko, Lee, & Federmeier, 2010). La contribution de ces processus exécutifs pourrait davantage expliquer la bilatéralisation de l'activation cérébrale dans les cortex préfrontaux observée lors des tâches de génération de mots que les demandes proprement dites de la MS. En effet, la sollicitation bi-hémisphérique était d'autant plus importante chez les personnes âgées saines lorsque la fluence verbale était menée sous contrainte orthographique, une condition qui requiert des stratégies de recherche différentes et plus exigeantes sur le plan exécutif que lorsque des contraintes de nature sémantique sont imposées (Ansado et al., 2013). Ainsi, bien qu'elles semblent associées à des changements cérébraux avec une progression en âge, les tâches de génération de mots seraient trop complexes sur le plan cognitif pour bien caractériser les changements cérébraux propres à la MS associés à l'âge.

Par ailleurs, d'autres études sollicitant la MS de manière plus spécifique concluent également à un plus grand recrutement des régions préfrontales chez les personnes âgées saines en comparaison avec les jeunes adultes. En employant des tâches de dénomination d'objets ou de personnes célèbres, les résultats témoignaient d'une hyperactivation des régions préfrontales chez les personnes âgées saines (Galdo-Alvarez et al., 2009; Nielson et al., 2006; Wierenga et al., 2008). Une sollicitation importante des processus de récupération de l'information en MS expliquerait cette modification du patron cérébral lors de tâches nécessitant la production d'une réponse. Ainsi, afin de maintenir une performance comportementale équivalente à celles des jeunes adultes, les personnes âgées activeraient davantage les régions préfrontales, impliquées dans la recherche et la sélection de l'information sémantique (Galdo-Alvarez et al., 2009; Wierenga et al., 2008). Cependant, qu'en est-il lorsque l'apport des processus exécutifs de la MS est moins grand, comme lors de tâches linguistiques de nature « réceptive »?

La compréhension de phrases a fait l'objet de nombreuses études dans ce domaine (Berlingeri et al., 2010; Grossman et al., 2002; Peelle, Troiani, Wingfield, & Grossman, 2010; Tyler et al., 2010; Wingfield & Grossman, 2006). En comparaison avec les études utilisant des tâches de nature « expressive », celles de nature « réceptive » ont montré une hypoactivation des régions préfrontales inférieures chez les personnes âgées avec un VN en IRMf (Berlingeri et al., 2010; Peelle et al., 2010; Tyler et al., 2010). Par ailleurs, le maintien d'une performance comportementale similaire à celle des jeunes adultes, en parallèle avec une hypoactivation des régions préfrontales normalement suractivées chez les personnes âgées, ont mené les auteurs à se demander quels processus sous-jacents pouvaient expliquer un tel patron. Ils ont remarqué que les personnes âgées recrutaient des régions cérébrales qui ne sont généralement pas directement impliquées dans le réseau cortical activé durant la compréhension de phrases. Il s'agirait d'un processus compensatoire au cours duquel les personnes âgées déploieraient des stratégies alternatives à celles des jeunes adultes, stratégies qui sont sous-tendues par d'autres régions cérébrales que celles normalement sollicitées, afin d'optimiser leur performance (Berlingeri et al., 2010; Peelle et al., 2010; Wingfield & Grossman, 2006). Par ailleurs, la compréhension de phrases requièrent l'implication de nombreux processus cognitifs, comme la mémoire de travail ou la compréhension syntaxique, qui sont sensibles aux effets de l'âge (Peelle et al., 2010; Wingfield & Grossman, 2006). Comme pour les tâches de génération de mots, il devient alors difficile de départager les modifications relatives à la MS de celles reliées aux autres processus impliqués dans la compréhension de phrases.

Certains auteurs ont alors choisi d'utiliser des tâches de décision lexicale afin de limiter l'impact de la mémoire de travail et de la compréhension syntaxique et ainsi mieux caractériser les effets de l'âge sur les patrons cérébraux de la MS. Ces études n'auraient révélé

aucune différence entre les personnes âgées avec un VN et les jeunes adultes quant à l'activation des régions préfrontales (Langley & Madden, 2000; Madden et al., 2002; Madden et al., 1996). Il importe toutefois de souligner que les tâches de décision lexicale ne requièrent pas nécessairement une compréhension du sens sémantique du mot (Bentin et al., 1999). Avec ce type de méthodologie, l'apport de la MS ne serait pas suffisant pour mettre en lumière les mécanismes compensatoires actifs lors d'une tâche reposant davantage sur les connaissances sémantiques.

La littérature actuelle suggère donc que, lorsque l'accès aux connaissances sémantiques est suffisamment important, des modifications sont observées au niveau des cortex préfrontaux entre les personnes âgées saines et les jeunes adultes. Alors que les tâches de nature expressive montre une hyperactivation des régions préfrontales chez les âgés, celles davantage réceptives suggèrent une hypoactivation des mêmes régions avec une progression en âge. De plus, le recrutement de régions cérébrales supplémentaires, qui pourrait être associé à l'utilisation de stratégies alternatives par les personnes âgées, a également été mis en évidence dans des tâches réceptives de langage. Cependant, certaines méthodologies utilisées ne requièrent pas un accès au sens sémantique ou nécessitent l'implication de nombreux processus cognitifs, lesquels subissent les effets délétères du vieillissement. Une tâche de jugement sémantique sur des mots uniques permet à la fois de s'assurer d'un accès à la MS tout en limitant l'interaction de processus cognitifs plus complexes, comme le maintien en mémoire de travail de plusieurs informations ou la compréhension syntaxique.

1.6 Le jugement sémantique et les effets liés au vieillissement

1.6.1 Les études en IRMf

Quelques études ont utilisé une tâche de jugement ou de décision sémantique afin de caractériser les modifications cérébrales de la MS qui accompagnent le VN. La plupart d'entre elles ont enregistré l'activité hémodynamique, avec le signal BOLD, en IRMf. Stebbins et collaborateurs (2002) ont montré une hypoactivation des régions frontales gauches chez les personnes âgées lors d'une tâche de jugement sémantique sur des mots concrets et abstraits. Les auteurs ont toutefois limité leurs analyses statistiques aux régions frontales, sans vérifier si des changements pouvaient opérer dans d'autres régions corticales. Les changements observés dans les régions préfrontales ne constitueraient pas les seules modifications cérébrales qui sous-tendent le traitement sémantique chez les personnes âgées avec un VN (Ansado et al., 2013; Shafto et al., 2012). En effet, une réorganisation dans les régions plus postérieures, notamment les lobes pariétaux, pourrait également accompagner une progression en âge (Davis et al., 2008). Peelle et collaborateurs (2013) ont d'ailleurs conclu que des modifications neurofonctionnelles s'observaient dans les structures cérébrales plus postérieures chez les personnes âgées saines lors d'une épreuve d'appariement sémantique sur la base de caractéristiques physiques (couleur ou forme) de deux mots présentés visuellement. Notamment, les personnes âgées qui avaient une performance équivalente à celle des jeunes sur le plan comportemental activaient, entre autres, davantage les régions pariétales inférieures et les gyri supramarginaux, et ce de manière bilatérale, que les jeunes adultes. Par ailleurs, les résultats présentés montraient une plus grande activation des régions préfrontales gauches chez les jeunes, bien que ces données ne s'avèrent pas statistiquement significatives. Ainsi,

selon les auteurs, il semble exister des changements quant au contrôle stratégique et exécutif chez les personnes âgées saines, qui pourraient expliquer les modifications cérébrales observables lors des tâches de jugement sémantique (Peelle et al., 2013). Selon ces auteurs, l'implication des régions préfrontales serait moins critique dans le processus de jugement sémantique chez les âgés que le recrutement de régions plus postérieures, comme le lobe pariétal inférieur.

Des résultats similaires ont également été obtenus par Ansado et collaborateurs (2013). Ils ont montré que, lors d'une tâche de jugement sémantique sur des mots, les personnes âgées activaient davantage les régions pariétales et temporales bilatéralement ainsi que le gyrus fusiforme gauche en comparaison avec les jeunes adultes. Ces derniers activaient quant à eux les régions préfrontales dorsolatérales (BA9/BA46) de manière plus importante que les personnes âgées. En dépit d'une performance comportementale équivalente entre les deux groupes, ce patron reflèterait l'emploi de stratégies différentes par chacun des groupes afin de bien compléter la tâche sémantique. Selon les auteurs, les personnes âgées s'appuieraient davantage sur un apport des ressources sémantiques alors que les jeunes adultes recruteraient les fonctions exécutives dans une plus grande mesure. Les auteurs avancent également qu'aucun des modèles théoriques de réorganisation cérébrale, soient les modèles HAROLD, PASA et CRUNCH, pris de manière isolée, n'expliquerait entièrement les modifications cérébrales qui opèrent dans le VN au sein de la MS. En revanche, les trois modèles pourraient s'appliquer à différents niveaux lors d'un traitement de nature sémantique (Ansado et al., 2013).

Par ailleurs, la plupart des études s'intéressant à la réorganisation cérébrale dans le VN ont été réalisées en IRMf. Bien qu'elle présente plusieurs avantages, cette technique offre malheureusement une mesure indirecte de l'activité cérébrale, avec l'enregistrement de la réponse hémodynamique (signal BOLD) (Marinkovic, 2004). De même, bien qu'elle possède une excellente résolution spatiale, elle a une faible résolution temporelle. Les résultats acquis en IRMf représentent ainsi la sommation d'activités cérébrales à différents moments. Il devient alors difficile de décrire les activations cérébrales qui arrivent de manière successive dans le temps (Vartiainen, Parviainen, & Salmelin, 2009).

1.6.2 Les études en électroencéphalographie et en MEG

Les études en électrophysiologie permettent de caractériser de manière plus précise les processus directement reliés au traitement sémantique, en s'attardant notamment sur la N400, une composante qui s'avère, tel que mentionné précédemment, fortement associée au traitement sémantique. En comparaison avec les jeunes adultes, la latence de la N400 serait plus tardive chez les personnes âgées saines, tel que démontré dans les études utilisant l'électroencéphalographie (Giaquinto, Ranghi, & Butler, 2007; Grieder et al., 2012; Harbin, Marsh, & Harvey, 1984; Huang et al., 2012; Kutas & Iragui, 1998). Cette latence tardive a souvent été associée au ralentissement général du traitement de l'information accompagnant le VN (Huang et al., 2012). Toutefois, elle n'est pas toujours liée à une augmentation des temps de réaction sur le plan comportemental (Giaquinto et al., 2007; Grieder et al., 2012) ou à un délai des composantes plus précoces (Giaquinto et al., 2007; Kutas & Iragui, 1998). Cette différence de latence représenterait alors des modifications physiologiques ou psychologiques présentes chez les personnes âgées saines, inhérentes au processus sémantique (Kutas &

Iragui, 1998). Bien que ces résultats soient à considérer avec précaution puisqu'ils sont issus de tâche d'intégration d'un mot dans un contexte ou d'une tâche de décision lexicale, cette interprétation est tout à fait en ligne avec les résultats issus des études en IRMf présentés antérieurement. Néanmoins, bien que les études en électroencéphalographie permettent un enregistrement direct de l'activité cérébrale, elles permettent difficilement de connaître la source du signal. De ce fait, la MEG s'avère être une méthodologie tout à fait adaptée. Cette technique, en plus d'offrir une excellente résolution temporelle, offre une bonne résolution spatiale, contrairement à l'électroencéphalographie.

Kemmotsu et collaborateurs (2012) ont récemment présenté les différences d'activation cérébrale entre de jeunes adultes et des adultes d'âge moyen (l'âge moyen du groupe était de 49 ans) acquise en MEG lors d'une tâche de jugement sémantique sur des mots présentés visuellement un à un. L'activité cérébrale était moins importante pour les personnes d'âge moyen dans la fenêtre temporelle correspondant à la N400, principalement en raison d'une diminution de l'activation dans le IPC. L'activation était également davantage bilatéralisée dans le cortex temporal latéral pour le groupe plus âgé. Bien que ceci suggère des changements dans les substrats neuronaux impliqués dans le traitement sémantique avec le vieillissement, les participants de cette étude étaient des adultes d'âge moyen (l'âge moyen du groupe était de 49 ans). Or, il a été montré que les changements dans le signal MEG s'observent après l'âge de 60 ans (Gomez, Perez-Macias, Poza, Fernandez, & Hornero, 2013). À notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à ce jour à caractériser les modifications cérébrales, en enregistrant l'activité cérébrale en MEG, qui sous-tendent le traitement sémantique chez les personnes âgées de plus de 65 lors d'une tâche de jugement sémantique sur des mots uniques.

Ceci a donc été l'objet d'étude du premier volet de cette thèse. Dans le premier article, nous présentons les différences d'activation cérébrale relatives à l'âge lors d'une tâche de jugement sémantique sur des mots uniques, en se concentrant spécifiquement sur l'activité enregistrée autour de la N400. Nous avons émis l'hypothèse que des modifications cérébrales seront observées chez les personnes âgées avec un VN, principalement dans les structures impliquées dans le contrôle exécutif de la MS. Plus spécifiquement, chez les participants âgés sains relativement aux jeunes adultes, une plus faible activation des régions préfrontales était attendue, alors qu'une plus forte activation des régions temporo-pariétales était prévue, ces dernières étant également impliquées dans la sélection de l'information sémantique.

Par ailleurs, bien que la N400 soit généralement associée au traitement sémantique, certaines études suggèrent que l'activité cérébrale liée au traitement sémantique serait modulée beaucoup plus tôt, soit dans les 200 premières millisecondes suite à la présentation d'un stimulus, afin de permettre la récupération de l'information lexico-sémantique (Chen, Davis, Pulvermuller, & Hauk, 2013; Hauk, Coutout, Holden, & Chen, 2012). Ainsi, dans l'étude des modifications cérébrales de la MS qui accompagnent le VN, il importe de s'attarder également aux processus précoces de la reconnaissance visuelle des mots, puisque des processus interactifs de haut et de bas niveau seraient déployés lors du traitement sémantique de mots présentés visuellement. De plus, les fonctions perceptives visuelles subiraient, au même titre que d'autres fonctions cérébrales, des modifications relatives à une progression en âge.

1.7 La perception visuelle dans le vieillissement normal

De manière générale, le système visuel ne subirait que très peu de modifications de l'âge adulte jusqu'à environ 60 ans (Onofrij, Thomas, Iacono, D'Andreamatteo, & Paci, 2001). Après cet âge, les changements toucheraient non seulement les organes sensoriels périphériques mais également le système sensoriel central (Dagnelie, 2013; Peiffer et al., 2009). La plupart des études menées en IRMf ou en TEP ont d'ailleurs montré une diminution d'activation du cortex visuel chez les personnes âgées saines lors de l'exécution de tâches visuelles de diverse nature (Buckner, Snyder, Sanders, Raichle, & Morris, 2000; Grady et al., 1994; Madden et al., 2002; Madden et al., 1996; Peiffer et al., 2009). Par ailleurs, ces différences d'activation ne seraient pas uniquement expliquées par une réduction du volume de la matière grise dans le cortex visuel primaire (Peiffer et al., 2009), et ne serait pas liée à la présence d'une maladie neurodégénérative (Buckner et al., 2000). Grady et collaborateurs (1994) concluaient notamment, sur la base d'une tâche d'appariement de visages et de positions en TEP, que le recrutement des aires visuelles occipitales se faisait de manière moins efficace dans le VN, se traduisant par une diminution d'activation du cortex visuel.

Il a aussi été avancé qu'il y aurait une diminution de la spécialisation de certaines régions de la voie visuelle ventrale dans le VN (Burianova, Lee, Grady, & Moscovitch, 2013; De Sanctis et al., 2008; Grady et al., 1992; Lee, Grady, Habak, Wilson, & Moscovitch, 2011; Park et al., 2004; Voss et al., 2008). Voss et collaborateurs (2008) proposaient que cette dédifférenciation était surtout observable lors du traitement visuel de visages et d'objets, des stimuli qui sont principalement associés à une activation de la voie visuelle ventrale de l'hémisphère droit, alors que le traitement visuel des mots, qui active essentiellement la voie

homologue de l'hémisphère gauche, ne subirait pas cette diminution de spécialisation. Or, certains auteurs avancent que cette dédifférenciation des régions de la voie visuelle ventrale s'observe tout autant lors du traitement visuel de stimuli de nature orthographique, tels que des mots (De Sanctis et al., 2008; Park et al., 2004). La raison de ce phénomène demeure à ce jour inconnue, mais certains avancent qu'il pourrait être secondaire à une diminution de la quantité de matière grise dans cette région (Voss et al., 2008). Burianova et collaborateurs (2013) stipulaient quant à eux que la dédifférenciation fonctionnelle des régions fusiformes observée chez les personnes âgées lors de la perception de visages résulterait d'une diminution de la connectivité de ces régions entre les hémisphères cérébraux.

En contrepartie, les personnes âgées saines activent, de manière distincte, davantage les régions s'étendant au-delà du cortex occipital mais faisant tout de même partie intégrante du réseau normalement sollicité lors de processus visuels, comme les régions occipito-temporales ou frontales. Plusieurs études ont notamment rapporté une sur-activation des régions frontales chez les personnes âgées avec un VN lors de tâches de perception visuelle de diverse nature (Burianova et al., 2013; Grady et al., 1994; Lee et al., 2011). Le modèle PASA, présenté antérieurement et qui stipule qu'il existe une diminution de l'activation des aires postérieures au profit d'une augmentation de l'activation des régions antérieures chez les personnes vieillissantes, a d'ailleurs été rapporté pour la première fois dans le cadre d'une étude portant sur la perception visuelle (Davis et al., 2008). Cette réorganisation cérébrale représenterait alors un mécanisme compensatoire afin de pallier à la diminution fonctionnelle de la voie visuelle (Burianova et al., 2013; Grady et al., 1994; Lee et al., 2011).

Par ailleurs, les personnes âgées activent également davantage des régions qui ne font pas partie intégrante du réseau visuel, comme les régions pariétales (Grady et al., 1994). Une des hypothèses avancées suggère que les personnes âgées utiliseraient des stratégies différentes de celles des jeunes adultes afin de maintenir une bonne performance sur une tâche visuelle, ce qui expliquerait les modifications cérébrales observées en lien avec l'âge (Aine et al., 2006; De Sanctis et al., 2008; Finnigan, O'Connell, Cummins, Broughton, & Robertson, 2011). Bien que plusieurs auteurs présentent ce changement stratégique comme un mécanisme compensatoire (De Sanctis et al., 2008; Finnigan et al., 2011), d'autres préfèrent plutôt le décrire comme un processus développemental normal, résultant des nombreuses expériences acquises par les personnes âgées au cours de leur vie (Aine et al., 2006). Dans tous les cas, il existerait des modifications dans le système sensoriel responsable de la vision afin de préserver certaines des habiletés visuelles chez les personnes âgées vieillissantes (Levine et al., 2000; Owsley, 2011).

1.7.1 Les composantes électrophysiologiques précoces dans la perception visuelle

L'étude des composantes précoces, associées au traitement visuel de bas niveau, s'est révélée particulièrement utile afin de mettre en lumière les modifications qui accompagnent une progression en âge. Plus particulièrement, la P1 visuelle, qui montre une amplitude maximale entre 90 et 120 ms après la présentation d'un stimuli visuel, et la N1 visuelle, qui atteint son maximum d'amplitude entre 150 et 200 ms, prennent leur origine dans les différentes régions du système visuel, comme le cortex visuel et la région occipito-temporale (see Ceponiene, Westerfield, Torki, & Townsend, 2008; Di Russo, Spinelli, & Morrone, 2001;

Luck, 2005; Vogel & Luck, 2000). La littérature actuelle diverge quant aux effets du vieillissement sur l'amplitude et la latence de chacune de ces composantes précoces associées au traitement visuel.

Alors que certaines études montrent une latence plus tardive de la composante P1 dans le VN (Aine et al., 2006; Ceponiene et al., 2008; Falkenstein, Yordanova, & Kolev, 2006; Finnigan et al., 2011; Yordanova, Kolev, Hohnsbein, & Falkenstein, 2004), certaines autres n'ont trouvé aucune évidence quant à des différences relatives à l'âge pour cette composante (De Sanctis et al., 2008; Gao et al., 2009). Une des explications de ces résultats divergents résiderait dans les ressources cognitives nécessaires pour bien réaliser la tâche. En effet, l'effet de l'âge serait plus important si les tâches demandent un engagement cognitif actif afin de bien la compléter, en comparaison avec une tâche plus passive (Aine et al., 2006; Finnigan et al., 2011). Ceci a d'ailleurs été mis en évidence dans différentes études qui ont montré une latence plus grande pour les personnes âgées avec un VN, en comparaison avec de jeunes adultes, en employant différentes méthodologies, telles que des tâches d'appariement visuel, de détection et de discrimination de lettres ou d'encodage de mots (Aine et al., 2006; Ceponiene et al., 2008; Falkenstein et al., 2006; Finnigan et al., 2011; Yordanova et al., 2004). Un délai dans les processus sensoriels visuels dans le VN pourrait notamment expliquer la différence de latence observée au niveau des composantes précoces (Aine et al., 2006). Par ailleurs, dans une revue de littérature, Owsley (2011) suggère que ce ralentissement des processus sensoriels serait exacerbé lorsque les demandes attentionnelles de la tâche sont plus importantes. Finnigan et collaborateurs (2011) ont d'ailleurs avancé que les personnes âgées seraient moins efficaces dans la suppression attentionnelle de stimuli non-pertinents, ce qui expliquerait l'augmentation de latence de la P1. Ainsi, les composantes visuelles précoces

seraient étroitement liées aux processus attentionnels, un lien qui sera abordé dans la prochaine section du présent ouvrage.

En ce qui concerne les changements relatifs à l'âge pour l'amplitude de la P1, la littérature paraît moins cohérente que pour la latence. Alors que certaines études rapportent une diminution de l'amplitude pour des personnes âgées saines en comparaison avec de jeunes adultes (Stothart, Tales, & Kazanina, 2013), d'autres ont montré des amplitudes équivalentes pour les deux groupes (Aine et al., 2006; De Sanctis et al., 2008; Finnigan et al., 2011), voire plus grandes pour les personnes âgées (Falkenstein et al., 2006; Yordanova et al., 2004). Une explication possible pour ces résultats divergents est le fait que les composantes précoces, comme la P1, sont sensibles aux variations paramétriques des stimuli comme la luminance, par exemple. Ces paramètres peuvent ainsi changer considérablement d'une étude à l'autre, ce qui peut expliquer les différences observées quant aux effets de l'âge sur l'amplitude de la P1 dans la littérature actuelle.

Alors que les effets de l'âge sur la P1 sont plus évidents lorsque les participants sont cognitivement plus engagés dans les tâches à accomplir, les différences liées au vieillissement sur la composante visuelle N1 seraient plus importantes lorsque des tâches de discrimination doivent être réalisées. En effet, la N1 constituerait un indice de discrimination, c'est-à-dire un processus nécessitant de différencier minimalement deux stimuli entre eux sur la base de caractéristiques précises (Vogel & Luck, 2000). En utilisant une tâche de détection visuelle, qui ne requiert aucune discrimination, aucune différence d'amplitude n'a été trouvée entre les participants âgés et jeunes pour la N1 (Ceponiene et al., 2008; Stothart et al., 2013). Cependant, une plus grande amplitude de la N1 associée au vieillissement a été montrée en

employant des tâches discriminatives sur divers stimuli, comme des damiers, des visages, des lettres ou des mots (Aine et al., 2006; De Sanctis et al., 2008; Finnigan et al., 2011; Gao et al., 2009; Yordanova et al., 2004). La N1 prenant son origine dans les régions occipito-temporales, frontales et pariétales (Di Russo et al., 2001; Luck, 2005; Vogel & Luck, 2000), ces résultats sont compatibles avec les études menées en IRMf ou en TEP, qui plaident en faveur d'une augmentation de l'activité de ces régions cérébrales lors du traitement de stimuli visuels chez les personnes âgées saines (Gold, Andersen, Jicha, & Smith, 2009; Grady et al., 1994; Madden et al., 2002). De plus, De Sanctis et al. (2008) proposent qu'une augmentation de l'amplitude de la N1 puisse être un indicateur, chez les personnes âgées qui la manifestent, d'une résistance au déclin cognitif. Ces résultats plaident donc également en faveur de différences dans les patrons d'activation cérébrale chez les personnes âgées saines, lesquelles contribuent à préserver leurs habiletés visuelles.

Contrairement à la P1, il n'y a actuellement aucun consensus concernant les effets de l'âge sur la latence de la N1 visuelle. Alors qu'une plus grande latence pour les participants âgés sains relativement aux participants jeunes a été observée dans certaines études (De Sanctis et al., 2008; Falkenstein et al., 2006), d'autres ne rapportent aucune différence relative à l'âge (Ceponiene et al., 2008; Finnigan et al., 2011; Gao et al., 2009; Stothart et al., 2013; Yordanova et al., 2004). Par ailleurs, Owsley (2011) stipule que le ralentissement observé dans les processus visuels touche autant la détection, la discrimination, la reconnaissance que l'identification de stimuli visuels. Ainsi, il est attendu que la latence de la N1, qui reflète un processus de discrimination, soit également ralentie chez les personnes âgées saines.

1.7.2 Effets du vieillissement sur l'influence des processus attentionnels dans le traitement visuel de bas niveau

Dans une revue de littérature, Tobimatsu et Celesia (2006) affirment que l'attention module tant l'activité de la P1 visuelle que de la N1 visuelle. Les régions visuelles de plus haut niveau, impliquées dans le contrôle attentionnel, fourniraient un feedback aux régions responsables du traitement visuel de plus bas niveau, lequel accentuerait la saillance d'un stimulus à l'endroit où il est attendu (Di Russo et al., 2001; Tobimatsu & Celesia, 2006). Ainsi, en plus de la diminution de l'activité occipitale et d'une augmentation d'activation des régions occipito-temporales, les études menées en électrophysiologie ont également montré des modifications du réseau fronto-pariétal, jouant un rôle dans le contrôle attentionnel, lors des stades précoces du traitement visuel chez les personnes âgées saines. En utilisant une tâche de discrimination visuelle de bas niveau, Plomp et collaborateurs (2012) ont montré que les personnes âgées montraient une diminution de l'activité occipitale ainsi qu'une augmentation de l'activité fronto-pariétale entre 150 et 200ms. Selon les auteurs, cette modification du patron d'activation reflétait des changements au niveau attentionnel, possiblement en lien avec une difficulté d'inhibition présente chez les participants âgés.

Au cours du VN, il a été montré que des modifications cérébrales sont associées aux processus attentionnels, se traduisant par une augmentation de l'activation des régions du réseau attentionnel fronto-pariétal. Plus spécifiquement, le *frontal eye field* (Paus, 1996) ainsi que le cortex pariétal supérieur se montrent plus activés chez les personnes âgées saines (Madden, 2007). Par ailleurs, il a été avancé que la diminution d'activation dans le cortex visuel lors d'une tâche de discrimination visuelle chez les âgés traduirait un processus de

réattribution des ressources attentionnelles (Peiffer et al., 2009). Les personnes âgées mettraient alors davantage d'emphase sur le contrôle attentionnel impliqué dans la régulation de la réponse afin de pallier à la diminution d'efficacité du cortex visuel (Grady, 2008). La modification du patron d'activation corticale rapportée par Plomp et collaborateurs (2012) n'était toutefois pas liée à une meilleure performance comportementale ou à une diminution de l'activité occipitale.

Ainsi, lors de l'étude des processus visuels dans le vieillissement, il importe de considérer également l'apport des processus attentionnels. Il est juste de s'attendre à ce que des modifications dans le réseau fronto-pariétal, impliqué dans les processus attentionnels, soient également observées au cours du VN lors de tâches de nature perceptive, comme la lecture de mots.

1.8 Les processus de reconnaissance visuelle des mots chez les jeunes adultes

La reconnaissance visuelle des mots sollicite un réseau distribué à travers le cerveau, principalement localisé dans l'hémisphère gauche. Les régions occipitales, occipito-temporales ainsi que le IPC joueraient des rôles actifs dans le processus de lecture (Fiez & Petersen, 1998). Bien que toutes ces régions soient sollicitées, elles s'activent de manière successive dans le temps. Les études en électrophysiologie, qui renseignent sur le déroulement temporel de l'activité cérébrale, ont montré que le premier patron d'activité à s'installer prend son origine dans les régions occipitales, à environ 100 ms suivant la présentation visuelle d'un mot (Dhond, Witzel, Dale, & Halgren, 2007; Tarkiainen, Cornelissen, & Salmelin, 2002; Tarkiainen, Helenius, Hansen, Cornelissen, & Salmelin, 1999). Ce patron serait non-

spécifique aux mots, c'est-à-dire qu'il serait aussi observé lorsque d'autres types de stimuli visuels sont traités (Tarkiainen et al., 2002; Tarkiainen et al., 1999).

Entre 150 et 180 ms après la présentation visuelle du mot, un deuxième patron majeur d'activation cérébrale est localisé principalement dans les régions occipito-temporales inférieures de l'hémisphère gauche (Salmelin, Service, Kiesila, Uutela, & Salonen, 1996; Tarkiainen et al., 2002; Tarkiainen et al., 1999). Ceci constituerait la modulation la plus précoce de l'information lexico-sémantique (Chen et al., 2013). Certains auteurs affirment même que l'essentiel des processus de récupération lexicale et sémantique se déroulerait dans les premiers 200 ms suite à la présentation d'un mot (Hauk et al., 2012). Le gyrus fusiforme a notamment été identifié comme une région jouant un rôle critique dans la reconnaissance des mots (Cohen et al., 2002; Cohen et al., 2003; Nobre, Allison, & McCarthy, 1994). Plus spécifiquement, le VWFA ferait le pont entre un stimulus alphabétique et sa représentation abstraite en graphème (Cohen et al., 2003). Principalement latéralisée dans l'hémisphère gauche lors du traitement de mots ou de pseudo-mots, l'activation de cette région spécifique serait davantage bilatéralisée lorsque des assemblages de lettres aléatoires (*letterstrings*) ou des symboles sans signification (*false-font strings*) doivent être traités (Tagamets, Novick, Chalmers, & Friedman, 2000). Par ailleurs, selon certains auteurs, la latéralisation de l'activité du VWFA dans l'hémisphère gauche lors de la lecture de mots s'expliquerait en partie par une diminution de l'activation de la région homologue de l'hémisphère droit (Seghier & Price, 2011; Vigneau, Jobard, Mazoyer, & Tzourio-Mazoyer, 2005). L'inhibition de cette dernière serait d'ailleurs principalement régie par les régions du réseau sémantique, latéralisée dans l'hémisphère gauche (Vigneau et al., 2005). Au plan fonctionnel, le VWFA agirait comme une interface entre les fonctions visuelles de bas niveau et les habiletés linguistiques de plus haut

niveau, en se définissant comme une porte d'accès rapide à ces processus cognitifs plus élaborés (Tarkiainen et al., 1999; Vigneau et al., 2005). Certains auteurs défendent toutefois que la portion du gyrus fusiforme décrite comme représentant le VWFA ne serait pas impliquée exclusivement dans le processus de lecture, et pourrait également être sollicitée lorsque d'autres types de stimuli visuels doivent être traités (Devlin, Jamison, Gonnerman, & Matthews, 2006; Price & Devlin, 2011).

Une approche théorique, proposée d'abord par McClelland & Rumelhart (1981) et reprise tout récemment par Devlin et collaborateurs (2006) ainsi que Carreiras et collaborateurs (2014), spécifie en effet que la reconnaissance visuelle des mots est le fruit de l'interaction de plusieurs processus, de complexité variable, selon un principe de *bottom-up* mais également de *top-down*. D'un point de vue fonctionnel, des régions associatives, impliquées dans des processus de plus haut niveau, sont activées en même temps que des régions impliquées dans des processus visuels de plus bas niveau. Plusieurs études en MEG, qui permet l'étude du décours temporel des activations cérébrales, ont d'ailleurs appuyé ce modèle d'interaction. Les régions préfrontales inférieures montraient notamment des activations de manière très précoce pendant l'exécution de différentes tâches nécessitant de la lecture, comme des épreuves de lecture passive ou de jugement sémantique de mots. Le rôle fonctionnel associé à cette activation serait de fournir de la rétroaction aux régions de plus bas niveau, permettant à ces dernières de traiter les mots de manière plus spécifique, notamment sur le plan orthographique (Carreiras et al., 2014; Cornelissen et al., 2009; Pammer et al., 2004; Wheat, Cornelissen, Frost, & Hansen, 2010; Woodhead et al., 2014). Ainsi, le traitement sémantique est en interaction avec le traitement perceptuel des mots présentés, tel

que proposé par l'approche théorique interactive de la reconnaissance visuelle des mots (Carreiras et al., 2014; Devlin et al., 2006; McClelland & Rumelhart, 1981).

Bien que ces processus soient bien définis chez les jeunes adultes, la littérature n'est pas très abondante en ce qui a trait aux modifications que peuvent subir ces processus de reconnaissance visuelle des mots au cours du VN.

1.9 La reconnaissance visuelle de mots dans le vieillissement normal

À ce jour, peu d'études se sont intéressées aux processus de reconnaissance visuelle des mots dans le VN, et celles qui ont été réalisées ont principalement été menées en IRMf ou en TEP, en utilisant des tâches de décision lexicale. Une recherche menée par Madden et al. (1996) a d'ailleurs été une étude pionnière dans le domaine. Ces auteurs ont comparé l'activation cérébrale, telle que mesurée par le débit sanguin régional, entre les personnes âgées et les jeunes adultes lors d'une tâche de décision lexicale sur des mots et des pseudo-mots. Les résultats issus de cette étude, une des premières études évaluant la reconnaissance visuelle des mots dans le VN, allaient dans le sens des conclusions tirées des études antérieures, portant sur la perception visuelle de manière générale (Grady et al., 1994). En effet, en comparaison avec l'activité cérébrale enregistrée lors de la lecture passive des stimuli, les jeunes adultes montraient une plus grande activation dans le cortex visuel extrastrié gauche (BA18) que les personnes âgées. Cependant, certains résultats paraissaient étonnants dans cette étude, notamment l'absence de différence d'activation cérébrale entre la condition de lecture passive de mots et une condition de perception visuelle simple d'une forme géométrique chez les personnes âgées saines.

Madden et collaborateurs (2002) ont donc refait une nouvelle étude en TEP mais, cette fois-ci, en comparant l'activation cérébrale enregistrée lors d'une épreuve de décision lexicale à celle obtenue lors d'une tâche de détection et discrimination visuelle sur un ensemble de lettres (répondre si une lettre précise est présente parmi un ensemble de lettres). De manière consistante avec les résultats issus de leur étude précédente, les auteurs ont montré que les jeunes adultes activaient davantage les régions visuelles striées (BA17). En contrepartie, les personnes âgées recrutaient la région occipito-temporale gauche (BA37) dans une plus grande mesure. À l'instar de leur étude précédente, aucune différence de groupe n'était observée dans les régions préfrontales inférieures. Les auteurs concluaient ainsi que les personnes âgées recrutaient des régions de plus haut niveau au sein même du réseau visuel afin de pallier la diminution d'efficacité du cortex visuel. Ces résultats ont également été corroborés par Gold et collaborateurs (2009), qui se sont intéressés aux différences reliées à l'âge dans la reconnaissance de mots dans un contexte de décision lexicale, avec ou sans amorçage sémantique au préalable. Ainsi, dans cette étude il était attendu que l'amorçage sémantique préalable favoriserait la performance dans la tâche de décision lexicale. De façon cohérente avec les autres études, le cortex extrastrié (BA18/BA19) était davantage activé chez les jeunes adultes que les personnes âgées saines, alors que ces dernières recrutaient davantage le gyrus temporal inférieur (BA21/37), particulièrement lors de la condition sans amorçage qui nécessite un plus grand apport des ressources sémantiques (Binder et al., 2009; Gold et al., 2009). Les personnes âgées s'appuieraient ainsi moins sur les ressources orthographiques, sous-tendues par le cortex visuel extrastrié, et davantage sur les processus linguistiques. Ceci témoigne donc d'un apport plus important des autres fonctions cognitives, comme les

capacités lexico-sémantiques, dans le processus de reconnaissance visuelle chez les personnes âgées saines.

Bien que les résultats de ces études portant sur la reconnaissance des mots soient cohérents, de manière générale, avec ceux issus des études en IRMf ou en TEP portant sur la perception visuelle (Buckner et al., 2000; Grady et al., 1994; Peiffer et al., 2009), ils contrastent avec les études réalisées en MEG dans ce domaine. En effet, les études employant cette méthodologie n'obtenaient aucune différence d'activation entre les personnes âgées saines et les jeunes adultes dans les régions occipitales dans des tâches de perception visuelle (Aine et al., 2006; Nakamura et al., 2001).

À notre connaissance, les processus de reconnaissance visuelle de mots ainsi que le déroulement temporel des mécanismes d'interaction avec les processus sémantiques n'ont jamais été étudiés auprès d'une population âgée de plus de 65 ans en employant la MEG. Tel que mentionné précédemment dans le présent ouvrage, Kemmotsu et al. (2012) ont récemment publié une étude portant le jugement sémantique de mots présentés visuellement. En plus des analyses portant sur la fenêtre temporelle correspondant à la N400, ils se sont aussi sommairement penchés sur les processus précoces de la reconnaissance visuelle des mots. En l'absence de différence d'activation entre les deux groupes, les auteurs ont conclu que le vieillissement n'avait aucune conséquence sur les processus visuels précoces de reconnaissance de mots, sous-tendus à la fois par les régions occipitales et fusiformes. Mentionnons toutefois que les auteurs semblent avoir limité leurs analyses statistiques à ces régions, sans considération des autres régions cérébrales qui fournissent, rappelons-le, de la

rétroaction aux zones visuelles. Les processus de reconnaissance visuelle des mots chez les personnes âgées demeurent donc à ce jour méconnus.

Cette problématique représente donc l'objet du deuxième volet de la présente thèse. L'objectif était de déterminer si des modifications cérébrales sous-tendaient le traitement visuel des mots dans le VN et si oui, de les documenter. Nous nous sommes attardés aux stades précoces de reconnaissance visuelle, soit l'activité cérébrale des 200 premières millisecondes suite à la présentation visuelle du stimulus, tel qu'enregistrée à l'aide de la MEG. Sur la base de la littérature actuelle, nous avons émis l'hypothèse que la première réponse corticale (à environ 100ms) suite à la présentation du mot serait retardée chez les personnes âgées. Parallèlement, l'activation des régions occipitales visuelles serait également diminuée dans le groupe de participants âgés sains vs le groupe de jeunes adultes. L'activité corticale, enregistrée environ 170 ms après la présentation du mot, serait également retardée. Cependant, dans cette fenêtre temporelle, une plus grande activation serait observée pour les participants âgés, en comparaison avec les jeunes adultes, dans la région occipito-temporale. Nous avons également prédit que les participants âgés recruteraient aussi d'autres régions corticales, principalement les régions du réseau sémantique, dans une plus grande mesure. Les résultats de cette étude sont présentés dans le deuxième article, intégré dans la présente thèse.

En résumé, la présente thèse est composée de deux articles, qui seront présentés dans les sections subséquentes. L'objectif du premier article est d'investiguer les bases neuronales du traitement sémantique dans le VN, en se concentrant spécifiquement sur la N400, en utilisant une épreuve de jugement sémantique sur des mots concrets et abstraits. L'objectif du deuxième article est de caractériser les modifications associées à l'âge des substrats neuronaux

impliqués dans le processus de reconnaissance visuelle de mots dans le VN, et de mieux comprendre l'interaction entre les processus perceptuels et sémantiques chez les personnes âgées, en étudiant l'activité cérébrale des 200 premières millisecondes suite à la présentation visuelle d'un mot. Dans leur ensemble, ces deux articles permettront de mieux comprendre les modifications cérébrales ainsi que le décours temporel du signal cérébral qui sont associées au traitement sémantique et perceptif des mots dans le VN, et d'investiguer les relations ainsi que les modulations entre les processus sémantiques et perceptifs chez les personnes âgées saines.

CHAPITRE II : ARTICLE 1

2.1 Apport des co-auteurs

Jacinthe Lacombe a fait la revue de la littérature et a élaboré les objectifs et hypothèses de recherche, a participé au développement de la tâche expérimentale, a recruté les participants, a administré le protocole expérimental à la majorité des participants et a procédé à l'évaluation neuropsychologique d'une partie des participants âgés, a fait les pré-analyses des résultats de tous les participants, a contribué aux analyses statistiques, a interprété les données et a écrit l'article scientifique.

Pierre Jolicoeur a été impliqué, en tant que co-directeur de recherche, dans chacune des étapes énumérées ci-haut.

Stephan Grimault a participé à l'élaboration de la tâche expérimentale, a mené les analyses statistiques et a contribué à l'interprétation des résultats.

Jessica Pineault a contribué au recrutement des participants, a administré le protocole et a procédé à l'évaluation neuropsychologique de quelques participants âgés.

Sven Joubert a été impliqué, en tant que directeur de recherche, dans chacune des étapes énumérées ci-haut.

**Neural changes associated with semantic processing in healthy
aging despite intact behavioral performance**

Jacinthe Lacombe, Pierre Jolicoeur, Stephan Grimault, Jessica Pineault et Sven Joubert

Manuscrit soumis à Brain and Language

Abstract

Semantic memory recruits an extensive neural network including the left inferior prefrontal cortex (IPC) and the left temporoparietal region, which are involved in semantic control processes, as well as the anterior temporal lobe region (ATL) which is considered to be involved in processing semantic information at a central level. However, little is known about the underlying neuronal integrity of the semantic network in normal aging. Young and older healthy adults carried out a semantic judgment task while their cortical activity was recorded using magnetoencephalography (MEG). Despite equivalent behavioral performance, young adults activated the left IPC to a greater extent than older adults, while the latter group recruited the temporoparietal region bilaterally and the left ATL to a greater extent than younger adults. Results indicate that significant neuronal changes occur in normal aging, mainly in regions underlying semantic control processes, despite an apparent stability in performance at the behavioral level.

Keywords: semantic memory; language; normal aging; MEG; elderly; semantic executive processes; neural reorganization

1. Introduction

Several cognitive abilities decline over the course of normal aging, including episodic memory, working memory, and executive functions (Park, et al., 2002). Declining abilities in episodic memory and working memory in older adults have been associated with bilateral recruitment of inferior prefrontal cortex in older adults, while young adults tended to activate the same region but only in one hemisphere, a phenomenon described as *hemispheric asymmetry reduction in older adults* (HAROLD) (Cabeza, 2002; Rajah & D'Esposito, 2005). Semantic memory, in contrast, which represents general knowledge about the world, remains relatively stable or even improves in normal aging (Burke & Mackay, 1997; Luo & Craik, 2008; Park, et al., 2002; Verhaeghen, 2003). In contrast, it is affected early in age-related pathological conditions such as Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia (Brambati, Peters, Belleville, & Joubert, 2012; Gainotti, Quaranta, Vita, & Marra, 2014; Joubert, et al., 2010; Joubert, et al., 2008; Seidenberg, et al., 2009). Despite this behavioral evidence indicating preserved semantic abilities in healthy aging, little is known about the integrity of the neural network underlying semantic processing in healthy aging. More specifically, it is not clearly understood whether older individuals show similar or distinct patterns of brain activation relative to younger adults while they perform a semantic task.

Semantic processing recruits a widespread network of brain regions, which is mainly left-lateralized for verbal material (Binder, Desai, Graves, & Conant, 2009; Binney, Embleton, Jefferies, Parker, & Ralph, 2010). Typically, this semantic network includes key regions such as the anterior temporal lobe (ATL) region, which is considered to represent a candidate site for the storage of conceptual representations, and

for processing concepts at an amodal and abstract level (Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). The left inferior prefrontal cortex (IPC) and left temporoparietal region, in contrast, appear to be involved in strategic search and control processes required for semantic processing (Binder, et al., 2009; Jefferies, 2013; Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Whitney, Kirk, O'Sullivan, Lambon Ralph, & Jefferies, 2011). Semantic control processes modulate relevant information to provide a task-appropriate response regardless of task modalities (Jefferies & Lambon Ralph, 2006). However, these regions of the semantic network are recruited differently depending of the type of stimuli that are processed. For instance, differences of activation in ATL and IPC have been reported between concrete and abstract words in neuroimaging studies, using functional magnetic resonance imaging or positron emission topography (Hoffman, Binney, & Lambon Ralph, 2014; Sabsevitz, Medler, Seidenberg, & Binder, 2005; Wang, Conder, Blitzer, & Shinkareva, 2010). Studies on clinical patients, with lesions in regions of the semantic network also showed differences in performance during semantic processing of abstract and concrete words (Loiselle, et al., 2012). The use of concrete and abstract words is thus of interest to explore age-related changes in semantic processing.

In healthy aging, even though the store of knowledge remains intact, rapid access to conceptual knowledge and the executive components related to the manipulation and retrieval of this knowledge may become less efficient. For instance, diminished semantic control processes may impact language production in tasks requiring lexical semantic retrieval (Wierenga, et al., 2008), such as evidenced by the commonly-encountered tip-of-the-tongue (TOT) phenomenon in older individuals. During picture naming tasks, it has been shown that in order to compensate for effortful retrieval and to maintain a high

level of performance, older adults recruit inferior prefrontal regions to a greater extent than younger adults (Galdo-Alvarez, Lindin, & Diaz, 2009; Nielson, et al., 2006; Wierenga, et al., 2008). This indicates that neural changes underlying semantic control processes in tasks exerting demands upon these processes may be taking place despite intact behavioral performance in older adults.

It is of interest whether similar age-related brain changes can be observed during receptive language tasks tapping comprehension such as semantic judgment tasks, which do not exert as much demands on effortful semantic retrieval processes required in naming and other language production tasks. Studies investigating the neural bases of semantic processing in normal aging using receptive tasks (Berlingeri, et al., 2010; Grossman, et al., 2002; Peelle, Troiani, Wingfield, & Grossman, 2010; Tyler, et al., 2010) have reported mainly a pattern of prefrontal hypoactivation in healthy older adults relative to younger adults. This pattern of prefrontal hypoactivation differed from the one observed in studies investigating age-related changes in language production, which revealed mainly a pattern of prefrontal hyperactivation. The former studies, however, focused mainly on syntactic processing of sentence comprehension, which recruits a number of high-order cognitive processes, including complex syntactic comprehension and working memory, which are also known to decline with age (Burke & Shafto, 2008; Wingfield & Grossman, 2006). Nonetheless, two studies which have used single-word semantic judgment tasks reported similar results. In a functional MRI study (fMRI), Stebbins et al. (2002) found less activation in left prefrontal cortex in older adults relative to younger adults while they carried out a single-word semantic judgment task. The authors, however, focused exclusively on this region of interest, and therefore it is not

known if patterns of cortical changes emerged in other brain areas during semantic processing. Using magnetoencephalography (MEG), Kemmotsu et al. (2012) compared young to middle-aged adults (mean age of 50 years-old) during single-word semantic judgment task, and reported that middle-aged adults recruited the inferior prefrontal region to a lesser extent than young adults. In summary, even when the impact of working memory load and syntactic demands was reduced by presenting single-words, patterns of prefrontal hypoactivation were still observed in older adults during semantic judgment, even though behavioral performance was equivalent across groups. This pattern of prefrontal hypoactivation during semantic receptive tasks, which contrasts with the patterns of prefrontal hyperactivation found in studies using semantic expressive tasks, may be due to changes in the executive strategies used by older adults. To our knowledge, however, this type of semantic judgment task has never been carried out in older adults (>65 years) using MEG, which is important considering that significant changes in MEG signal have been reported to occur after the age of 60 (Gomez, Perez-Macias, Poza, Fernandez, & Hornero, 2013). Moreover, the pattern of prefrontal hypoactivation may also vary depending of the type of stimuli being processed. For instance, semantic judgment tasks on concrete and abstract words, which tap semantic control processes to different extents (Hoffman et al., 2014), may be associated with age-related differences in prefrontal activations. Considering the paucity of studies in this field, further studies are needed to explore whether age-related changes occur in regions of the semantic network during semantic processing.

The aim of this study was thus to compare the patterns of cortical activity, using MEG, in younger and older adults while they performed a semantic judgment task in

which they had to determine whether a list of single words were concrete or abstract. MEG is a technique with excellent temporal resolution and good spatial resolution and, in contrast with fMRI, provides a better signal of neural activity in the anterior temporal lobe region, a key region of the semantic network (Noppeney & Price, 2004; Patterson, et al., 2007; Visser, Jefferies, & Lambon Ralph, 2010). It offers a direct measure of cortical activity, as opposed to fMRI, which provides an indirect measure of cerebral activation inferred from the hemodynamic (blood oxygen level dependent, BOLD) response (Marinkovic, 2004). MEG also offers the possibility to explore a precise cognitive process by focusing on a specific temporal window, in contrast with the brain activity recorded by fMRI which represents a summation of several successive activations related to different cognitive processes (Vartiainen, Liljestrom, Koskinen, Renvall, & Salmelin, 2011). Our hypothesis was that differences in cortical activation would be observed between young and older adults in brain regions associated with semantic control processes, including the IPC and the temporoparietal region, but not in the ATL, which has a role in processing conceptual representations at a central level, even though we expected behavioral performance to be similar across age groups.

2. Material and Methods

2.1 Subjects

Eleven healthy older adults aged between 60 and 85 years old ($M = 71.7$, $s.d. = 7.1$) and thirteen healthy young adults aged between 18 and 30 years of age ($M = 23.5$, $s.d. = 2.3$) participated in this study. The groups did not differ significantly in terms of number of years of education (older adults: $M = 14.6$, $s.d. = 3.6$; young adults: $M = 16.1$, $s.d. = 1.9$, $t_{(14.787)} = 1.194$, $p = 0.251$). All participants were volunteers, right-handed,

French native speakers, and were recruited from the local community. Exclusion criteria included neurological or psychiatric conditions, a history of alcohol or drug abuse, or a general anesthesia in the past 6 months. In order to exclude the presence of cognitive impairment in healthy older adults, older participants completed cognitive screening to ensure they had a normal level of cognitive functioning. The mean score at the MMSE (Mini Mental State Examination, Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) was 29.7 (s.d.=0.7). In addition, older participants carried out the RL/RI16 test, a test of verbal learning (RL/RI16, Van der Linden, et al., 2004). A participant was excluded if his/her performance at this test was less than 1.5 standard deviation below that of an age-and-education-matched normative group. All participants gave signed informed consent to participate in the study, which had been vetted by the appropriate institutional research ethics committee. Before carrying out the MEG study, participants were screened for MEG artefacts, which included for instance dental work, metal implants or abnormal magnetization of the brain resulting from a previous MRI. In addition to the participants described above, three younger participants and five older participants also participated in this study but were excluded from the study because of large movements of the head during the recording that compromised the accuracy of source localizations or because of excessive loss of trials due to eye blinks during MEG acquisition.

2.2 Materials and Procedure

2.2.1 MEG semantic judgment task

The semantic judgment task consisted of deciding whether each of 460 French words, presented one by one, was abstract or concrete. Half of the words (230) were abstract (A) and the other half were concrete (C). Words were selected from the Omnilex

Database (www.omnilex.uottawa.ca). Abstract and concrete words were balanced in terms of number of letters (between 5 and 7 letters; A: $M = 6.32$, $s.d. = 0.77$; C: $M = 6.30$, $s.d. = 0.73$, $p = .803$), as well as in terms of written (A: $M = 19.63$, $s.d. = 22.82$; C: $M = 19.57$, $s.d. = 13.10$, $p = .969$) and spoken (A: $M = 13.08$, $s.d. = 21.58$; C: $M = 13.34$, $s.d. = 15.09$, $p = .881$) word frequencies. As expected, the two word categories differed significantly in terms of imageability ($t_{(456)} = 82.8$, $p < .001$), the imageability score being greater for concrete than for abstract words (A: $M = 2.6$, $s.d. = 0.4$; C: $M = 5.5$, $s.d. = 0.3$). Abstract and concrete words were then split using a median split on the imageability score of each category of words. The abstract words were thus separated in two categories: abstract words (abstract/low imageability and abstract/high imageability) and concrete words (concrete/low imageability and concrete/high imageability). In terms of imageability ratings, the abstract/low imageability words has the lowest imageability scores ($M = 2.4$, $s.d. = 0.5$), followed by abstract/high imageability words ($M = 2.9$, $s.d. = 0.1$), concrete/low imageability words ($M = 5.3$, $s.d. = 0.2$), and finally followed by concrete/high imageability words ($M = 5.8$, $s.d. = 0.2$). This procedure was established in order to investigate if a linear effect of imageability on brain activation might be observed. There were no statistical differences between the four word classes, either in terms of written or spoken word frequency.

Words were presented one by one on a computer screen, and each participant had to judge if the word presented was concrete or abstract. A short description of what was meant by abstract and concrete words was provided, as well as a 32-word practice block, before the beginning of the experimental task. Each trial began with a white circle, indicating to the participant that he/she could blink eyes. Once the participant was ready,

he/she was instructed to push simultaneously the button under each thumb. This procedure was established to avoid false starts. Once the trial was launched, a white fixation cross appeared for $600 \text{ ms} \pm 100 \text{ ms}$, in the center of the screen. The word then appeared for 500 ms, before returning to the white cross. The subject then had to decide whether the word referred to a concrete or an abstract concept. He/she responded by pushing the button under the index of the left or right hand, and the side of response for concrete and abstract words was counterbalanced across subjects. The fixation cross stayed on the screen until the participant responded. The participant had 2500 ms to answer. Once a response was recorded, a colored circle appeared and provided feedback to the subject. A green circle indicated a correct answer, whereas a red circle appeared when an incorrect response or no response was recorded. When the 2500 ms-delay was over, the white circle appeared, indicating to the subject that he/she could once again blink eyes. Once the participant was ready, he/she simultaneously pushed the button under each thumb and the next trial began. Experimental trials were divided into 10 blocks of 46 words each (half abstract, half concrete). Order of presentation was pseudorandomized.

Stimuli were presented using E-Prime software and were projected on a rear-projection screen, placed about 69 cm from the participant's eyes. Words were presented in Times New Roman font. Stimuli subtended a horizontal visual angle of about 4.2° (width) and a vertical visual angle of about 0.6° (height) at the center of the field of view.

Functional neural activity of the participants carrying out the semantic judgment task was recorded continuously using a whole-head CTF-VSM 275 sensors MEG system. For six participants in the older group, plastic lenses were installed in front of their eyes

to ensure optimal visual acuity of the stimuli during the experimental task and to avoid magnetic perturbations (from personal glasses with metal parts). Bipolar electrooculogram (EOG) (electrodes placed at the left and right canthi for horizontal EOG and above and below the left eye for vertical EOG) as well as unipolar electroencephalogram ECG were also recorded. Head shape and fiducial points (nasion, left and right pre-auricular points) were digitized using a Polhemus Fastrak (Polhemus Inc., Colchester, VT, USA). Pictures of the positions of the coils for each subject were also taken to allow the co-registration process. A cervical collar was used to limit head movement and help subjects relax in the apparatus without neck pain. The sampling rate was 1200 Hz. Two optical response boxes, one in each hand, were used to record participants' responses during the semantic judgment task.

2.2.2 Structural MR Image acquisition

Following MEG recording, each subject underwent a high-resolution anatomical MRI scan obtained with a 3T Siemens Trio MRI (Siemens, Erlangen, Germany) at the Unité de neuroimagerie fonctionnelle (UNF, Montréal, Canada) (http://www.unf-montreal.ca/siteweb/Home_en.html). These images were acquired using an optimized MPRAGE protocol (TR = 2.3 s, TE = 2.94 ms, TI = 900 ms, flip angle = 9°, FOV = 256×240, voxel 1mm×1mm×1.2mm) using an 8-channel coil. Images were acquired in the horizontal plane.

2.3 Data Analysis

2.3.1 Behavioral Data

Correct responses were averaged for each participant, for each of the four categories of words. The absence of response was recorded as an incorrect response. A repeated-measure ANOVA (group x type of words) was carried out.

2.3.2 MEG Data

Third-order gradient noise reduction and low-pass-filter at 40 Hz were used on data (computed with CTF-VSM software). Blinks and eye movements were identified by visual inspection of the horizontal EOG and vertical EOG signals, and trials containing them were excluded from the analyses. Trials with an incorrect response or excessive head movement (exceeding 10 mm from baseline recording) or other external magnetic artefact were also removed. Approximately 23% of the trials had been removed due to blinks and eye movements, head movement or external artefacts in both groups. The MEG recording was segmented from - 200 ms to + 1000 ms relative to stimulus onset with the 200 ms pre-stimulus period used as a baseline period. Event-related magnetic field maps were computed by averaging signals recorded from artefact-free correct trials. We thus obtained four event-related magnetic field maps (one for each of the four categories of stimuli, i.e. abstract/low imageability; abstract/high imageability; concrete/low imageability; concrete/high imageability) for each participant. A visual inspection of the averaged event-related magnetic field temporal curves allowed the selection of a temporal window specific from 330 ms to 430 ms for younger adults, and from 410 to 510 ms for older adults to isolate a component, the N400, associated with semantic processing of meaningful semantic stimuli (Federmeier & Kutas, 2005; Marinkovic, 2004). These curves are shown in figure 1. Previous studies in ERP have

shown that the peak latency of this component is generally delayed in normal aging (Federmeier & Kutas, 2005; Giaquinto, Ranghi, & Butler, 2007).

INSERT FIGURE 1 HERE

The event-related fields were used to perform source localization, with the maximum entropy on the mean method (MEM : Amblard, Lapalme, & Lina, 2004; Grova, et al., 2006). This method is a cortically-constrained distributed source-localization approach. The cortical surface (we used the white/gray matter boundary in a 3D surface) was segmented from each anatomical MRI scan using BrainVisa software (http://brainvisa.info/index_f.html). We used a standard co-registration process: like all CTF-VSM MEG systems, three coils that emit signals at three different locations (nasion, left and right pre-ocular) were recorded by the MEG sensors. The positions of the coils relative to the MEG sensors were then calculated. On the processed MRI (3D reconstruction of the subject's head), we manually indicated the position of the three coils with the aid of the pictures taken during the experimental session. The position of the subject's head and the MEG sensors were then co-registered by superimposing the MEG data and MRI image, by repositioning the coil locations from one image to the other. Approximately 4000 sources, orthogonal to the local surface, were distributed over the cortex of each hemisphere of each participant, and these sources were used in distributed source localization analyses, for each participant.

Cortically-constrained source images were computed for each time sample, in each condition. These images were averaged over time, during the selected time window, to estimate source activity for each of the four conditions (abstract/low imageability; abstract/high imageability; concrete/low imageability; concrete/high imageability) and

each participant. Each cortical-surface average localization map was interpolated in the volume MRI image for each participant and the resulting image was smoothed using a Gaussian filter with an 8-mm FWHM (full width at half maximum). All the images were finally normalized using SPM2 to a common template in MNI-Talairach space (ICBM 152, Montreal Neurological Institute).

We performed analyses using a General Linear Model (AFNI ; Cox, 1996) analysis of the normalized source-localization maps. For statistical analysis on group, we used random field theory (RFT; Worsley, et al., 2002) to determine our statistical thresholds corrected for multiple comparisons. According to RFT, a cluster of voxels with a volume of at least 68 mm^3 and a $t = 3.87$ was significant at $p < .001$, corrected for multiple comparisons. In order to investigate the interactive effect age x concreteness, three regions of interest, the left IPC, the temporoparietal region and the left ATL, all part of the semantic network, were selected. Abstract words (abstract/high imageability and abstract/low imageability) were combined together, as well as concrete words (concrete/low imageability and concrete/high imageability). A statistical threshold of $p < .01$ non-corrected was used.

3. Results

3.1 Semantic judgment task

Semantic performance, such as determined by mean accuracy, was strictly equivalent for younger and older adults for all types of words. Results are shown in table 1.

INSERT TABLE I HERE

No principal effect on group was found ($p = .948$). A principal effect of the type of words was observed ($F_{(2,059)} = 13.523$, $p < .001$). Concrete/high imageability words were processed more accurately than the other three types of words (concrete/low

imageability; abstract/high imageability and abstract/low imageability). No interactive effect of age x concreteness was found ($p = .856$). In sum, older and younger adults' performance was strictly equivalent on the semantic judgment task.

3.2 MEG results

Direct contrasts between the two groups were carried out. Differences in terms of cortical activation between the groups of young and older adults related to the semantic decision task were found in several regions of the semantic network, even though both groups showed identical performance at the task, such as expressed by the accuracy rates of both groups. Localization images emphasizing differences across younger and older adults are illustrated in Figure 2, while specific regions are listed in Table 2. The Talairach coordinates and Brodmann areas were provided by AFNI software (Cox, 1996), and have been validated with the Talairach Client software (Lancaster, et al., 2000).

INSERT TABLE II HERE

The temporoparietal region was found to be more activated in older adults relative to young adults. Indeed, the largest cluster of voxels with group difference was found in the right posterior middle temporal gyrus, extending into the inferior parietal lobule and the angular gyrus. An independent cluster in the left posterior middle temporal gyrus was also found to be more activated in the group of older adults. In addition, a locus in the left middle temporal lobe, located in the anterior temporal lobe (ATL), was found to be more activated in the group of older adults. In contrast, a significant locus of activation was found to be more activated in the left IPC, including Brodmann area 47, for younger than older adults. In addition, group differences in activation were also observed in additional brain regions including the fusiform gyrus and the occipital lobes, which were more

activated by older adults mostly in the right hemisphere, while the right cingulate gyrus was more activated by younger adults.

INSERT FIGURE 2 HERE

In terms of abstract vs. concrete words, no statistically significant differences in source localization between the different types of words were found. However, an interaction effect age x concreteness was found in the left inferior prefrontal region. As shown in figure 3, a small locus in the left IPC (BA47) was found to be more activated in older adults for abstract words than for concrete words, whereas the younger adults had similar activations in this region for both categories of words. Note that the locus of difference of activation between abstract and concrete words is anterior to the one found in the group comparison. No difference of activation was found in either the temporoparietal region or the left ALT.

INSERT FIGURE 3 HERE

Overall, younger adults recruited the IPC to a greater extent than older adults while they performed a semantic judgment task, whereas older adults recruited the bilateral temporoparietal region and the left ATL significantly more than younger adults. However, older adults recruited a specific sub-region of the IPC to a greater extent when abstract words were examined specifically. Finally, the pattern of cortical activation associated with semantic processing in the group of healthy older adults was found to be overall more widespread than in the younger group, recruiting for instance posterior regions of the right-hemisphere to a greater extent.

4. Discussion

The main goal of this study was to investigate the neural bases of semantic processing in healthy aging. In terms of cognitive performance, younger and older adults performed

equally well on the single-word semantic judgment task. Our results are in line with previous findings showing that verbal knowledge, which represents an intrinsic aspect of semantic memory, remains intact in normal aging, in contrast to other memory systems such as episodic and working memory, which decline with age (Park, et al., 2002; Verhaeghen, 2003). However, even though percentage of correct responses was equivalent for both groups, the pattern of brain activity that emerged from the semantic task differed between younger and older participants. Consistent with our hypothesis, significant age-related changes were found within several key regions of the semantic network: the left IPC, the temporoparietal region bilaterally and, more surprisingly, the left ATL (Binder, et al., 2009; Jefferies, 2013; Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Patterson, et al., 2007; Whitney, et al., 2011). The left IPC was more activated in younger participants, while the temporoparietal cortices and the left ATL were more activated in older participants during semantic processing. It is noteworthy to mention that the peak of the locus of difference of activation in the left posterior middle temporal gyrus found in our study is posterior to the one reported in previous semantic studies in young adults (Noonan, Jefferies, Visser, & Lambon Ralph, 2013). In addition, patterns of cortical activation in older subjects were more widely distributed across both hemispheres than in younger subjects. Therefore, these results indicate that while semantic processing remains intact during the course of aging, its neurofunctional organization undergoes specific changes.

According to current models of semantic memory (Patterson et al., 2007; Jefferies, 2013), the ATL region represents the primary site of conceptual knowledge, where concepts are assumed to be processed at an abstract and amodal level. The left IPC

and the temporoparietal region, in turn, are thought to be involved in the executive aspects of semantic processing, such as the selection, retrieval, and manipulation of semantic information (Jefferies, 2013; Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Whitney, et al., 2011). This posterior region includes the posterior middle/superior temporal gyrus as well as the inferior parietal lobe (Jefferies, 2013). Although both the IPC and the temporoparietal cortex play a role in selection of context-appropriate and task-oriented semantic knowledge (including the inhibition of inappropriate semantic candidates or distracters), it is not clear at this time whether these two regions play distinct roles within the semantic control system or whether they act synergistically as part of a connected network of regions (Jefferies, 2013). It has been recently proposed that the IPC may be involved in semantic control processing regardless of the receptive/expressive aspects of the task while the posterior temporal middle temporal gyrus may be engaged only when comprehensive tasks are performed (Noonan et al., 2013). In the current study, age-related changes were found in both of these cortical areas. More specifically, the left IPC was less activated in older than in younger adults, while the reverse pattern was found in the temporoparietal cortex during a receptive semantic task.

The finding in this study of reduced prefrontal activation in older adults differs from some previous studies which have reported increased activation in this region during a naming task (Galdo-Alvarez, et al., 2009; Nielson, et al., 2006; Wierenga, et al., 2008). According to these authors, increased frontal activation in older adults reflected greater demands on the semantic control system required to maintain a high-level of performance during picture naming, which requires effortful lexical retrieval processes. Since picture naming (language production) is inherently different from semantic

judgment (language comprehension), such differences in the nature of the tasks may account for the dissimilar patterns of prefrontal activation reported. For instance, production tasks require self-directed retrieval of semantic knowledge, which are underpinned by inferior prefrontal regions (Noonan et al., 2013), and may involve more controlled semantic retrieval processes than comprehension tasks. Because this cognitive process becomes less efficient in normal aging, seniors have to activate the IPC to a greater extent to maintain a performance at the same level as younger adults. This kind of hyperactivation in a production task that requires controlled-searching strategies seems coherent with the compensation-related utilization of neural circuits hypothesis (CRUNCH) (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). According to this model, inefficient processing leads older adults to recruit a cerebral region to a greater extent to maintain a high level of performance. If the task becomes too difficult, a pattern of hypoactivation is then observed, along with a drop in behavioral performance.

In the context of a semantic comprehension task where the behavioral performance of elderly participants is preserved, the classic CRUNCH pattern was not observed in the IPC. A hypoactivation of the IPC was found in elderly, despite preserved behavioral performance. In line with our own findings, decreased activation in inferior prefrontal regions has also been reported in some recent studies of middle-aged or older adults who performed as well as younger adults in a semantic judgment task (Kemmons, et al., 2012; Peelle, et al., 2010; Stebbins, et al., 2002). However, according to CRUNCH model, hypoactivation of IPC would be associated with a decrease in the behavioral performance, which was not the case in our study. Thus, it is possible that optimal performance on effortful naming tasks in older adults may be associated with

hyperactivation of the prefrontal cortex, whereas optimal performance on semantic comprehension tasks may be associated with a pattern of hypoactivation within this region. However, age-related differences may be observed in other cerebral region, such as the posterior middle temporal gyrus, that undertakes the same cognitive process than IPC and might play a more critical role in a comprehensive semantic judgment task. Along this line, Davis et al. (2008) and Huang et al. (2012) postulated that compensatory neural mechanisms in older adults occur not only in prefrontal regions but also in posterior regions, such as the temporoparietal region, which is less affected by normal aging than prefrontal regions (Dennis & Cabeza, 2008).

Indeed, the posterior regions found to be more activated in older adults in our study included the posterior middle temporal gyrus and the inferior parietal lobule. Both of these regions have been reported to play a key role in semantic control processes (Jefferies, 2013; Noonan, et al., 2013; Whitney, Kirk, O'Sullivan, Lambon Ralph, & Jefferies, 2012). Other studies have also reported greater recruitment of temporoparietal regions during semantic processing in normal aging (Grossman, et al., 2002; Nielson, et al., 2006; Peelle, et al., 2010). Grossman et al. (2002) concluded that greater activation in the right posterolateral temporoparietal regions for older adults during a sentence comprehension task may reflect a compensatory mechanism enabling older adults to maintain sentence comprehension at the same level as younger adults. This interpretation therefore seems to fit with the CRUNCH model (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). However, this over-recruitment was interpreted by the authors as a material-specific role of working memory. In regards to the current study, greater activation in the right posterior temporal regions in older participants seems hardly explainable only in terms of

working memory demands. We specifically chose a single-word semantic judgment task in order to reduce the working memory load and complex syntactic structure processing, and right temporoparietal regions were still found to be more activated in older adults. In addition, in a recent fMRI study, Peelle et al. (2013) shown that older adults who performed as well as younger adults on a semantic judgment task activated the bilateral temporoparietal region to a greater extent than the younger group, while low-performing older adults in the group showed reduced activation most notable in the left inferior parietal lobule, in contrast with the high-performing older adults. As reviewed by Jefferies (2013), different subregions in the temporoparietal region may play distinct roles in semantic processing. Specific semantic control processes may depend upon the posterior portion of the middle/superior temporal gyrus, while more general executive control mechanisms (not limited to semantic processing, and including working memory) may depend to a greater extent upon the adjacent inferior parietal lobe (Jefferies, 2013; Noonan, Jefferies, Corbett, & Lambon Ralph, 2010; Whitney, et al., 2012). In summary, greater activation in posterior middle temporal cortex in older adults may reflect functional reorganization of semantic control processes. Changes in executive functioning may be the first way by which the brain adapts to aging (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). Because of a less important role of the IPC in a comprehension task, the semantic control network may be prone to a functional reorganization within anatomically-connected posterior regions of this network during aging. Older adults thus activate the posterior regions to a greater extent than younger adults despite equivalent behavioral performance on a semantic judgment task. Nonetheless, when task demands

are too important, for instance when abstract words have to be processed, older adults can recruit the IPC to a greater extent, in order to maintain a high-level performance.

However, increased activation found in the right inferior parietal lobule for older adults may be non-specific and may not be related only to semantic processing. For instance, some authors have postulated that this latter region is part of the so-called “default-mode” network (Fox, et al., 2005; Seghier, Fagan, & Price, 2010; Toro, Fox, & Paus, 2008). Because older adults may be less efficient in “deactivating” the default-mode network during task completion, greater activation may be found for elders in some regions of this network (Grady, 2008; Grady, et al., 2010).

4.1. Neural reorganization underlying semantic control processes in healthy aging

Semantic control processes have been shown to engage inferior prefrontal and temporoparietal regions of the left hemisphere when visually-presented words are processed (Binder et al., 2009). As discussed previously, even though older adults performed as well as younger adults, distinct patterns of neural activity occurred in older adults during semantic processing: decreased activation in prefrontal regions in older adults was observed, along with concomitant increased activation in posterior temporoparietal regions. In order to maintain a high-level performance, older adults may recruit the posterior temporal regions to a greater extent in compensation, as proposed by the CRUNCH model. However, hypoactivation of the IPC is also observed in older adults, and would not be coherent with CRUNCH, in the context of a preserved behavioral performance. The nature of their implication in semantic processes might explain this divergent pattern of activation. These two regions may play a distinctive role in comprehension tasks (Noonan et al., 2013), but their specific role in semantic control

processes in this type of task remains unclear (Jefferies, 2013). One hypothesis would be that, like attentional processes, the IPC may be more implicated in controlled processes while the posterior regions may be more related to automatic processes (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Considering that automatic processes are more resistant to normal aging (Grieder, et al., 2012; Wlotko, Lee, & Federmeier, 2010) than controlled processes, older adults might rely more on posterior regions to complete a semantic judgment task. However, older adults might also recruit the IPC to a greater extent in some cases, when automatic processes are overwhelmed (such as when abstract words are processed).

In addition, the group of older adults, who performed as well as the group of younger adults at the behavioural level, relied to a greater extent on right hemisphere structures than the group of young adults. This right-hemispheric over-recruitment has previously been typically associated with numerous cognitive processes that engage prefrontal regions, such as episodic and working memory (Cabeza, 2002). However, some studies have also reported bilateral activation in posterior parietal regions in older adults during various cognitive tasks, such as episodic retrieval, working memory task, visual attention or numerical magnitude judgment task (Cabeza, et al., 2004; Huang, et al., 2012). The current results are thus in line with these studies, and are also in line with those published by Ansado et al. (2013) who found more bilateral parietal activation in older adults compared with young adults during a semantic judgment task using fMRI.

A more striking finding in the current study was that significantly greater activation was found in the ATL region in older relative to young adults when they carried out the semantic judgment task. To our knowledge, very few studies have found

or interpreted differences between young and older healthy adults in this region during a semantic task (Berlingeri, et al., 2010; Peelle, et al., 2010). Consistent with our own findings, Ansado et al. (2013) found a pattern of hyperactivation in the bilateral temporal pole for older adults during a semantic judgment task on visually-presented words using fMRI. They concluded that a neurofunctional reorganization occurred in temporal areas in older adults in order to help them better achieve a semantic task. An alternate interpretation may be that because of the functional role of the ATL in processing semantic information at an abstract and amodal level (Patterson, et al., 2007), an over-recruitment of this region in elders may reflect more “expert use” of this region reflecting a better organization and efficient use of accumulated knowledge, or greater reliance on stored representations. Clearly, more studies are needed to better understand this unexpected pattern of results within the ATL.

4.2. Limitations and conclusions

There are several limitations to the present study which need to be mentioned. We used a single-word processing task to investigate the neural substrates of semantic processing. This task offers many advantages, as mentioned previously, but also some possible drawbacks. First, in everyday life, language comprehension rarely relies solely on single-words. Many words are used to express a concept, and the context provided by sentences and discourse modulates ongoing semantic processing in complex and dynamic ways. Nevertheless, single-word comprehension surely contributes to comprehension in everyday conversation and in sentence comprehension. Second, the semantic network relies on numerous brain regions, and the involvement of specific areas depends on the type of material processed. For instance, visual material, such as picture and faces, and

verbal material, such as words or sounds, recruit different brain regions. Similarly, the semantic network is globally left-lateralized for visually-presented verbal material whereas auditory stimuli often recruit bilateral structures (Marinkovic, 2004). While we can assume that regions implicated in semantic control system may be amodal, specific subregions within this network may be recruited differently, depending on the type of conceptual knowledge required to be processed, on the nature of the input or on the nature of the task demands (Brambati, Benoit, Monetta, Belleville, & Joubert, 2010). In the same line, we can't exclude the possibility that some age-related differences of activation might be related to other cognitive processes, such as attentional processes. Third, while the temporal resolution of the MEG is excellent, the spatial resolution provided by this technique is not as precise as the one offered by the fMRI. Finally, the relatively small sample size in the current study should be considered and similar studies with larger groups should be carried out.

In summary, this study was the first to our knowledge to compare patterns of cortical activation between young and older healthy adults during semantic judgment of single-word using MEG. Age-related changes were observed primarily in regions underlying semantic control processes. Despite identical behavioural performance on the semantic task, older adults activated the bilateral temporoparietal region to a greater extent than young adults, whereas young adults activated the left IPC to a greater extent than older adults. This functional reorganization in normal aging may reflect compensatory mechanisms allowing to maintain a high-level of performance during semantic processing, which may fit with the CRUNCH approach. In addition, greater

activation in the ATL region was found for older adults, a result which requires further investigation in order to be better understood.

Overall, this study provides new insights into the functional architecture of the semantic network over the course of healthy aging. It provides evidence in favour of a domain-specific functional reorganization in aging within a functionally and anatomically connected prefrontal-temporal-parietal network underlying conceptual knowledge.

Acknowledgements

JL was supported by the FQRNT and ASC. SJ is supported by a FRQ-S chercheur boursier senior award. We are grateful to Nathalie Bouloute and Manon Robert for their technical work during MEG recordings, as well as Ping Hei Lam, computer engineer, for his invaluable assistance.

Disclosure statement

The authors have nothing to disclose and declare they have no actual or potential conflicts of interest that could prejudice or bias the results and outcomes reported in this manuscript.

References

- Amblard, C., Lapalme, E., & Lina, J. M. (2004). Biomagnetic source detection by maximum entropy and graphical models. *IEEE transactions on bio-medical engineering*, *51*, 427-442.
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., & Joannette, Y. (2013). The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. *The European journal of neuroscience*, *37*, 1887-1895.
- Berlingeri, M., Bottini, G., Danelli, L., Ferri, F., Traficante, D., Sacheli, L., Colombo, N., Sberna, M., Sterzi, R., Scialfa, G., & Paulesu, E. (2010). With time on our side? Task-dependent compensatory processes in graceful aging. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung*, *205*, 307-324.
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, *19*, 2767-2796.
- Binney, R. J., Embleton, K. V., Jefferies, E., Parker, G. J., & Ralph, M. A. (2010). The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cerebral Cortex*, *20*, 2728-2738.
- Brambati, S. M., Benoit, S., Monetta, L., Belleville, S., & Joubert, S. (2010). The role of the left anterior temporal lobe in the semantic processing of famous faces. *NeuroImage*, *53*, 674-681.

- Brambati, S. M., Peters, F., Belleville, S., & Joubert, S. (2012). Lack of semantic priming effects in famous person recognition in Mild Cognitive Impairment. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 48, 414-420.
- Burke, D. M., & Mackay, D. G. (1997). Memory, language, and ageing. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 352, 1845-1856.
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2008). Language and aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition*. 3rd ed. (3rd ed., pp. 373-443). New York (NY): Psychology Press.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging*, 17, 85-100.
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*, 14, 364-375.
- Cox, R. W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Computers and biomedical research, an international journal*, 29, 162-173.
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, 18, 1201-1209.
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition*. 3rd ed. (pp. 1-54). New York (NY): Psychology Press.

- Federmeier, K. D., & Kutas, M. (2005). Aging in context: age-related changes in context use during language comprehension. *Psychophysiology*, *42*, 133-141.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, *12*, 189-198.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*, 9673-9678.
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M. G., & Marra, C. (2014). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, *38*, 481-495.
- Galdo-Alvarez, S., Lindin, M., & Diaz, F. (2009). Age-related prefrontal over-recruitment in semantic memory retrieval: Evidence from successful face naming and the tip-of-the-tongue state. *Biological psychology*, *82*, 89-96.
- Giaquinto, S., Ranghi, F., & Butler, S. (2007). Stability of word comprehension with age: An electrophysiological study. *Mechanisms of Ageing and Development*, *128*, 628-636.
- Gomez, C., Perez-Macias, J. M., Poza, J., Fernandez, A., & Hornero, R. (2013). Spectral changes in spontaneous MEG activity across the lifespan. *Journal of neural engineering*, *10*, 066006.

- Grady, C. L. (2008). Cognitive neuroscience of aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*, 127-144.
- Grady, C. L., Protzner, A. B., Kovacevic, N., Strother, S. C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., Anderson, J. A., Churchill, N., & McIntosh, A. R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cerebral Cortex*, *20*, 1432-1447.
- Grieder, M., Crinelli, R. M., Koenig, T., Wahlund, L. O., Dierks, T., & Wirth, M. (2012). Electrophysiological and behavioral correlates of stable automatic semantic retrieval in aging. *Neuropsychologia*, *50*, 160-171.
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Alsop, D., Detre, J., Chen, W., & Gee, J. (2002). Age-related changes in working memory during sentence comprehension: an fMRI study. *NeuroImage*, *15*, 302-317.
- Grova, C., Makni, S., Flandin, G., Ciuciu, P., Gotman, J., & Poline, J. B. (2006). Anatomically informed interpolation of fMRI data on the cortical surface. *NeuroImage*, *31*, 1475-1486.
- Hoffman, P., Binney, R. J., & Lambon Ralph, M. A. (2014). Differing contributions of inferior prefrontal and anterior temporal cortex to concrete and abstract conceptual knowledge. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *63C*, 250-266.

- Huang, C. M., Polk, T. A., Goh, J. O., & Park, D. C. (2012). Both left and right posterior parietal activations contribute to compensatory processes in normal aging. *Neuropsychologia, 50*, 55-66.
- Jefferies, E. (2013). The neural basis of semantic cognition: converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior, 49*, 611-625.
- Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain, 129*, 2132-2147.
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., Lacombe, J., Goldstein, R., Chayer, C., & Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 48*, 978-988.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E. J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behavioural neurology, 19*, 35-40.
- Kemmons, N., Girard, H. M., Kucukboyaci, N. E., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Jr., Dale, A. M., Halgren, E., & McDonald, C. R. (2012). Age-related changes in the neurophysiology of language in adults: relationship to regional cortical thinning and white matter microstructure. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 32*, 12204-12213.

- Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., Kochunov, P. V., Nickerson, D., Mikiten, S. A., & Fox, P. T. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human brain mapping, 10*, 120-131.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment (4th edition)*. New York: Oxford University Press.
- Loiselle, M., Rouleau, I., Nguyen, D. K., Dubeau, F., Macoir, J., Whatmough, C., Lepore, F., & Joubert, S. (2012). Comprehension of concrete and abstract words in patients with selective anterior temporal lobe resection and in patients with selective amygdalo-hippocampectomy. *Neuropsychologia, 50*, 630-639.
- Luo, L., & Craik, F. I. (2008). Aging and memory: a cognitive approach. *Canadian journal of psychiatry, 53*, 346-353.
- Marinkovic, K. (2004). Spatiotemporal dynamics of word processing in the human cortex. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry, 10*, 142-152.
- Nielson, K. A., Douville, K. L., Seidenberg, M., Woodard, J. L., Miller, S. K., Franczak, M., Antuono, P., & Rao, S. M. (2006). Age-related functional recruitment for famous name recognition: an event-related fMRI study. *Neurobiology of aging, 27*, 1494-1504.
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Corbett, F., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Elucidating the nature of deregulated semantic cognition in semantic aphasia: evidence for the roles of

prefrontal and temporo-parietal cortices. *Journal of cognitive neuroscience*, 22, 1597-1613.

Noonan, K. A., Jefferies, E., Visser, M., & Lambon Ralph, M. A. (2013). Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 25, 1824-1850.

Noppeney, U., & Price, C. J. (2004). Retrieval of abstract semantics. *NeuroImage*, 22, 164-170.

Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology and aging*, 17, 299-320.

Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature reviews*, 8, 976-987.

Peelle, J. E., Chandrasekaran, K., Powers, J., Smith, E. E., & Grossman, M. (2013). Age-related vulnerability in the neural systems supporting semantic processing. *Frontiers in aging neuroscience*, 5, 46.

Peelle, J. E., Troiani, V., Wingfield, A., & Grossman, M. (2010). Neural processing during older adults' comprehension of spoken sentences: age differences in resource allocation and connectivity. *Cerebral Cortex*, 20, 773-782.

- Rajah, M. N., & D'Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain, 128*, 1964-1983.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science, 17*, 177-182.
- Sabsevitz, D. S., Medler, D. A., Seidenberg, M., & Binder, J. R. (2005). Modulation of the semantic system by word imageability. *NeuroImage, 27*, 188-200.
- Seghier, M. L., Fagan, E., & Price, C. J. (2010). Functional subdivisions in the left angular gyrus where the semantic system meets and diverges from the default network. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 30*, 16809-16817.
- Seidenberg, M., Guidotti, L., Nielson, K. A., Woodard, J. L., Durgerian, S., Zhang, Q., Gander, A., Antuono, P., & Rao, S. M. (2009). Semantic knowledge for famous names in mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS, 15*, 9-18.
- Stebbins, G. T., Carrillo, M. C., Dorfman, J., Dirksen, C., Desmond, J. E., Turner, D. A., Bennett, D. A., Wilson, R. S., Glover, G., & Gabrieli, J. D. (2002). Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychology and aging, 17*, 44-55.
- Toro, R., Fox, P. T., & Paus, T. (2008). Functional coactivation map of the human brain. *Cerebral Cortex, 18*, 2553-2559.

- Tyler, L. K., Shafto, M. A., Randall, B., Wright, P., Marslen-Wilson, W. D., & Stamatakis, E. A. (2010). Preserving syntactic processing across the adult life span: the modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy. *Cerebral Cortex*, *20*, 352-364.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., & Wyns, C. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI). In M. Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, C. Baisset-Mouly, F. Bardet, F. Coyette, B. Desgranges, B. Deweer, A. M. Ergis, M. C. Gély-Nargeot, L. Grimomprez, A. C. Juillerat, M. Kalafat, J. Poitrenaud, F. Sellal & C. Thomas-Antérion (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)* (pp. 25-47). Marseille (France): Solal.
- Vartiainen, J., Liljestrom, M., Koskinen, M., Renvall, H., & Salmelin, R. (2011). Functional magnetic resonance imaging blood oxygenation level-dependent signal and magnetoencephalography evoked responses yield different neural functionality in reading. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*, 1048-1058.
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary scores: a meta-analysis. *Psychology and aging*, *18*, 332-339.
- Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of cognitive neuroscience*, *22*, 1083-1094.

- Wang, J., Conder, J. A., Blitzer, D. N., & Shinkareva, S. V. (2010). Neural representation of abstract and concrete concepts: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Human brain mapping, 31*, 1459-1468.
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M. A., & Jefferies, E. (2011). The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cerebral Cortex, 21*, 1066-1075.
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M. A., & Jefferies, E. (2012). Executive semantic processing is underpinned by a large-scale neural network: revealing the contribution of left prefrontal, posterior temporal, and parietal cortex to controlled retrieval and selection using TMS. *Journal of cognitive neuroscience, 24*, 133-147.
- Wierenga, C. E., Benjamin, M., Gopinath, K., Perlstein, W. M., Leonard, C. M., Rothi, L. J., Conway, T., Cato, M. A., Briggs, R., & Crosson, B. (2008). Age-related changes in word retrieval: role of bilateral frontal and subcortical networks. *Neurobiology of aging, 29*, 436-451.
- Wingfield, A., & Grossman, M. (2006). Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *Journal of neurophysiology, 96*, 2830-2839.
- Wlotko, E. W., Lee, C. L., & Federmeier, K. D. (2010). Language of the aging brain: Event-related potential studies of comprehension in older adults. *Language and linguistics compass, 4*, 623-638.

Worsley, K. J., Liao, C. H., Aston, J., Petre, V., Duncan, G. H., Morales, F., & Evans, A. C.
(2002). A general statistical analysis for fMRI data. *NeuroImage*, 15, 1-15.

Table I

Behavioral performance on the semantic judgment task

	Abstract/low imageability	Abstract/high imageability	Concrete/low imageability	Concrete/high imageability	Global performance
Elderly	92.9 (4.0)	92.3 (4.2)	94.2 (3.8)	97.5 (2.1)	94.3 (3.5)
Young	93.6 (6.6)	92.3 (4.1)	93.8 (3.9)	97.5 (2.8)	94.2 (2.7)

Table 1. Mean performance on the semantic judgment task for both groups, for each type of words. Global performance is also provided. The performance is given in percentage, with standard deviation in parenthesis.

Table II

Cortical areas showing difference of activation between young and older adults

Regions (Brodmann's Areas)	x	y	z	Cluster Size	t-value
<i>Elderly > Young</i>					
R. posterior Middle Temporal Gyrus (BA39)	51	-64	19	908	6.85
L. Middle Temporal Gyrus (ATL) (BA21)	-53	8	-35	712	6.41
L. Declive	-35	-80	-19	492	6.87
R. Middle Occipital Gyrus (BA18)	47	-76	-11	356	6.44
L. posterior Middle Temporal Gyrus (BA19)	-49	-76	19	187	5.87
R. Precentral Gyrus (BA6)	57	-6	29	172	7.11
R. Fusiform Gyrus (BA19)	23	-82	-13	140	5.52
L. Precentral Gyrus (BA4)	-15	-26	61	124	5.66
L. Inferior Temporal Gyrus (BA20)	-53	-18	-35	120	5.44
R. Middle Occipital Gyrus (BA19)	33	-76	21	114	7.90
R. Lingual Gyrus (BA17)	17	-100	-13	112	6.85
R. Precentral Gyrus (BA6)	21	-18	65	82	5.68
<i>Young > Elderly</i>					
L. Superior Frontal Gyrus (BA6)	-3	28	61	146	6.40
R. Anterior Cingulate (BA24)	5	30	13	106	6.70
L. Insula	-31	18	-1	94	6.24
L. Inferior Frontal Gyrus (BA47)	-45	18	-11	92	6.13
R. Cingulate Gyrus (BA32)	7	20	27	74	5.64
Peak of the greatest statistical significance (according to the t-test value) of activation differences between younger and older adults. A minimum cluster of 68 voxels and a significance statistical threshold at $p < .001$ corrected for multiple comparisons have been used. Talairach stereotaxic coordinates are provided.					

Figure 1

Event-related magnetic field curves for young and elderly adults

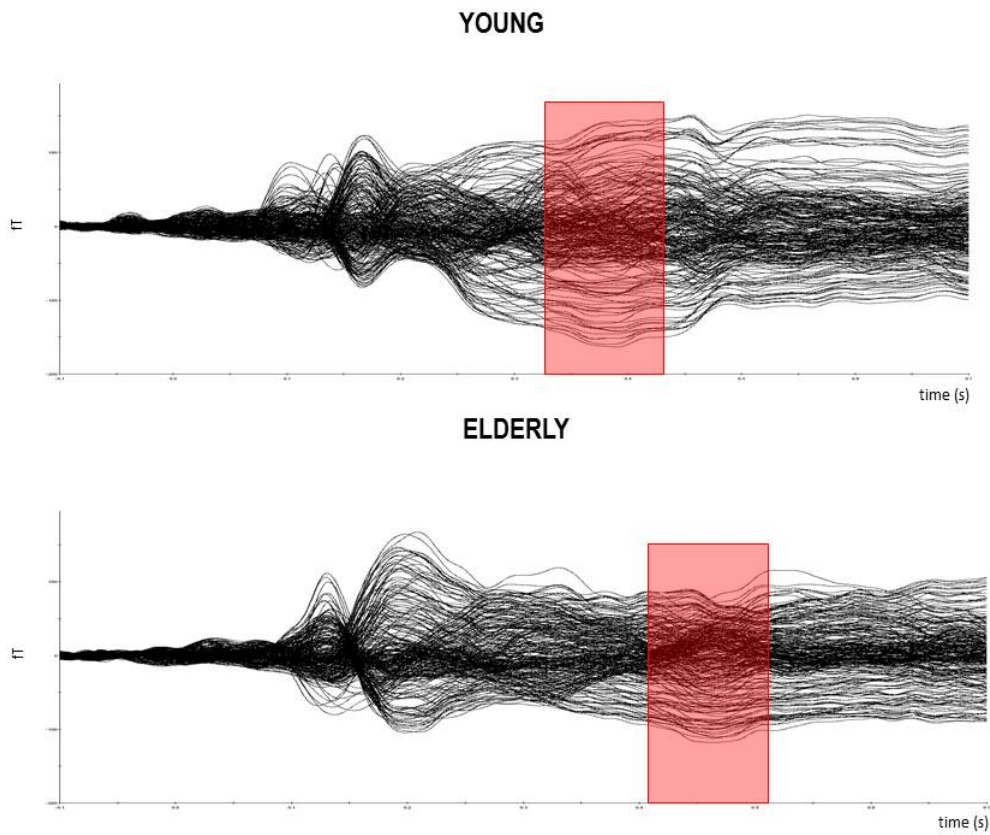


Figure 1. Event-related magnetic time curves for young adults (top) and elderly (bottom). A visual inspection on the curves allowed the selection of time windows that corresponds to the semantic cognitive process, around the N400.

Figure 2

Difference of activation between younger and older adults during semantic judgment task

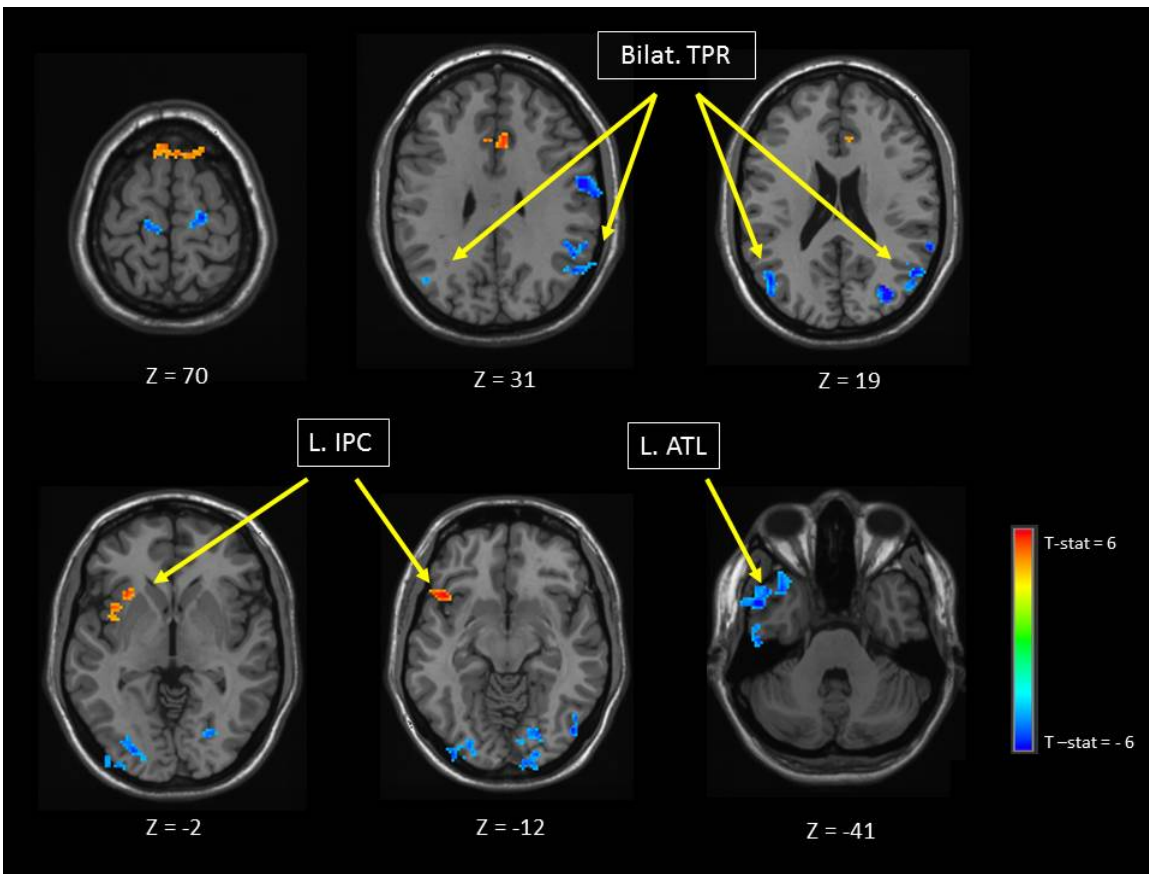


Fig 1. Brain regions showing activation differences between younger and older adults. Areas of greater activation for young adults relative to older adults are represented by red colors, while blue colors represent areas of greater activation for older adults relative to young adults. The scale illustrated the value of the t-test (for a direct contrast Young - Old). Images are in neurological orientation (left = left hemisphere). Areas of greater activation for young adults include the left inferior prefrontal cortex (L. IPC), while areas of greater activation for older adults include the bilateral temporoparietal regions (Bilat. TPR) and the left anterior temporal lobe (L. ATL).

Figure 3

Interactive effect age*concreteness in the left inferior prefrontal cortex

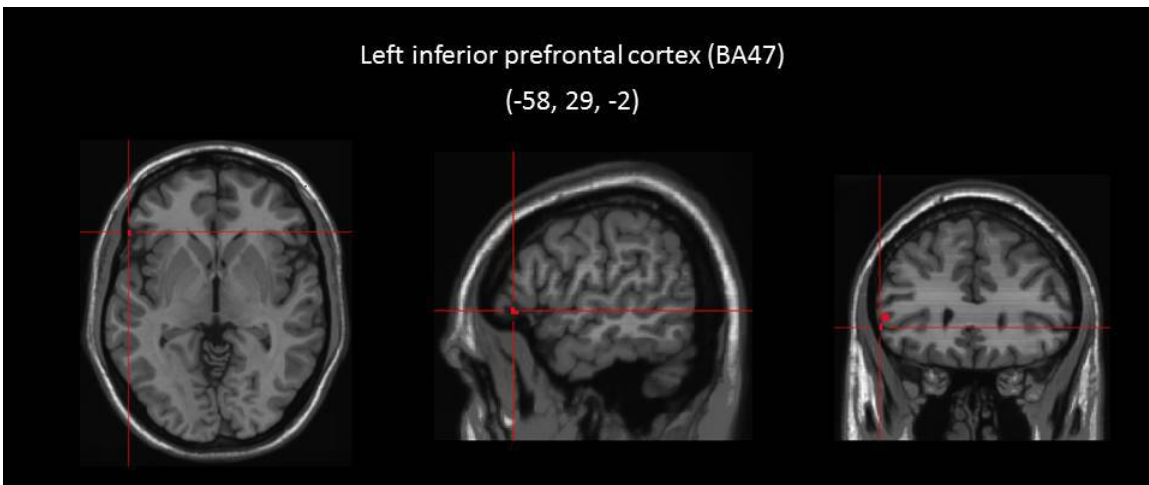


Fig 3. An interactive effect age*concreteness was found in the left IPC (BA47). A small locus was found to be more activated in older adults for abstract words than for concrete words, whereas the younger adults had similar activations in this region for both categories of words.

CHAPITRE III : ARTICLE 2

3.1 Apport des co-auteurs

Jacinthe Lacombe a fait la revue de la littérature et a élaboré les objectifs et hypothèses de recherche, a participé au développement de la tâche expérimentale, a recruté les participants, a administré le protocole expérimental à la majorité des participants et a procédé à l'évaluation neuropsychologique d'une partie des participants âgés, a fait les pré-analyses des résultats de tous les participants, a contribué aux analyses statistiques, a interprété les données et a écrit l'article scientifique.

Pierre Jolicoeur a été impliqué, en tant que co-directeur de recherche, à chacune des étapes énumérées ci-haut.

Stephan Grimault a participé à l'élaboration de la tâche expérimentale, a mené les analyses statistiques et a contribué à l'interprétation des résultats.

Jessica Pineault a contribué au recrutement des participants, a administré le protocole et a procédé à l'évaluation neuropsychologique de quelques participants âgés.

Sven Joubert a participé, en tant que directeur de recherche, à chacune des étapes énumérées ci-haut.

**Dynamic substrates of visual processing during word recognition
in normal aging using MEG**

Jacinthe Lacombe, Pierre Jolicoeur, Stephan Grimault, Jessica Pineault et Sven Joubert

Manuscrit en préparation.

Abstract

Visual word recognition results from an interactive process between low-level sensory processes, subtended by visual cortex, and higher-order functions such as semantic processing. The impact of normal aging on the time course and on the neural mechanisms underlying reading remains poorly understood. Cortical activity of younger and older adults, recorded using magnetoencephalography (MEG), was compared in order to determine if age-related changes occurred during early stages of word visual processing. Our results indicate that distinct components of early visual sensory processing are delayed in normal aging. While extrastriate cortices showed similar activation between groups, older adults recruited the occipitotemporal region as well as several regions of the semantic network to a greater extent than younger adults during the first 200 ms of the visual word recognition process. These findings suggest that healthy older individuals may rely more at very early latencies on higher-order linguistic functions, which are known to be resistant to normal aging.

Keywords: visual perception; word recognition; normal aging; magnetoencephalography.

Introduction

Reading involves a series of cognitive processes which include visual perception and analysis of letters and word form, conversion from grapheme to phoneme and access to semantic representations of the word (Joubert et al., 2004). These processes are underlied by a distributed cortical network (Cornelissen et al., 2009 ; Fiez and Petersen, 1998). Studies investigating the time course signal, using techniques like electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG), have found that a visually-presented word activates the occipital regions by 100ms (Chen et al., 2013 ; Tarkiainen et al., 2002 ; Tarkiainen et al., 1999). This occipital activation is not specific to words, as different types of visual stimuli have been found to activate the same regions by 100ms (Tarkiainen et al., 2002 ; Tarkiainen et al., 1999), before becoming more specific to the type of stimuli by 150ms (Tarkiainen et al., 2002). The signal then reaches the occipitotemporal regions, mostly in the left hemisphere, by about 150-170 ms (Chen et al., 2013 ; Tarkiainen et al., 2002 ; Tarkiainen et al., 1999) before spreading to supramodal areas for further processing (Marinkovic, 2004 ; Simos et al., 2002). Therefore, regions specialized in word recognition become active within the first 200 ms in the ventral visual pathway (Nobre et al., 1994 ; Salmelin et al., 1996). Specifically, the fusiform gyrus, particularly in the left hemisphere, is known to play a key role in reading (Cohen et al., 2002 ; Cohen et al., 2003 ; Nobre et al., 1994), and activation in this region has been found to act as an interface between visual and language domains (Tarkiainen et al., 1999 ; Vigneau et al., 2005). In the context of word reading, the earliest modulation of lexico-semantic retrieval occurs around 170 ms (Chen et al., 2013), while some authors argue that high-order functions, such as linguistic and semantic processing, may interact during word recognition as soon as 100 ms after the presentation of the word, acting as a top-down

mechanism (Carreiras et al., 2014). For instance, inferior prefrontal regions may provide feedback on lower-level analysis of written words (Carreiras et al., 2014 ; Cornelissen et al., 2009 ; Pammer et al., 2004 ; Wheat et al., 2010 ; Woodhead et al., 2014).

Although the neural mechanisms underlying early stages of cognitive processing in reading have been widely documented in young adults, the impact of aging on these mechanisms remains poorly understood. The visual system suffers little changes until the age of 60 (Onofrij et al., 2001), after which changes in visual perception occur not only in sensory organs but also in neural sensory systems (Peiffer et al., 2009). Investigating the time course of the cortical signal, using techniques such as electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG), may therefore prove particularly useful in revealing cortical changes at very early latencies during visual perception. The early components, such as the visual P1 (peak between 90-120 ms) and the visual N1 (peak between 150-200ms), originate from different regions of the visual system such as the extrastriate cortex, occipitotemporal and parietal cortices (see Ceponiene et al., 2008 ; Di Russo et al., 2001 ; Luck, 2005 ; Vogel and Luck, 2000). Surprisingly, no age-related robust effects on early visual components in healthy older adults have been found in EEG and ERP studies (Polich, 1997). The use of passive tasks, in which participants are not fully engaged, may explain the lack of supporting evidence in favor of age-related changes at such early latencies (Finnigan et al., 2011). The impact of aging on early components may indeed be greater when task demands increase (Finnigan et al., 2011) and when participants are more engaged in the task (Aine et al., 2006). For instance, delayed latencies for P1 has been evidenced in older adults when more engaging tasks were carried out, such as visual matching, forced-choice reaction times on letters or word memory encoding tasks (Aine et al., 2006 ; Ceponiene et al., 2008 ; Falkenstein et al., 2006 ;

Finnigan et al., 2011 ; Yordanova et al., 2004). This delayed latency associated with occipital activation has been explained in terms of a general age-related slowing or a delay in sensory processing (Aine et al., 2006).

While the effect of aging on the P1 is more pronounced when participants perform an engaging task (Aine et al., 2006), age-related differences on the visual N1 are more important when discriminative tasks (in contrast with detection tasks) are used. Several studies found greater N1 amplitude in older relative to young adults in tasks that required discriminative visual processing on different type of stimuli, such as black and white checkerboards, faces, letters or words (Aine et al., 2006 ; De Sanctis et al., 2008 ; Finnigan et al., 2011 ; Gao et al., 2009 ; Yordanova et al., 2004). There is no consensus, however, regarding the effect of age on the latency of the visual N1. Some studies have shown greater latency for older adults (De Sanctis et al., 2008 ; Falkenstein et al., 2006), while others found no age-related differences (Ceponiene et al., 2008 ; Finnigan et al., 2011 ; Gao et al., 2009 ; Stothart et al., 2013 ; Yordanova et al., 2004). Several authors have proposed that younger and older adults use different strategies to maintain high performance on a visual task, either as a result of a compensatory mechanism (De Sanctis et al., 2008 ; Finnigan et al., 2011) or of a maturational process (Aine et al., 2006), which could explain the age-related differences obtained on the visual N1.

Cortical reorganization in older adults during visual perception has also been observed in functional studies using fMRI or PET (Burianova et al., 2013 ; Grady et al., 1994 ; Levine et al., 2000 ; Peiffer et al., 2009). Globally, older adults rely less on occipital regions and more on occipitotemporal regions to accomplish different types of visual tasks, such as face perception and visual word recognition (Gold et al., 2009 ; Grady et al., 1994 ; Madden et al.,

2002 ; Peiffer et al., 2009). The recruitment of additional cortical areas, including occipitotemporal, prefrontal and parietal regions, during visual task may help compensate for the reduced efficiency of the visual cortex, and may explain the slowing of reaction times generally observed in older adults (Grady et al., 1994). However, some authors have argued that the activation of higher-order cortical regions during visual perception in older adults reflects the use of different strategies in older and younger adults to accomplish a visual task. These qualitative changes should therefore not be viewed as a compensation mechanism, but rather as a normal maturational process occurring with age progression (Aine et al., 2006). In the context of word recognition in normal aging, older adults may rely less on orthographic processing (subtended by occipital regions), which are known to decline with normal aging, and more on linguistic/semantic processes, which may account for stronger activation found in occipitotemporal regions (Madden et al., 2002). However, considering that visual word recognition is an interactive process between low-level sensory processing and higher-order function such as semantic information (Carreiras et al., 2014), and that the semantic network is largely distributed in the brain (Jefferies, 2013), greater activation might also be found in other regions of the semantic network, not constrain to the occipitotemporal regions, during visual word recognition in normal aging.

To our knowledge, the time course of the age-related pattern of cortical activation during visual word recognition using a single-word semantic judgment task in normal aging (> 65 years old) has never been investigated using magnetoencephalography (MEG). A recent MEG study recruiting middle-aged participants (mean age of 49 years) found that age did not affect the cortical response related to early sensory processes particularly in the visual cortex and fusiform gyrus during a single word semantic judgment task (Kemmons et al., 2012).

However, this type of task has never been carried out in healthy older participants (i.e. older than 65 years of age).

The aim of the present study is thus to determine if age-related changes occur during early visual processing of words using MEG, by focusing on the first 200ms following stimulus presentation. We hypothesize that the first cortical response, occurring about 100ms (M100), will be delayed in older adults. The cortical response, that occurs about 170ms (M170) after the presentation of the word, will also be delayed in older adults. Since MEG has good spatial resolution in addition to excellent temporal resolution, the use of MEG in the current study should also yield useful findings concerning the specific localization of activation related to early visual processes in reading. Greater activation should also be found in primary visual cortex for younger adults, in comparison with older adults, for the M100. Greater activation should be observed in the occipitotemporal regions for older adults for the M170. We also predict that older adults should also recruit other regions, mostly part of the semantic network, such as prefrontal and temporal regions, to a greater extent than younger adults.

Methods

Subjects

Sixteen subjects per group were included in the present study, but due to large movements of the head during the recording that compromised the accuracy of source localizations or to excessive loss of trials due to eye blinks during MEG acquisition, three younger participants and five older participants were excluded from the analysis. Eleven healthy older adults aged between 60 and 85 years old ($M = 71.7$, $s.d. = 7.1$) were finally compared to thirteen healthy young adults aged between 18 and 30 years of age ($M = 23.5$, $s.d. = 2.3$). The groups did not

differ significantly in terms of number of years of education (older adults: $M = 14.6$, $s.d. = 3.6$; young adults: $M = 16.1$, $s.d. = 1.9$, $t_{(14.787)} = 1.194$, $p = 0.251$). All participants were volunteers, right-handed, French native speakers, and were recruited from the local community. All participants reported normal or corrected-to-normal visual acuity. Exclusion criteria included neurological or psychiatric conditions, a history of alcohol or drug abuse, or a general anesthesia in the past 6 months. In order to exclude possible neurodegenerative conditions, older participants completed cognitive screening to ensure they had a normal level of cognitive functioning. All participants gave signed informed consent to participate in the study, which had been vetted by the appropriate institutional research ethics committee. Before carrying out the MEG study, participants were screened for MEG artefacts, which included for instance dental work, metal implants or abnormal magnetization of the brain resulting from a previous MRI. Results using the same methodology and participants but concerning later latencies were submitted elsewhere (Lacombe et al., submitted).

Stimuli

Stimuli consisted of 460 French visually-presented single words (230 abstract words and 230 concrete words). Stimuli were presented using E-Prime software and were projected on a rear-projection screen, placed about 69 cm from the participant's eyes. Words were presented in Times New Roman font, in white on black screen background. Stimuli subtended a horizontal visual angle of about 4.2° (width) and a vertical visual angle of about 0.6° (height) at the center of the field of view. Abstract and concrete words were balanced in terms of number of letters (between 5 and 7 letters; A: $M = 6.32$, $s.d. = 0.77$; C: $M = 6.30$, $s.d. = 0.73$, $p = .803$), as well as in terms of written (A: $M = 19.63$, $s.d. = 22.82$; C: $M = 19.57$, $s.d. = 13.10$, $p = .969$) and spoken (A: $M = 13.08$, $s.d. = 21.58$; C: $M = 13.34$, $s.d. = 15.09$, $p = .881$) word

frequencies. As expected, the two word categories differed significantly in terms of imageability ($t_{(456)} = 82.8, p < .001$), the imageability score being greater for concrete than for abstract words (A: $M = 2.6, s.d. = 0.4$; C: $M = 5.5, s.d. = 0.3$). Abstract and concrete words were then split using a median split on the imageability score of each category of words (abstract/low imageability; abstract/high imageability; concrete/low imageability; concrete/high imageability).

Design and Procedure

Participants completed a semantic judgment task on single words. They had to judge if the word presented was concrete or abstract. A short description of what was meant by abstract and concrete words as well as a 32-word practice block were provided before the beginning of the experimental task. Experimental stimuli were divided in 10 blocks of 46 words each (for a total of 46 trials/block) and were presented in a random order. Before each trial, a white circle was displayed, indicating to the participant that he could blink eyes. Each trial was started by the participant by pushing the button under both thumbs. At this time, a white fixation cross appeared for 600ms plus or minus 100ms, in the center of the screen. The stimulus was then displayed for 500ms, before returning to the white cross. The participant had to respond if the word presented was concrete or abstract, by pushing the button under the index of either hand. The side of response for concrete and abstract words was counterbalanced across subjects. The fixation cross stayed on the screen until the participant responded, for a maximum of 2500ms. Once the response was recorded, a colored circle appeared, providing feedback to the subject: a green circle indicated a correct answer, while a red circle appeared when an incorrect response or no response was given. When the 2500ms-delay was over, the white circle appeared, indicating to the subject that he could once again

blink eyes. Once the participant was ready, he simultaneously pushed the button under both thumbs and the next trial began (see figure 1 for an illustration of a single trial).

Functional neural activity of the participants carrying out the semantic judgment task was recorded continuously using a whole-head CTF-VSM 275 sensors MEG system. When necessary, plastic lenses were installed in front of the subjects' eyes to ensure optimal visual acuity of the stimuli during the experimental task and to avoid magnetic perturbations (from personal glasses with metal parts). Bipolar electrooculogram (EOG) (electrodes placed at the left and right canthi for horizontal EOG and above and below the left eye for vertical EOG) as well as unipolar electroencephalogram ECG were also recorded. A cervical collar was used to limit head movement and help subjects relax in the apparatus without neck pain. The sampling rate was 1200 Hz. Two optical response boxes, one in each hand, were used to record participants' responses during the semantic judgment task.

Event-related magnetic field analysis

Third-order gradient noise reduction and low-pass-filter at 40 Hz were used on data (computed with CTF-VSM software). Visual inspection of the HEOG and VEOG signals provided the identification of blinks and eye movements, and allowed the exclusion of those trials from the analyses. Trials with an incorrect response or excessive head movement (exceeding 10 mm from baseline recording) or other external magnetic artefact were also removed. The MEG recording was segmented from - 200 ms to + 1000 ms relative to stimulus onset with the 200 ms pre-stimulus period used as a baseline period. Event-related magnetic field maps were computed by averaging signals recorded from artefact-free correct trials. Four event-related magnetic field maps were obtained (one for each of the four categories of

stimuli, i.e. abstract/low imageability; abstract/high imageability; concrete/low imageability; concrete/high imageability) for each participant.

In order to describe adequately the time course of word recognition in normal aging, three time windows were chosen for source localization analyses, on the basis of the event-related magnetic time curves (fig 2). The event-related magnetic curves show two distinct peaks in younger adults for the M100, and both time windows were chosen to reflect the cortical activity of the M100. The first time window was from 90 ms to 110 ms for both groups (M100a), while the second time window was from 133 to 153 ms for younger adults and from 120 to 140 ms for older adults (M100b). The third time window was from 155 to 175 ms for younger adults and from 183 to 203 ms for older adults, and was chosen to reflect the cortical activity around the M170.

The event-related fields were used to perform source localization, with the maximum entropy on the mean method (MEM : Amblard et al., 2004 ; Grova et al., 2006). This method is a cortically-constrained distributed source-localization approach. The cortical surface was segmented from each anatomical MRI scan using BrainVisa software (http://brainvisa.info/index_f.html). Approximately 4000 sources, orthogonal to the local surface, were distributed over the cortex of each hemisphere of each participant, and these sources were used in distributed source localization analyses, for each participant.

Cortically-constrained source images were computed for each time sample, in each condition. These images were averaged over time, during the selected time window, to estimate source activity for each of the conditions, and for each participant. Each cortical-surface average localization map was interpolated in the volume MRI image for each participant and the resulting image was smoothed using a Gaussian filter with an 8-mm

FWHM (full width at half maximum). All the images were finally normalized using SPM2 to a common template in MNI-Talairach space (ICBM 152, Montreal Neurological Institute).

Statistical analysis: To evaluate age-related differences on latency of early visual components, we performed jackknife analysis (Brisson and Jolicoeur, 2007 ; Kiesel et al., 2008) on the M100 and the M170 latency separately. Briefly, this statistical technique requires to average n waveforms with $n-1$ participants in each (a different participant is removed for each jackknife averaged waveform). Latency measures (j_i) are then obtained for each of these n grand average waveforms. In the present study, the latency corresponds to the time at which the averaged waveform reached 50% of the maximum amplitude of each component. The latency of each participant (o_i) is then derived according to $o_i = nJ - (n-1)j_i$, where J is the mean of subaverage score across n participants in the group (Smulders, 2010). Conventional independent-group t-tests are then performed on the values.

For statistical analysis on group differences, we performed analyses using a General Linear Model (AFNI ; Cox, 1996) analysis of the normalized source-localization maps. We used random field theory (RFT; Worsley et al., 2002) to determine our statistical thresholds corrected for multiple comparisons. According to RFT, a cluster of voxels with a volume of at least 49 mm^3 and a $t = 3.87$ was significant at $p < .005$, corrected for multiple comparisons.

M100 and M170 latencies

At the time at which the averaged waveform reached 50% of the maximum amplitude for the component, the difference between groups was evaluated, for each component. For latency analysis, M100a and M100b were considered as only one component, the M100. Using the jackknife approach, latency of the M100 was about 25 ms earlier for younger ($M = 83.9 \text{ ms}$, $s.d.=19.3$) than for older adults ($M = 110.8 \text{ ms}$, $s.d. = 33.6$) ($t_{(22)} = 2.45$, $p < .05$). The

M170 was also delayed in older adults. The latency of the 50% maximum amplitude was earlier in younger ($M = 145.0$ ms, $s.d.=16.0$) than in older adults ($M = 159.9$ ms, $s.d. = 13.2$) ($t_{(22)} = 2.46, p <.05$).

Age-related differences in cortical sources

Table I indicates the regions where differences of activation were found between young adults and elderly for the M100a. Differences in terms of cortical activation were found between younger and older adults mainly in occipital regions. Younger adults recruited bilateral occipital regions, especially the visual extrastriate cortices (BA18/BA19), to a greater extent than older adults. Older adults, in contrast, activated the parietal lobe, particularly the right supramarginal gyrus/inferior parietal lobule, and the left superior frontal gyrus (BA11) to a greater extent than young participants. Greater activation was also found in temporal regions, mainly in the left anterior temporal pole (BA38) and the middle and inferior temporal gyrus (BA20), regions known to be part of the semantic network.

When cortical activation was examined for the second part of the M100 (M100b), the difference of activation in occipital regions that was found to be more important for younger adults during the first time window, was no longer observed. A small locus of greater activation for older adults in the right occipital regions, mainly in the right cuneus (BA18), was even observed. However, the greatest difference in terms of loci of activation was mainly found in frontal and temporal regions, with greater activation for older adults in these regions. The lateralization of the difference of activation also changed for the M100b. While difference of activation was mainly found in the left hemisphere during the first part of the M100, older adults recruited the right hemisphere to a greater extent than younger adults in the later part of the M100. More specifically, right posterior middle temporal gyrus and right inferior temporal

gyrus were more activated for older than younger adults. However, greater activation was found in the inferior temporal gyrus, more specifically in the fusiform gyrus, for younger adults. This possibly reflects the latency difference between younger and older adults on the M170. Specific regions where differences of activation were found between both groups are listed in table II.

During the third time window, which was chosen to reflect the cortical activity at the peak latency of the M170, no region was found to be more activated for younger adults. In contrast, the left fusiform gyrus was more activated for older than younger adults. The region corresponds mainly to the “visual word form area” (VWFA) in terms of its localization, as described by Cohen et al. (2003). Likewise, the homologous region in the right fusiform gyrus showed more activation in elderly participants. The left inferior prefrontal region (BA47) was also more activated for older than younger adults. Specific regions of the temporal lobe, especially the anterior and the inferior temporal lobes which are part of the semantic network, showed once again more activation for older than younger adults. Left angular gyrus was also more activated at this latency for older than younger adults. Table III shows the specific coordinates of the cortical regions which were found to be more activated for older than younger adults during the M170 time window.

Localization images emphasizing age-related differences for the M100 and the M170 during visual word processing are presented in Figure 3. Overall, younger adults activated the occipital regions, especially the visual extrastriate cortices, to a greater extent the older adults only during the M100a. This difference of activation in favor of younger adults was no longer seen afterwards. In turn, older adults activated the fusiform gyrus to a greater extent during the

M170, area corresponding to the VWFA. Older adults also activated different regions of the semantic network at a very early latency to a greater extent than younger adults.

Discussion

The aim of this study was to compare neural patterns associated with visual word recognition in younger vs. older adults using MEG. This neuroimaging technique provides precise information on the time course of the cortical activation, and is helpful to localize the sources of the signal. Using a judgment task on visually-presented single words, our results indicate that: 1) early processes implicated in word recognition are delayed in normal aging ; 2) younger adults activate the occipital regions to a greater extent than older adults only during the first time window (90 to 110ms), reflecting the fact that the signal reaches those regions earlier ; 3) activation in occipitotemporal regions is greater for older than younger adults around the M170 ; 4) older adults recruit different regions extending outside the visual system, such as the frontal and parietal lobes, to a greater extent than younger adults during the first 200 ms after visual presentation of a single word.

The present results indicate that age significantly affects the cortical response of early visual processing of words. The cortical response in occipital regions, as reflected by the cortical response recorded around the M100, is delayed in healthy older adults. This result is in line with those from previous studies using EEG or MEG which found a delay in the latency of the first component in older adults when engaging task were used (Aine et al., 2006 ; Ceponiene et al., 2008 ; Falkenstein et al., 2006 ; Finnigan et al., 2011 ; Yordanova et al., 2004). The delayed latency in normal aging is partly explained by delayed visual sensory processing (Aine et al., 2006 ; Falkenstein et al., 2006 ; Finnigan et al., 2011). In accord with this view, greater activation was found in occipital regions for younger adults during the first

time window, about 100ms after the word presentation. However, when cortical activation was compared at the peak latency of the M100 for both groups, the difference of activation found in the visual cortices was no longer in favor of younger adults. This finding is not in accord with those reported in previous fMRI and PET studies on word recognition, which found that activation in occipital regions was greater for younger than older adults (Gold et al., 2009 ; Madden et al., 2002 ; Madden et al., 1996). However, two studies using MEG reported no age-related difference between younger and older adults in the cortical response in occipital regions at about 100 ms post-stimuli during a visual perception task (Aine et al., 2006 ; Nakamura et al., 2001). These divergent results between fMRI and MEG studies may be explained by the different imaging techniques employed. MEG is much more sensitive to the temporal course of the signal than fMRI. Older and younger adults activate the occipital regions at different time during visual processing, and studying the timing course appears fundamental to describe precisely age-related differences.

A more consistent finding with the fMRI studies results is the greater activation found in the fusiform gyrus for older adults around the latency corresponding to the M170. The region found to be more activated in the left fusiform gyrus corresponds mainly to the “visual word form area”, a region known to play a key role in reading by representing alphabetic stimuli in an abstract graphemic format (Cohen et al., 2003 ; Vigneau et al., 2005). Previous studies on word recognition have reported greater activation in the occipitotemporal regions for older adults in contrast with younger adults during a lexical decision task (Gold et al., 2009 ; Madden et al., 2002). Because lexical-semantic information is known to be resistant to normal aging (Burke and Mackay, 1997 ; Park et al., 2002), older adults may rely more on higher-order linguistic functions to accomplish this kind of task. The same pattern was

observed in the present study, where a semantic judgment task on visually-presented words was carried out. The semantic contribution may be more important than in the lexical decision task, in which the access to the meaning of the word is not necessarily required to accomplish the task (Bentin et al., 1999).

In addition to the greater difference obtained in the fusiform gyrus, age-related differences were also found in several regions known to be a part of the semantic network, such as the anterior temporal lobe (ATL), the posterior middle temporal gyrus and the inferior prefrontal regions. The anterior temporal lobe is known to act as an amodal hub (Jefferies and Lambon Ralph, 2006 ; Patterson et al., 2007), while the posterior middle temporal gyrus and the inferior prefrontal gyrus play a role in the executive aspects of semantic processing (Binder et al., 2009 ; Jefferies, 2013 ; Jefferies and Lambon Ralph, 2006 ; Whitney et al., 2011 ; Whitney et al., 2012). The left-lateralized semantic network may be closely linked to the portion of the fusiform gyrus corresponding to the VFWA (Seghier and Price, 2011 ; Vigneau et al., 2005). Using MEG, Pammer et al. (2004) found that activity in the occipitotemporal regions co-occurs with activation of different regions of the semantic network, such as the anterior temporal lobe (BA21/BA38) and the posterior middle temporal gyrus (BA37/BA39) and the inferior prefrontal regions during a lexical decision task in young adults. Similar findings were also reported by Simos et al. (2002), who explained that the implication of the posterior middle temporal gyrus in the first 200 ms during word reading reflects an automatic semantic analysis of meaningful stimuli. This top-down mechanism allows the retrieval of specific information, in the present context lexical-semantic information, at about 150ms post-stimuli to improve the decision-making process, in order to achieve the task (Chen et al., 2013). However, some authors postulate that higher-order linguistic information influences the

word reading process at a very early latency, as soon as 100 ms after the word presentation (Carreiras et al., 2014). In the current study, age-related differences were found in the semantic network regions as soon as 90 to 110ms after the word presentation. The semantic information would then benefit older adults at a very early stage during word recognition, possibly to compensate for early sensory processing deficiency, as reflected by the delayed M100 in the elderly.

This hyperactivation observed in the fusiform gyrus, however, may not be specific to visual word processing. Greater occipitotemporal recruitment in normal aging was also reported during a face perception task (Grady et al., 1994). This enhancement of activation in the ventral visual stream during visual task might indicate greater sensitivity to visual stimuli or some decrement in neural adaptation with aging (Gao et al., 2009). Indeed, some authors postulate that the ventral visual stream, and more specifically the fusiform area, becomes less specific in normal aging (De Sanctis et al., 2008 ; Grady et al., 1992 ; Park et al., 2004). However, Voss et al. (2008) proposed that age-related neural dedifferentiation may be more important for face and places, stimuli that generally recruit the right-hemispheric network, than for words and colors, normally subtended by left-lateralized regions.

In the present study, in addition to the left-lateralized network generally activated during word processing, greater right fusiform gyrus activation was also found in older adults. The bilateralization of the fusiform area during normal aging has been previously observed in ERP studies during alphanumeric passive viewing (De Sanctis et al., 2008), but also during a word processing task (Finnigan et al., 2011). This right fusiform gyrus is generally more activated for faces and objects (Gainotti and Marra, 2011) but also for letter string and false font (Tagamets et al., 2000 ; Vigneau et al., 2005). In young adults, the left-hemispheric

activation during word reading is explained by a decrease in right fusiform gyrus activation (Seghier and Price, 2011 ; Vigneau et al., 2005). Some authors argue that the reduced right-hemispheric implication during word reading may be explained by less reliance on visual properties, which would be supported by the right-hemispheric regions, and by a greatest contribution of top-down mechanisms from the language system (Seghier and Price, 2011). According to this interpretation, reading expertise reduces the contribution of the right-hemispheric structures during word reading. In the context of normal aging, this hypothesis seems more unlikely. Right fusiform gyrus activation may be reduced in older adults because they have more expertise in reading than younger adults, which was not the case in the present study. Nonetheless, Vigneau et al. (2005) proposed that the reduced right-hemispheric activation during word reading in young adults may be triggered by suppression mechanisms, coming mostly from the left semantic areas. Based on this hypothesis, the greater right fusiform activation observed in normal aging during word recognition would be explained by a lack in inhibition processes. In an EEG study, Plomp et al. (2012) found that top-down suppression mechanisms may be less efficient in older adults during a visual detection task. A distinct neural pattern in older adults, with greater activation of the fronto-parietal network, was observed, even though the behavioral performance was identical between younger and elderly participants during the task. The authors interpreted this enhancement of activation in the fronto-parietal circuit as reflecting a dysfunctional activity (Plomp et al., 2012). However, Finnigan et al. (2011) also concluded that attentional suppression of irrelevant information may be less efficient in normal aging during a word recognition task in a context of working memory load, with a greater recruitment of the fronto-parietal network. The authors proposed that older adults would then compensate by an attentional enhancement in order to benefit

from the visual features of words, generally processed by the right fusiform gyrus (Seghier and Price, 2011), to adequately complete the task. In the current study, greatest activation for older adults was also found in regions known to play a role in stimulus-driven attention, such as the right inferior parietal lobule and the right middle frontal gyrus (BA6), globally corresponding to the frontal eye field (Corbetta and Shulman, 2002 ; Paus, 1996). The link between the right-hemispheric activation in the fusiform gyrus, and enhanced activation in the fronto-parietal network remains unclear. However, the hypothesis of neural dedifferentiation in normal aging, combined with changes in attentional processes, may explained the age-related differences in neural pattern during visual word recognition.

Conclusion

In summary, this study was the first to our knowledge to compare patterns of cortical activation associated with perceptual visual processes between young and older healthy adults during visual word recognition using MEG. Our results first showed that early visual sensory processes are delayed in healthy aging. While a similar pattern of activation was found in visual extrastriate cortex across groups, older adults recruited the occipitotemporal region as well as several regions of the semantic network to a greater extent than younger adults during the first 200 ms of the visual word recognition process. This pattern of enhanced activation in these latter regions may suggest that healthy older adults rely to a greater extent on higher-order semantic processes at very early latencies, possibly in order to compensate for delayed visual sensory processes. However, neural dedifferentiation in normal aging, combined with changes in attentional processes, may also be related to the neural pattern observed in normal aging during visual word recognition, even though more work is needed to confirm this hypothesis.

References

- Aine, C.J., Woodruff, C.C., Knoefel, J.E., Adair, J.C., Hudson, D., Qualls, C., Bockholt, J., Best, E., Kovacevic, S., Cobb, W., Padilla, D., Hart, B., Stephen, J.M. 2006. Aging: compensation or maturation? *Neuroimage*. 32: 1891-1904.
- Amblard, C., Lapalme, E., Lina, J.M. 2004. Biomagnetic source detection by maximum entropy and graphical models. *IEEE Trans Biomed Eng*. 51: 427-442.
- Bentin, S., Mouchetant-Rostaing, Y., Giard, M.H., Echallier, J.F., Pernier, J. 1999. ERP manifestations of processing printed words at different psycholinguistic levels: time course and scalp distribution. *J Cogn Neurosci*. 11: 235-260.
- Binder, J.R., Desai, R.H., Graves, W.W., Conant, L.L. 2009. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*. 19: 2767-2796.
- Brisson, B., Jolicoeur, P. 2007. A psychological refractory period in access to visual short-term memory and the deployment of visual-spatial attention: multitasking processing deficits revealed by event-related potentials. *Psychophysiology*. 44: 323-333.
- Burianova, H., Lee, Y., Grady, C.L., Moscovitch, M. 2013. Age-related dedifferentiation and compensatory changes in the functional network underlying face processing. *Neurobiol Aging*. 34: 2759-2767.
- Burke, D.M., Mackay, D.G. 1997. Memory, language, and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 352: 1845-1856.
- Carreiras, M., Armstrong, B.C., Perea, M., Frost, R. 2014. The what, when, where, and how of visual word recognition. *Trends Cogn Sci*. 18: 90-98.

- Ceponiene, R., Westerfield, M., Torki, M., Townsend, J. 2008. Modality-specificity of sensory aging in vision and audition: evidence from event-related potentials. *Brain Res.* 1215: 53-68.
- Chen, Y., Davis, M.H., Pulvermuller, F., Hauk, O. 2013. Task modulation of brain responses in visual word recognition as studied using EEG/MEG and fMRI. *Front Hum Neurosci.* 7: 376.
- Cohen, L., Lehericy, S., Chochon, F., Lemer, C., Rivaud, S., Dehaene, S. 2002. Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain.* 125: 1054-1069.
- Cohen, L., Martinaud, O., Lemer, C., Lehericy, S., Samson, Y., Obadia, M., Slachevsky, A., Dehaene, S. 2003. Visual word recognition in the left and right hemispheres: anatomical and functional correlates of peripheral alexias. *Cereb Cortex.* 13: 1313-1333.
- Corbetta, M., Shulman, G.L. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 3: 201-215.
- Cornelissen, P.L., Kringelbach, M.L., Ellis, A.W., Whitney, C., Holliday, I.E., Hansen, P.C. 2009. Activation of the left inferior frontal gyrus in the first 200 ms of reading: evidence from magnetoencephalography (MEG). *PLoS One.* 4: e5359.
- Cox, R.W. 1996. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res.* 29: 162-173.
- De Sanctis, P., Katz, R., Wylie, G.R., Sehatpour, P., Alexopoulos, G.S., Foxe, J.J. 2008. Enhanced and bilateralized visual sensory processing in the ventral stream may be a feature of normal aging. *Neurobiol Aging.* 29: 1576-1586.

- Di Russo, F., Spinelli, D., Morrone, M.C. 2001. Automatic gain control contrast mechanisms are modulated by attention in humans: evidence from visual evoked potentials. *Vision Res.* 41: 2435-2447.
- Falkenstein, M., Yordanova, J., Koley, V. 2006. Effects of aging on slowing of motor-response generation. *Int J Psychophysiol.* 59: 22-29.
- Fiez, J.A., Petersen, S.E. 1998. Neuroimaging studies of word reading. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95: 914-921.
- Finnigan, S., O'Connell, R.G., Cummins, T.D., Broughton, M., Robertson, I.H. 2011. ERP measures indicate both attention and working memory encoding decrements in aging. *Psychophysiology.* 48: 601-611.
- Gainotti, G., Marra, C. 2011. Differential contribution of right and left temporo-occipital and anterior temporal lesions to face recognition disorders. *Front Hum Neurosci.* 5: 55.
- Gao, L., Xu, J., Zhang, B., Zhao, L., Harel, A., Bentin, S. 2009. Aging effects on early-stage face perception: an ERP study. *Psychophysiology.* 46: 970-983.
- Gold, B.T., Andersen, A.H., Jicha, G.A., Smith, C.D. 2009. Aging influences the neural correlates of lexical decision but not automatic semantic priming. *Cereb Cortex.* 19: 2671-2679.
- Grady, C.L., Haxby, J.V., Horwitz, B., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I., Ungerleider, L.G., Mishkin, M., Carson, R.E., Herscovitch, P. 1992. Dissociation of object and spatial vision in human extrastriate cortex: age-related changes in activation of regional cerebral blood flow measured with [(15) o]water and positron emission tomography. *J Cogn Neurosci.* 4: 23-34.

- Grady, C.L., Maisog, J.M., Horwitz, B., Ungerleider, L.G., Mentis, M.J., Salerno, J.A., Pietrini, P., Wagner, E., Haxby, J.V. 1994. Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *J Neurosci.* 14: 1450-1462.
- Grova, C., Makni, S., Flandin, G., Ciuciu, P., Gotman, J., Poline, J.B. 2006. Anatomically informed interpolation of fMRI data on the cortical surface. *Neuroimage.* 31: 1475-1486.
- Jefferies, E. 2013. The neural basis of semantic cognition: converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex.* 49: 611-625.
- Jefferies, E., Lambon Ralph, M.A. 2006. Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain.* 129: 2132-2147.
- Joubert, S., Beaugregard, M., Walter, N., Bourguoin, P., Beaudoin, G., Leroux, J.M., Karama, S., Lecours, A.R. 2004. Neural correlates of lexical and sublexical processes in reading. *Brain Lang.* 89: 9-20.
- Kemmotsu, N., Girard, H.M., Kucukboyaci, N.E., McEvoy, L.K., Hagler, D.J., Jr., Dale, A.M., Halgren, E., McDonald, C.R. 2012. Age-related changes in the neurophysiology of language in adults: relationship to regional cortical thinning and white matter microstructure. *J Neurosci.* 32: 12204-12213.
- Kiesel, A., Miller, J., Jolicoeur, P., Brisson, B. 2008. Measurement of ERP latency differences: a comparison of single-participant and jackknife-based scoring methods. *Psychophysiology.* 45: 250-274.
- Levine, B.K., Beason-Held, L.L., Purpura, K.P., Aronchick, D.M., Optican, L.M., Alexander, G.E., Horwitz, B., Rapoport, S.I., Schapiro, M.B. 2000. Age-related differences in visual perception: a PET study. *Neurobiol Aging.* 21: 577-584.

- Luck, S.J. 2005. An introduction to the event-related potential technique. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
- Madden, D.J., Langley, L.K., Denny, L.L., Turkington, T.G., Provenzale, J.M., Hawk, T.C., Coleman, R.E. 2002. Adult age differences in visual word identification: functional neuroanatomy by positron emission tomography. *Brain Cogn.* 49: 297-321.
- Madden, D.J., Turkington, T.G., Coleman, R.E., Provenzale, J.M., DeGrado, T.R., Hoffman, J.M. 1996. Adult age differences in regional cerebral blood flow during visual word identification: evidence from H215O PET. *Neuroimage.* 3: 127-142.
- Marinkovic, K. 2004. Spatiotemporal dynamics of word processing in the human cortex. *Neuroscientist.* 10: 142-152.
- Nakamura, A., Yamada, T., Abe, Y., Nakamura, K., Sato, N., Horibe, K., Kato, T., Kachi, T., Ito, K. 2001. Age-related changes in brain neuromagnetic responses to face perception in humans. *Neurosci Lett.* 312: 13-16.
- Nobre, A.C., Allison, T., McCarthy, G. 1994. Word recognition in the human inferior temporal lobe. *Nature.* 372: 260-263.
- Onofrj, M., Thomas, A., Iacono, D., D'Andreamatteo, G., Paci, C. 2001. Age-related changes of evoked potentials. *Neurophysiol Clin.* 31: 83-103.
- Pammer, K., Hansen, P.C., Kringelbach, M.L., Holliday, I., Barnes, G., Hillebrand, A., Singh, K.D., Cornelissen, P.L. 2004. Visual word recognition: the first half second. *Neuroimage.* 22: 1819-1825.
- Park, D.C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N.S., Smith, A.D., Smith, P.K. 2002. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging.* 17: 299-320.

- Park, D.C., Polk, T.A., Park, R., Minear, M., Savage, A., Smith, M.R. 2004. Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101: 13091-13095.
- Patterson, K., Nestor, P.J., Rogers, T.T. 2007. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci.* 8: 976-987.
- Paus, T. 1996. Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia.* 34: 475-483.
- Peiffer, A.M., Hugenschmidt, C.E., Maldjian, J.A., Casanova, R., Srikanth, R., Hayasaka, S., Burdette, J.H., Kraft, R.A., Laurienti, P.J. 2009. Aging and the interaction of sensory cortical function and structure. *Hum Brain Mapp.* 30: 228-240.
- Plomp, G., Kunchulia, M., Herzog, M.H. 2012. Age-related changes in visually evoked electrical brain activity. *Hum Brain Mapp.* 33: 1124-1136.
- Polich, J. 1997. EEG and ERP assessment of normal aging. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 104: 244-256.
- Salmelin, R., Service, E., Kiesila, P., Uutela, K., Salonen, O. 1996. Impaired visual word processing in dyslexia revealed with magnetoencephalography. *Ann Neurol.* 40: 157-162.
- Seghier, M.L., Price, C.J. 2011. Explaining left lateralization for words in the ventral occipitotemporal cortex. *J Neurosci.* 31: 14745-14753.
- Simos, P.G., Breier, J.I., Fletcher, J.M., Foorman, B.R., Castillo, E.M., Papanicolaou, A.C. 2002. Brain mechanisms for reading words and pseudowords: an integrated approach. *Cereb Cortex.* 12: 297-305.

- Smulders, F.T. 2010. Simplifying jackknifing of ERPs and getting more out of it: retrieving estimates of participants' latencies. *Psychophysiology*. 47: 387-392.
- Stothart, G., Tales, A., Kazanina, N. 2013. Evoked potentials reveal age-related compensatory mechanisms in early visual processing. *Neurobiol Aging*. 34: 1302-1308.
- Tagamets, M.A., Novick, J.M., Chalmers, M.L., Friedman, R.B. 2000. A parametric approach to orthographic processing in the brain: an fMRI study. *J Cogn Neurosci*. 12: 281-297.
- Tarkiainen, A., Cornelissen, P.L., Salmelin, R. 2002. Dynamics of visual feature analysis and object-level processing in face versus letter-string perception. *Brain*. 125: 1125-1136.
- Tarkiainen, A., Helenius, P., Hansen, P.C., Cornelissen, P.L., Salmelin, R. 1999. Dynamics of letter string perception in the human occipitotemporal cortex. *Brain*. 122 (Pt 11): 2119-2132.
- Vigneau, M., Jobard, G., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N. 2005. Word and non-word reading: what role for the Visual Word Form Area? *Neuroimage*. 27: 694-705.
- Vogel, E.K., Luck, S.J. 2000. The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*. 37: 190-203.
- Voss, M.W., Erickson, K.I., Chaddock, L., Prakash, R.S., Colcombe, S.J., Morris, K.S., Doerksen, S., Hu, L., McAuley, E., Kramer, A.F. 2008. Dedifferentiation in the visual cortex: an fMRI investigation of individual differences in older adults. *Brain Res*. 1244: 121-131.
- Wheat, K.L., Cornelissen, P.L., Frost, S.J., Hansen, P.C. 2010. During visual word recognition, phonology is accessed within 100 ms and may be mediated by a speech production code: evidence from magnetoencephalography. *J Neurosci*. 30: 5229-5233.

- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M.A., Jefferies, E. 2011. The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cereb Cortex*. 21: 1066-1075.
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M.A., Jefferies, E. 2012. Executive semantic processing is underpinned by a large-scale neural network: revealing the contribution of left prefrontal, posterior temporal, and parietal cortex to controlled retrieval and selection using TMS. *J Cogn Neurosci*. 24: 133-147.
- Woodhead, Z.V., Barnes, G.R., Penny, W., Moran, R., Teki, S., Price, C.J., Leff, A.P. 2014. Reading front to back: MEG evidence for early feedback effects during word recognition. *Cereb Cortex*. 24: 817-825.
- Worsley, K.J., Liao, C.H., Aston, J., Petre, V., Duncan, G.H., Morales, F., Evans, A.C. 2002. A general statistical analysis for fMRI data. *Neuroimage*. 15: 1-15.
- Yordanova, J., Kolev, V., Hohnsbein, J., Falkenstein, M. 2004. Sensorimotor slowing with ageing is mediated by a functional dysregulation of motor-generation processes: evidence from high-resolution event-related potentials. *Brain*. 127: 351-362.

Figure 1

Methodological design of the semantic judgment task

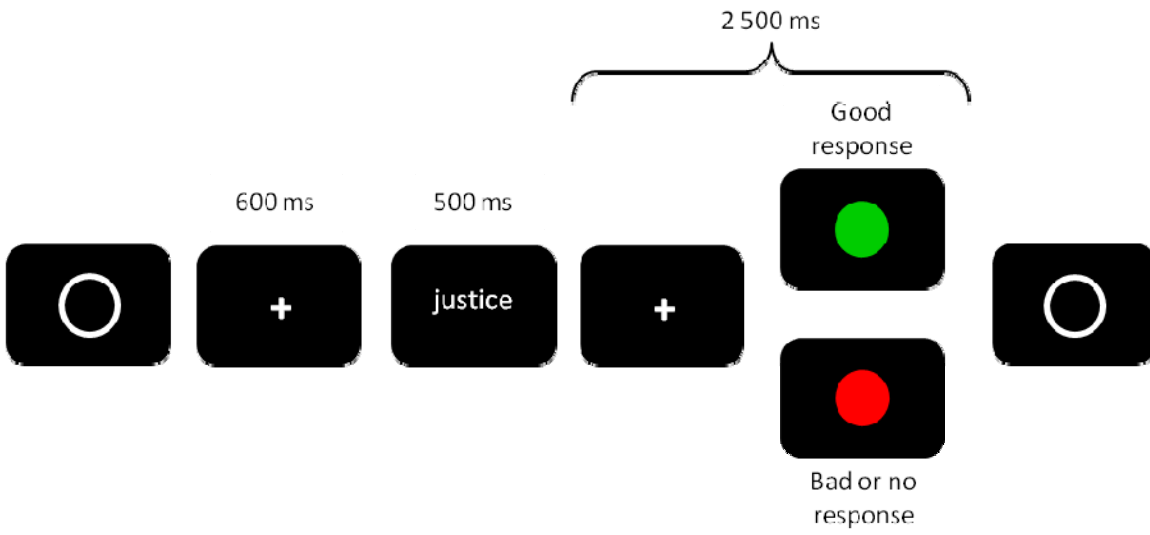


Figure 2
Event-related magnetic time curves

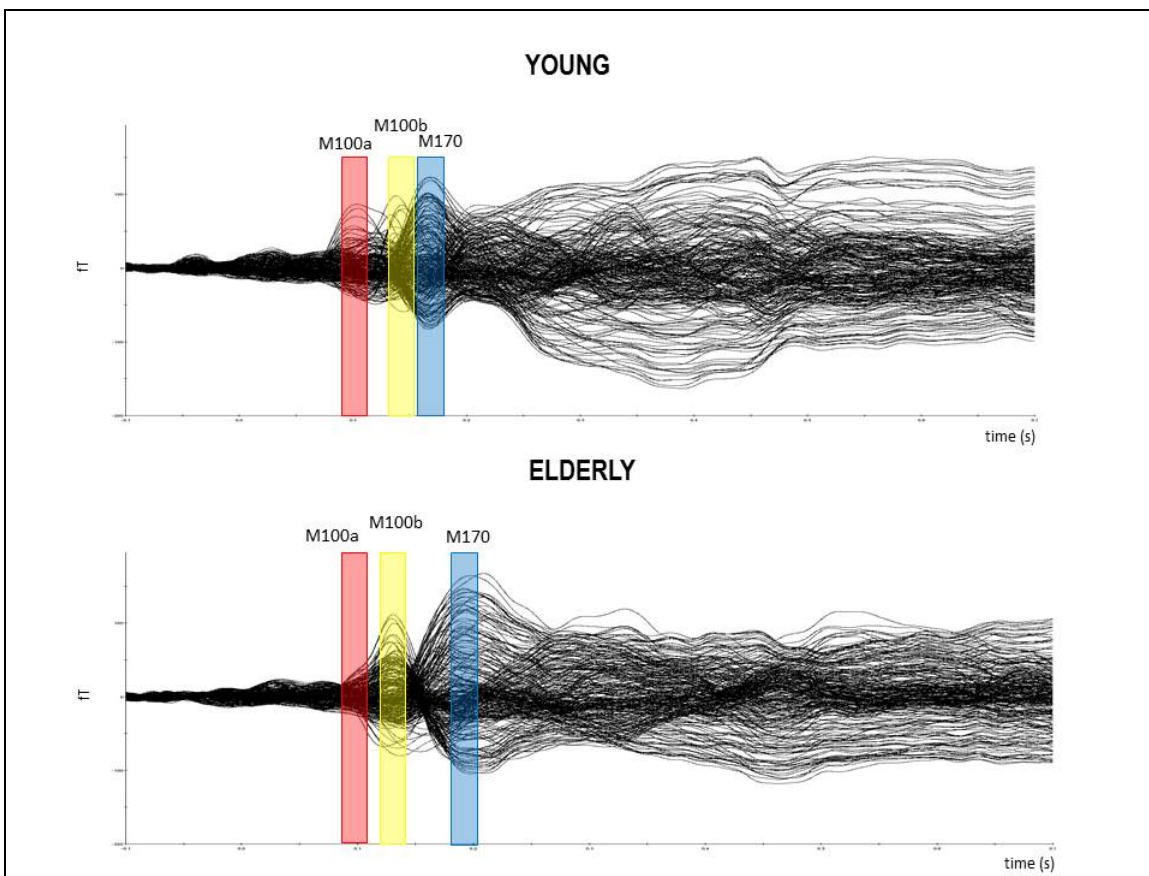


Fig.2. Event-related magnetic time curves for young adults (top) and elderly (bottom). Three time windows were chosen for statistical analysis. The first time window (red) represents the first part of the M100 (M100a) while the second time window (yellow) represents the second part of the M100 (M100b). The third time window (blue) represents the M170. Localization source analyses were performed on these three time windows, separately. Time curves are presented from -100ms to 700ms to emphasize on relevant time windows.

Table I

Cortical areas showing difference of activation between young and elderly during the M100a

Lobe	Regions (BA)	X	Y	Z	Cluster Size	T-Value
<i>YOUNG > ELDERLY</i>						
Occipital	L. Cuneus (BA19/BA18)	-9	-88	25	963	6.56
	L. Lingual (BA19)	-29	-68	-3	53	4.73
<i>ELDERLY > YOUNG</i>						
Temporal	L. Superior Temporal Gyrus (BA38)	-29	6	-49	237	6.03
	L. Middle Temporal Gyrus (BA21)	-58	10	-39	112	5.88
		-70	-30	-17	51	4.70
	L. Inferior Temporal Gyrus (BA21)	-68	-5	-25	49	4.61
Frontal	L. Superior Frontal Gyrus (BA11)	-15	51	-29	160	5.85
		-25	61	-17	96	5.52
Parietal	R. Inferior Parietal Lobule (BA40)	56	-43	42	82	5.69

Peak of activation differences between younger and older adults. A minimum cluster of 49 voxels and a significance statistical threshold at $p < .005$ corrected for multiple comparisons have been used. Talairach/MNI coordinates are provided.

Table II

Cortical areas showing difference of activation between young and elderly during the M100b

Lobe	Regions (BA)	X	Y	Z	Cluster Size	T-Value
<i>YOUNG > ELDERLY</i>						
Temporal	L. Inferior Temporal Gyrus (BA19/BA37)	-56	-74	-5	50	5.93
Cingulate	L. Posterior Cingulate	-3	-26	19	49	5.56
<i>ELDERLY > YOUNG</i>						
Occipital	R. Cuneus	7	-104	24	50	4.61
Temporal	R. posterior Middle Temporal Gyrus	33	-79	19	68	6.46
		72	-48	1	60	5.42
	R. Inferior Temporal Gyrus (BA20)	68	-24	-29	56	5.63
Frontal	L. Orbital Gyrus (BA11)	-3	43	-30	177	5.12
	L. Superior Frontal Gyrus (BA11)	-27	62	-12	149	5.34
	R. Middle/Superior Frontal Gyrus (BA6)	29	8	52	107	6.76
	R. Medial Frontal Gyrus (BA11)	5	48	-13	61	4.87
<p>Peak of activation differences between younger and older adults. A minimum cluster of 49 voxels and a significance statistical threshold at $p < .005$ corrected for multiple comparisons have been used. Talairach/MNI coordinates are provided.</p>						

Table III

Cortical areas showing difference of activation between young and elderly during the M170

Lobe	Regions (BA)	X	Y	Z	Cluster Size	T-Value
<i>ELDERLY > YOUNG</i>						
Occipital	L. Middle Occipital Gyrus (BA19/BA18)	-45	-87	7	256	6.40
	L. Cuneus (BA19)	-21	-94	22	86	7.54
	R. Lingual Gyrus (BA18)	11	-86	-20	64	5.09
Temporal	L. Inferior Temporal Gyrus (BA20/BA38)	-41	-2	-54	1089	6.99
		-58	-32	-34	52	5.12
	L. Superior Temporal Gyrus (BA38)	-27	10	-48	129	5.48
	L. Fusiform Gyrus (BA19)	-35	-77	-32	125	6.22
	L. Inferior Temporal Gyrus (BA37)	-60	-57	14	63	5.04
	R. Fusiform Gyrus (BA37)	43	-48	-40	196	5.76
		56	-57	-21	150	4.93
	R. post. Middle Temporal Gyrus (BA19/BA39)	52	-67	11	130	6.57
	R. Middle Temporal Gyrus (BA20)	72	-24	-24	72	5.58
Frontal	L. Orbital Gyrus (BA11)	-13	47	-27	240	5.71
	L. Precentral Gyrus (BA4/BA6)	-64	1	21	73	5.37
	L. Inferior Prefrontal Gyrus (BA47)	-45	27	-7	63	5.35
	R. Postcentral Gyrus (BA4/BA6)	66	-14	31	103	6.08
Parietal	L. Angular Gyrus (BA39)	-47	-82	34	51	5.60
Cingulate	R. Cingulate Gyrus	25	1	29	134	6.05
Peak of activation differences between younger and older adults. A minimum cluster of 49 voxels and a significance statistical threshold at $p < .005$ corrected for multiple comparisons have been used. Talairach/MNI coordinates are provided.						

Figure 3

Brain regions showing activation differences between younger and older adults for three time windows



Fig. 3. Areas of greater activation for young adults relative to older adults are represented by blue colors, while red colors represent areas of greater activation for older adults relative to young adults. The scale illustrated the value of the t-test (for a direct contrast Young - Old). The statistical threshold had been reduced in order to illustrate more clearly the age-related differences on the 3D brain representation during visual word processing. In order, we found, from the top, the right hemisphere, the left hemisphere, the posterior view and, at the bottom, the ventral view of the brain.

CHAPITRE IV : DISCUSSION GÉNÉRALE

4.1 Rappel des objectifs et synthèse des résultats

L'objectif de la thèse était de caractériser les substrats cérébraux du traitement perceptif et sémantique des mots dans le VN, en employant la MEG comme technique d'investigation de l'activité cérébrale. En offrant une excellente résolution temporelle, cette méthode de neuroimagerie permet d'étudier les processus qui arrivent de manière successive dans le temps, tout en offrant aussi une bonne résolution spatiale. Un groupe de participants âgés en bonne santé a été comparé à un groupe de jeunes adultes lors d'une tâche de jugement sémantique sur des mots, présentés un à un en modalité visuelle. Alors que le premier article porte sur les différences relatives à l'âge au sein du traitement sémantique des mots, en concentrant les analyses statistiques sur la N400, le second s'attarde aux changements qui accompagnent le VN lors du traitement perceptuel, en misant sur les 200 premières millisecondes d'activation cérébrale.

4.1.1 Synthèse des résultats du premier article

L'objectif du premier article était d'investiguer les substrats cérébraux du traitement sémantique dans le VN, en utilisant une épreuve de jugement sémantique sur des mots concrets et abstraits. Sur la base d'une revue de la littérature présentée dans cette thèse, nous avons émis l'hypothèse que nous obtiendrions des différences d'activation entre les groupes de participants jeunes et âgés dans un ensemble de régions faisant partie du réseau sémantique, plus particulièrement au sein des structures impliquées dans le contrôle exécutif de l'information sémantique, en dépit d'une performance comportementale similaire entre les deux groupes. Plus spécifiquement, nous avons émis l'hypothèse que le IPC serait moins

activé chez les participants âgés en bonne santé que chez les participants jeunes alors que le cortex temporo-pariétal, également impliqué dans la sélection du contenu sémantique, serait en revanche plus activé chez le groupe de participants âgés que chez le groupe de participants jeunes. Par ailleurs, il était également attendu qu'aucune différence d'activation relative à l'âge ne serait observée dans le ATL, qui agit comme lieu d'intégration du matériel sémantique. L'activité cérébrale a été enregistrée à l'aide de la MEG, et les analyses statistiques ont été concentrées autour de la N400, une composante fortement associée au traitement sémantique (Kutas & Federmeier, 2000; Lau et al., 2008).

Les résultats ont montré qu'en dépit d'une performance comportementale équivalente en ce qui a trait à l'exactitude du jugement sémantique, on observait des différences d'activation dans les régions sous-tendant le contrôle exécutif de la MS. En effet, une activation plus importante du IPC (BA47) a été trouvée chez les participants jeunes que chez les participants âgés. En contrepartie, ces derniers ont montré une plus grande activation des régions temporo-pariétales, comprenant entre autres le cortex temporal moyen postérieur bilatéral et le lobule pariétal inférieur droit, que les jeunes adultes. Ces résultats confirment en partie nos hypothèses, et suggèrent que les processus exécutifs du traitement sémantique pourraient être soumis à une certaine réorganisation cérébrale au cours du VN. En revanche, contrairement à ce qui était attendu, le ATL gauche était également davantage activé par les participants âgés que par les jeunes. Cette sur-activation du ATL pourrait refléter une plus grande expertise avec le matériel sémantique chez les personnes âgées, qui se traduirait par une meilleure organisation de ce réseau et par une utilisation plus efficace des connaissances sémantiques.

4.1.2 Synthèse des résultats du second article

L'objectif du deuxième article était de caractériser les substrats cérébraux des processus de reconnaissance visuelle des mots qui opèrent dans le VN. Une de nos hypothèses stipulait que les composantes précoces du traitement visuel de mots, soit la M100 et la M170, seraient retardées dans le VN. En parallèle, il était attendu qu'une diminution de l'activation cérébrale serait observée dans le cortex visuel chez les personnes âgées saines en comparaison avec les jeunes adultes. En contrepartie, nous avons émis l'hypothèse que les régions occipito-temporales seraient davantage activées par les participants âgés. Il était aussi attendu que d'autres régions corticales, faisant notamment partie du réseau sémantique, seraient davantage sollicitées par le groupe de participants âgés que par le groupe de jeunes adultes. Afin de vérifier nos hypothèses, l'activité cérébrale des deux groupes de participants, un groupe de participants jeunes adultes et un groupe de participants âgés en bonne santé, a été enregistrée avec la MEG en employant une tâche de jugement sémantique de mots présentés visuellement puis comparée. Les analyses statistiques ont été menées sur trois fenêtres temporelles d'intérêt à l'intérieur des 200 premières millisecondes suite à la présentation visuelle du mot.

Plusieurs de nos hypothèses ont été corroborées. Tout d'abord, les processus perceptuels précoces impliqués dans la reconnaissance de mots isolés étaient retardés dans le VN. En effet, tant la M100 que la M170 montraient une latence plus tardive chez les participants âgés, possiblement en raison d'un ralentissement des processus sensoriels visuels. Par ailleurs, les participants jeunes activaient davantage le cortex visuel extrastrié que les participants âgés, mais uniquement dans la première fenêtre temporelle. Ce patron suggère donc que, bien qu'un délai dans le signal soit observé, l'activation le cortex visuel extrastrié

serait similaire pour les deux groupes de participants. En contrepartie, les régions occipito-temporales bilatérales étaient plus activées par les participants âgés que jeunes. Les sujets âgés recrutèrent aussi davantage différentes régions à l'extérieur des régions de la voie visuelle ventrale, telles que les régions frontales et pariétales, en comparaison avec les participants jeunes. Enfin, certaines aires faisant partie du réseau sémantique, telles que le ATL, étaient davantage activées par les participants âgés que jeunes dans les premières 100 ms suite à la présentation visuelle d'un mot. L'ensemble des résultats de cette deuxième étude suggère que des changements cérébraux opèrent chez les personnes âgées en relation avec le traitement perceptif visuel des mots. Les personnes âgées saines pourraient ainsi s'appuyer davantage sur un système lexico-sémantique de plus haut niveau dès les premières étapes du traitement perceptif visuel, en conséquence de leur expérience antérieure et de leur bagage sémantique accumulé au fil des années, mais ce de manière automatique.

Les implications théoriques de ces résultats, ainsi que ceux du premier article, seront maintenant abordées de manière plus approfondie dans la section qui suit.

4.2 Implications théoriques générales

4.2.1 Modifications des substrats cérébraux de la mémoire sémantique dans le vieillissement normal

Bien qu'il ait été longtemps défendu que les substrats cérébraux qui sous-tendent la MS ne subissent aucune modification avec l'avancée en âge, essentiellement en raison du maintien de la performance des seniors à des tâches comportementales, des études récentes suggèrent que le VN s'accompagnerait de modifications au sein du réseau sémantique

(Ansado et al., 2013; Berlingeri et al., 2010; Galdo-Alvarez et al., 2009; Wierenga et al., 2008). Les résultats de la présente thèse montrent que des modifications cérébrales opèrent chez les participants âgés, principalement au sein des régions impliquées dans les processus exécutifs de la MS. En effet, nos résultats montrent une hypoactivation des régions préfrontales inférieures des participants âgés en dépit d'une performance comportementale équivalente à celle des jeunes adultes lors d'une épreuve sémantique. Par ailleurs, les participants âgés activaient davantage les régions temporo-pariétales que les jeunes adultes. Rappelons que les régions préfrontales inférieures et temporo-pariétales jouent toutes deux un rôle dans la recherche, la sélection et la manipulation de l'information sémantique (Jefferies, 2013). La contribution fonctionnelle de chacune de ces régions aux processus exécutifs sémantiques demeure à ce jour mal comprise, et davantage d'études seront nécessaires afin de clarifier cet aspect. Néanmoins, les résultats obtenus dans le cadre de la présente thèse suggèrent que les personnes âgées saines s'appuient moins sur les régions antérieures et davantage sur les régions postérieures que les jeunes adultes afin de réaliser de manière efficace une tâche de jugement sémantique.

Ce patron cérébral apparaît être l'opposé du modèle PASA, proposé par Davis et collaborateurs (2008). En effet, ce modèle de réorganisation cérébrale propose que, au cours du VN, il existerait une diminution de l'activation des aires postérieures au profit d'une augmentation des aires antérieures. Dans le présent cas, nous avons plutôt observé une augmentation de l'activation des aires postérieures, principalement dans le cortex temporo-pariétal, et une diminution de l'activation des régions antérieures, plus précisément dans le IPC gauche. Davis et collaborateurs (2008) avaient toutefois proposé que, étant donné que la MS est mieux préservée dans le VN que les autres fonctions cognitives, la réattribution des

ressources en MS ne serait pas la même que celle observée pour les fonctions qui déclinent avec l'âge. Le patron PASA ne s'appliquerait donc pas lorsque des tâches cognitives de nature sémantique sont employées, ce qui paraît en accord avec nos résultats. Dans ce contexte, il est possible que la MS, qui est plus résistante au déclin cognitif, implique des changements cérébraux différents de ceux observés pour les autres fonctions cognitives, comme la mémoire de travail ou la mémoire épisodique.

Dans le cas présent, les différences cérébrales s'observent particulièrement dans les régions impliquées dans les aspects exécutifs du traitement sémantique. Reuter-Lorenz et Cappell (2008) ont d'ailleurs suggéré que les changements dans le recrutement exécutif représenterait la première façon dont le cerveau âgé s'adapterait tant sur le plan neurologique que cognitif. En ce qui a trait aux différences d'hyperactivation vs. hypoactivation que nous avons observées au sein du IPC et du cortex temporo-pariétal, il est possible que chacune de ces régions soit impliquée de manière distincte dans le processus de sélection du matériel sémantique, ce qui expliquerait les différences neuronales observées. Le IPC pourrait, par exemple, être davantage sollicité lorsque des processus contrôlés doivent être déployés, alors que le cortex temporo-pariétal serait plus impliqué dans les processus automatiques. Le même genre de dichotomie fonctionnelle s'observe pour les processus attentionnels; alors que le lobe préfrontal est recruté lorsque les personnes doivent se concentrer afin de résoudre un nouveau problème, ce qui nécessite davantage de processus contrôlés, cette région n'est plus sollicitée lorsque la tâche s'automatise (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Sachant que les processus automatiques impliqués dans le traitement sémantique sont davantage préservés au cours du VN que les processus contrôlés (Grieder et al., 2012; Wlotko et al., 2010), ceci pourrait expliquer pourquoi les personnes âgées saines activent plus les régions postérieures que les

régions antérieures lorsqu'un traitement sémantique de nature réceptive est exigé. Ceci pourrait également expliquer la différence relative à l'âge rapportée dans les tâches de production vs. de compréhension de matériel sémantique. Il est juste de penser que lorsqu'une réponse doit être produite, les processus contrôlés sont davantage sollicités afin de mener une recherche efficace et de sélectionner la bonne information en MS. Ces processus étant moins efficaces avec une progression en âge, une sur-activation des lobes préfrontaux par les personnes âgées est nécessaire afin de maintenir une performance équivalente à celles des jeunes adultes. Par ailleurs, lorsque des tâches sémantiques de nature réceptive sont utilisées, le recrutement de processus de sélection contrôlés ne s'avère pas aussi essentiel. Les processus automatiques seraient alors suffisants pour bien accomplir la tâche. Cette interprétation serait d'ailleurs en accord avec la proposition de Peelle et collaborateurs (2013), qui évoquent que les régions préfrontales seraient moins cruciales que les régions plus postérieures dans la réalisation d'une tâche de jugement sémantique, ainsi qu'avec celle de Noonan et collaborateurs (2013), qui stipulent que le cortex temporal moyen serait davantage impliqué dans les tâches sémantiques de nature réceptive. Ces hypothèses demeurent toutefois spéculatives, la méthodologie actuelle ne nous permettant pas d'émettre des conclusions solides à ce propos.

Ainsi, sur la base de nos résultats et de l'interprétation qui en découle, nous croyons que le modèle CRUNCH pourrait s'avérer un modèle plus adéquat pour expliquer les modifications cérébrales du volet exécutif du réseau sémantique qui accompagnent le VN. Proposée par Reuter-Lorenz et Cappell (2008), cette conception théorique stipule que les personnes âgées saines activent différemment certaines régions, en comparaison avec les jeunes adultes, lors de l'exécution d'une tâche de nature cognitive. La sur-activation ou la

sous-activation d'une région cérébrale chez les âgés sains, qui ne se limite pas seulement au cortex préfrontal mais qui peut s'étendre à plusieurs autres régions cérébrales, serait liée aux demandes cognitives requises pour réaliser une tâche précise. Afin de maintenir une performance équivalente à celles des jeunes adultes, les personnes âgées recruteraient davantage de ressources neuronales. Ainsi, dans le présent contexte, les participants âgés activent davantage le cortex temporo-pariétal, qui pourrait être impliqué dans les processus automatiques de recherche en MS, pour accomplir adéquatement l'épreuve de décision sémantique.

Par ailleurs, il a aussi été avancé que les différences d'activation relatives à l'âge pourraient être liées au déploiement de stratégies différentes par les seniors. Plusieurs auteurs ont d'ailleurs avancé que les stratégies utilisées par les personnes âgées et les jeunes adultes lors d'une tâche sémantique expliquaient les modifications cérébrales observées, et permettaient aux personnes vieillissantes de conserver une bonne performance sur le plan comportemental (Aine et al., 2006; Berlingeri et al., 2010; Wingfield & Grossman, 2006). Ansado et collaborateurs (2013) avaient expliqué que, pour une performance comportementale équivalente à une tâche de jugement sémantique, les jeunes adultes employaient plus de stratégies exécutives, une interprétation induite de la plus grande activation des régions frontales observées dans le cadre de leur étude pour le groupe jeune, alors que les personnes âgées utilisaient davantage leurs connaissances sémantiques.

Nos résultats appuient aussi l'idée que les personnes âgées solliciteraient plus leurs connaissances sémantiques que les jeunes adultes. En effet, la sur-activation observée dans le ATL gauche pour le groupe de participants âgés pourrait être indicatrice d'une certaine

expertise avec le matériel sémantique, qui se reflète par une meilleure organisation de ce réseau et une utilisation plus efficace de ces connaissances avec une avancée en âge. D'ailleurs, une étude portant sur le traitement sémantique des visages célèbres avait montré que, chez les jeunes adultes, le ATL gauche était davantage activé lorsqu'un traitement sémantique plus spécifique et approfondi était requis (Brambati et al., 2010). Quelques études ont également rapporté une sur-activation du ATL chez des personnes âgées saines lors de l'exécution d'une tâche sémantique, mais cette différence dans le patron cérébral n'a malheureusement pas été interprétée par les auteurs (Berlingeri et al., 2010; Peelle et al., 2010). Plus d'études demeurent donc nécessaires afin d'explorer cette piste de réflexion. Il serait toutefois justifié de penser que, étant donné une préservation des connaissances sémantiques avec une avancée en âge, les personnes âgées activent davantage la région responsable de l'intégration de ces informations afin de bénéficier au maximum du bagage acquis antérieurement lorsqu'un traitement sémantique doit être effectué. Tel que proposé par certains auteurs (Aine et al., 2006), l'utilisation de stratégies différentes par les âgés pourrait traduire davantage un processus développemental normal, résultat des nombreuses expériences acquises au cours de leur vie, qu'un mécanisme de compensation, comme il a été avancé antérieurement par d'autres auteurs (Ansado et al., 2013).

Il importe de mentionner que le patron d'activation obtenu au sein du ATL pourrait aussi s'expliquer selon le modèle CRUNCH. Ainsi, la plus grande activation de cette région par les participants âgés représenterait un mécanisme compensatoire, en réponse à une diminution d'efficacité. Pour une demande cognitive précise, les personnes âgées recruteraient davantage de ressources neuronales. Nous croyons cette explication moins probable, étant donné le fait que la préservation des connaissances sémantiques avec une progression en âge a

été montrée par le passé. Selon le modèle CRUNCH, une augmentation substantielle des demandes cognitives entraînent l'hypoactivation d'une région, avec une diminution significative de la performance comportementale ce qui, à notre connaissance, n'a pas été rapporté auprès d'une population avec un VN lors d'une tâche sémantique. Davantage d'études seraient toutefois nécessaires afin d'écarter de manière plus convaincante cette possibilité.

En résumé, les résultats de la première étude suggèrent que le traitement sémantique des mots chez les personnes âgées entraîne des modifications au niveau du fonctionnement cérébral. Ces changements traduiraient, d'une part, l'instauration d'un mécanisme compensatoire qui toucherait principalement les processus de recherche en MS et, d'autre part, l'utilisation de stratégies différentes par les personnes âgées, inspirées de leur bagage sémantique acquis au cours des années, résultat d'un processus développemental normal. Ces deux mécanismes distincts mais complémentaires contribueraient, chez les âgés, au maintien d'une performance comportementale optimale lors d'une épreuve de jugement sémantique. Tel que proposé par Ansado et collaborateurs (2013), les modifications cérébrales observables au sein de la MS ne répondraient pas à un patron spécifique, mais pourraient traduire plusieurs modèles différents. Nos résultats suggèrent que ces changements cérébraux toucheraient différemment les régions responsables des aspects exécutifs ainsi que celles impliquées dans l'intégration centrale et amodale des informations sémantiques.

Par ailleurs, les résultats issus de notre deuxième étude suggèrent que le réseau sémantique serait, de surcroît, davantage activé par les personnes âgées dans les stades précoces du traitement perceptuel visuel des mots.

4.2.2 Modifications des substrats cérébraux du traitement perceptuel visuel des mots dans le vieillissement normal

En accord avec la littérature actuelle portant sur la perception visuelle, présentée antérieurement dans la section « *Introduction générale* », les résultats issus de notre deuxième étude montrent que des modifications cérébrales affectent les processus impliqués dans la reconnaissance visuelle des mots. Des différences relatives à l'âge ont été observées non seulement dans les structures du réseau visuel, responsables des processus sensoriels visuels de bas niveau, mais également dans les régions appartenant aux réseaux sémantique et attentionnel.

Revenons d'abord brièvement sur la littérature portant sur les mécanismes de reconnaissance visuelle des mots chez les jeunes adultes. Les études menées auprès de cette population ont appuyé un modèle interactif de lecture, stipulant que cette action est le fruit de l'interaction de plusieurs processus, de complexité variable, selon un principe de *bottom-up* mais aussi de *top-down* (Carreiras et al., 2014; Devlin et al., 2006; McClelland & Rumelhart, 1981). Le processus de lecture recrute un réseau neuronal élargi à travers le cortex (Fiez & Petersen, 1998). Les structures cérébrales associatives responsables des processus de plus haut niveau, notamment impliquées dans le traitement sémantique, fourniraient de la rétroaction aux régions impliquées dans le traitement visuel de plus bas niveau, permettant à ces dernières de traiter les mots de manière plus spécifique, notamment sur le plan orthographique (Carreiras et al., 2014; Cornelissen et al., 2009; Pammer et al., 2004; Wheat et al., 2010; Woodhead et al., 2014). Selon Price & Devlin (2011), cette rétroaction permettrait de diminuer les erreurs de prédiction, en permettant une analyse plus juste par la région occipito-

temporale du stimulus présenté. En plus de faire le pont entre un stimulus alphabétique et sa représentation abstraite en graphème (Cohen et al., 2003; Vigneau et al., 2005), le VWFA, localisé dans la région occipito-temporale, agirait comme un interface entre les fonctions visuelles de bas niveau et les fonctions linguistiques et sémantiques de plus haut niveau, en se définissant comme une porte d'accès rapide à ces processus cognitifs plus élaborés (Tarkiainen et al., 1999; Vigneau et al., 2005). Les études en neuroimagerie fonctionnelle, qui ont notamment employé la MEG, ont d'ailleurs montré que les réseaux visuel et sémantique s'activent en parallèle, suggérant que les connaissances sémantiques sont en interaction avec les attributs perceptuels des mots (Chen et al., 2013). Par ailleurs, la nature de l'interaction varierait en fonction de la tâche à réaliser. Ainsi, les tâches de décision sémantique activeraient davantage les structures du réseau sémantique que les tâches de lecture passive, et ce, dans les stades précoces du traitement perceptuel visuel (Chen et al., 2013). Bien que le rôle fonctionnel de cette interaction demeure méconnu, l'activation précoce du réseau sémantique pourrait permettre une analyse grossière des informations sémantiques, avant de procéder à une analyse plus fine en fonction de la tâche à réaliser dans les stades plus tardifs de traitement, c'est-à-dire autour de la N400 (Chen et al., 2013). Ce rôle d'intégration de la région occipito-temporale ne serait pas exclusif au matériel orthographique, et s'observerait également lorsque des objets doivent être traités (Price & Devlin, 2011).

Nos résultats suggèrent d'abord que le traitement perceptuel visuel des mots est retardé dans le VN, comme en témoigne la latence tardive des deux composantes d'intérêt, soient la M100 et la M170, dans le groupe de participants âgés. Ce délai serait en partie explicable par un ralentissement des processus sensoriels visuels avec une progression en âge (Aine et al., 2006; Falkenstein et al., 2006; Finnigan et al., 2011) qui touche, selon Owsley (2011), autant

la détection, la discrimination, la reconnaissance que l'identification de stimuli visuels. Parallèlement, sur la base de la littérature actuelle, nous nous attendions à une diminution d'activation dans le cortex visuel chez les participants âgés sains, ce qui ne fut étonnamment pas le cas. En effet, la quasi-totalité des études employant la TEP ou l'IRMf ont montré une diminution d'activation dans cette région lors du traitement perceptuel de divers stimuli, comme des damiers (Buckner et al., 2000; Peiffer et al., 2009) mais également lors de la perception visuelle de mots (Gold et al., 2009; Madden et al., 2002; Madden et al., 1996). Nos résultats suggèrent plutôt que les personnes âgées activent le cortex visuel de manière équivalente aux jeunes adultes, mais plus tardivement. Aine et collaborateurs (2006) ont rapporté des résultats similaires dans une étude portant sur la perception visuelle de damiers en MEG. Ces auteurs concluaient que seul le décours temporel du signal enregistré dans la région occipitale différait en fonction de l'âge, explicable par le ralentissement général observable au cours du VN. Cette augmentation de la latence n'était pas associée à une baisse de performance au plan comportemental, tant pour l'exactitude que pour les temps de réaction. Par ailleurs, les auteurs concluaient que les personnes âgées et les jeunes adultes s'appuyaient sur des stratégies différentes afin de bien compléter la tâche. Ainsi, il est probable que des fonctions de nature différente, comme les connaissances sémantiques dans le contexte actuel, contribuent davantage au traitement perceptuel visuel des seniors, en comparaison avec les jeunes adultes, et aident au maintien d'une performance comportementale optimale. Dans cet ordre d'idées, nos résultats suggèrent en effet que les participants âgés sollicitent davantage le réseau sémantique que les jeunes, déjà dans les premières étapes du traitement perceptuel visuel des mots. Des différences entre les groupes ont en effet été observées dans les structures du réseau sémantique, notamment dans le ATL, à des latences très précoces dans le processus

de reconnaissance visuelle. Les personnes vieillissantes solliciteraient donc davantage de fonctions cognitives de plus haut niveau mieux développées, telles que la MS, lors du traitement perceptuel visuel de mots.

Au même titre que la latence d'activation dans le cortex visuel extrastrié, celle du gyrus fusiforme était aussi plus tardive chez les participants âgés que chez les jeunes adultes. L'activation du gyrus fusiforme, et plus spécifiquement la région correspondant au VFWA, se montrait par ailleurs plus grande pour le groupe âgé que pour le groupe jeune à une latence d'environ 170ms après la présentation visuelle du mot. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans les études antérieures menées en IRMf et en TEP (Gold et al., 2009; Madden et al., 2002). Gold et collaborateurs (2009) plaidaient d'ailleurs en faveur d'une augmentation de la contribution des connaissances sémantiques, ce qui expliquait la plus grande activation du gyrus fusiforme pour le groupe âgé en comparaison avec le groupe jeune. Ils concluaient toutefois que l'augmentation d'activation dans le gyrus fusiforme chez les participants âgés compensait pour la diminution d'activation observée dans le cortex visuel extrastrié, une conclusion également partagée par Madden et collaborateurs (2002). Dans le cadre de notre étude, bien que nous ayons observé une plus grande activation du gyrus fusiforme chez les participants âgés que chez les jeunes adultes, aucune différence d'activation relative à l'âge n'a été mise en évidence dans le cortex visuel extrastrié. Sur la base de nos résultats, le rôle « compensatoire » de l'augmentation d'activation chez les participants âgés au sein du gyrus fusiforme, et plus spécifiquement dans la région correspondant au VWFA, en réponse à une diminution d'activation du cortex visuel extrastrié semble moins probable.

Considérant le rôle fonctionnel du VWFA dans l'intégration des attributs perceptuels et des informations de plus haut niveau, dont les connaissances sémantiques, il serait justifié de penser que la plus grande activation observée dans le gyrus fusiforme reflète un processus d'intégration plus complexe chez les âgés lorsqu'une tâche de nature sémantique est demandée. En effet, il a été montré que l'activation de cortex temporal inférieur était plus grande à environ 170ms après la présentation visuelle d'un mot lorsqu'une épreuve de décision sémantique était réalisée chez des jeunes adultes, en comparaison avec une tâche de lecture silencieuse passive (Chen et al., 2013). Ce patron s'accompagnait également d'une activation plus importante du ATL pour la condition de jugement sémantique. Les auteurs expliquent alors que la tâche de jugement sémantique nécessite un plus grand apport des connaissances sémantique que la lecture de mots passive, et que cette différence s'observe au sein du cortex temporal inférieur lorsque les inputs de nature perceptuelle, orthographique et sémantique sont mis en relation. En parallèle, les études antérieures menées en électrophysiologie ont rapporté des différences d'amplitude relatives à l'âge pour la N1 visuelle, qui prend son origine dans la région occipito-temporale (Di Russo et al., 2001; Luck, 2005), seulement lorsque des tâches de discrimination sont employées. Ces épreuves, lesquelles requièrent de différencier minimalement deux stimuli entre eux sur la base de caractéristiques précises (Vogel & Luck, 2000), nécessiteraient un plus grand effort d'intégration des différents attributs de bas et de haut niveau, par opposition aux tâches de détection. Ainsi, la différence d'âge observée avec l'utilisation d'épreuves de discrimination pourrait représenter un plus grand effort d'intégration de l'ensemble des informations tant perceptuelles que sémantiques par les personnes âgées en comparaison avec les jeunes adultes lors de tâches où la réponse à fournir dépend de paramètres précis.

Il importe de mentionner que ce plus grand effort d'intégration ne doit pas nécessairement être interprété comme un déclin. De Sanctis et collaborateurs (2008) proposent d'ailleurs qu'une augmentation de l'amplitude de la N1 puisse représenter un indicateur d'une résistance au déclin cognitif. Il est ainsi possible que, étant donné leur bagage sémantique plus imposant, l'apport *top-down* des connaissances sémantiques soit particulièrement important, comme en témoigne la différence d'activation observée dans les structures du réseau sémantique. Le processus d'intégration des attributs perceptuels visuels et des informations sémantiques nécessite donc un effort plus grand par les participants âgés, ce qui se traduirait par une plus grande activation de cette région. De plus, comme la quantité d'informations à traiter est plus importante pour les participants âgés, le processus serait plus lent, ce qui expliquerait le délai de latence observé. Une étude plus approfondie utilisant différents types de stimuli visuels orthographiques tels que des pseudo-mots, des assemblages de lettres aléatoires (*letterstrings*) ou des symboles sans signification (*false-font strings*) serait nécessaire afin de valider cette hypothèse. Dans ce contexte, on pourrait s'attendre à ce que les mots soient traités plus efficacement par les personnes âgées que les autres types de stimuli, en raison de la contribution du système sémantique au traitement perceptuel visuel. Il pourrait également exister des différences en ce qui a trait à l'activation du gyrus fusiforme, considérant que chaque type de mots ne requiert pas un effort d'intégration équivalent.

Cette méthodologie pourrait également permettre de mieux caractériser la plus grande activation observée dans le gyrus fusiforme droit, et plus spécifiquement dans la région homologue du VWFA dans l'hémisphère droit, chez les participants âgés dans le cadre de notre étude. Il a été montré que cette région est généralement associée au traitement des assemblages de lettres aléatoires (*letterstrings*) ou de symboles sans signification (*false-font*

strings) chez les jeunes adultes (Tagamets et al., 2000; Vigneau et al., 2005), notamment en raison du traitement des propriétés visuelles, sous-tendu par l'hémisphère droit (Seghier & Price, 2011). Lors de lecture de mots, la rétroaction lexico-sémantique de type *top-down* diminuerait l'importance du traitement des propriétés visuelles. Une plus grande expertise ainsi qu'une plus grande rétroaction sémantique, supposées dans le présent contexte pour les participants âgés, amèneraient donc une diminution d'activation du gyrus fusiforme droit lors de la lecture de mots. Or, ce ne fut pas le cas dans notre étude. À l'inverse, une plus grande activation de cette région a été observée pour les seniors en comparaison avec les jeunes adultes. À ce stade-ci, le rôle fonctionnel de cette augmentation d'activation en fonction de l'âge n'est pas défini, et davantage d'études seront nécessaires afin de clarifier ce point. Ce patron de modifications cérébrales pourrait néanmoins s'expliquer par le phénomène de dédifférenciation observé au cours du VN. En effet, plusieurs études ont avancé que les régions fusiformes répondent moins spécifiquement aux stimuli visuels avec une progression en âge (Burianova et al., 2013; De Sanctis et al., 2008; Grady et al., 1992; Lee et al., 2011; Park et al., 2004; Voss et al., 2008), notamment en raison d'une diminution de la connectivité entre les hémisphères cérébraux (Burianova et al., 2013). Ainsi, l'inhibition du gyrus fusiforme droit lors de la lecture de mots, qui est principalement assurée par les régions du réseau sémantique latéralisées dans l'hémisphère gauche (Vigneau et al., 2005), se ferait moins efficacement chez les personnes âgées en raison d'une altération du réseau de connexion inter-hémisphérique, ce qui mériterait d'être exploré dans une prochaine étude.

Avant de conclure, nous ne pouvons ignorer l'apport des fonctions attentionnelles dans le traitement perceptuel de mots. Nos résultats témoignent en effet de différences d'activation relatives à l'âge dans les structures appartenant au réseau attentionnel, avec une activation plus

grande pour les participants âgés que les jeunes adultes. Selon Corbetta et Shulman (2002), il existerait deux systèmes responsables du contrôle attentionnel et fonctionnellement distincts. Le réseau fronto-pariétal dorsal, reliant le lobe pariétal supérieur et le *frontal eye field*, serait impliqué dans le processus de sélection de la réponse en orientant l'attention sur le stimulus d'intérêt, selon une interaction de type *top-down*. Le réseau fronto-pariétal ventral, regroupant notamment la jonction temporo-pariétale et le cortex frontal ventral, serait quant à lui responsable de la réorientation de l'attention vers des stimuli inattendus. Ce deuxième système agirait comme un interrupteur du circuit fronto-pariétal dorsal lorsque des stimuli sont détectés à l'extérieur de la cible du focus attentionnel. Une revue de littérature propose que les processus attentionnels de type *top-down* sont préservés au cours du VN, particulièrement ceux impliqués dans la recherche des caractéristiques pertinentes afin de bien réaliser une tâche, ce qui se traduirait par une augmentation d'activation dans les régions cérébrales du réseau attentionnel (Madden, 2007). Ainsi, la plus grande activation observée dans les structures du réseau fronto-pariétal dorsal par les participants âgés que par les jeunes adultes pourrait avoir pour objectif d'orienter l'attention des seniors sur les informations sémantiques pertinentes à traiter lors du processus d'intégration des informations perceptuelles et de plus haut niveau, afin de bien répondre aux demandes de la tâche. Ainsi, tant les réseaux attentionnels que sémantiques fourniraient de la rétroaction de type *top-down* lors du traitement perceptuel de mots par les personnes âgées, dans le but de traiter les stimuli de manière efficace.

4.3 Limites méthodologiques de la thèse

Bien que les résultats présentés dans cette thèse offre des pistes de réflexion intéressantes, l'absence de tâche contrôle représente une limite à l'interprétation des résultats de cette étude. Par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec une certaine parcimonie. De plus, bien que le protocole méthodologique employé ait été rigoureusement élaboré afin de diminuer l'apport des autres fonctions cognitives, les opérations impliquées dans la compréhension du langage ne sont pas réalisées indépendamment d'autres opérations qui relèvent de fonctions cognitives différentes, comme l'attention, la mémoire et la catégorisation (Besson et al., 2003). Il est ainsi fort probable que d'autres fonctions cognitives soient impliquées et contribuent aux résultats dans leur ensemble. Par ailleurs, bien que la MEG offre une excellente résolution temporelle, la résolution spatiale, quoique bonne, demeure inférieure à celle offerte par l'IRMf. Ainsi, une marge d'erreur est possible entre la localisation des différences d'activation dans cette étude et celles rapportées dans les études employant l'IRMf. De même, les données de quelques participants ont malheureusement dû être rejetées lors des analyses statistiques en raison d'artefacts significatifs, ce qui a réduit la taille des groupes. Le nombre réduit de participants dans chacun des groupes limite ainsi la généralisation des résultats à une plus grande population. Malgré ces limites, les résultats issus de cette thèse contribuent néanmoins de manière significative à l'avancement des connaissances dans ce domaine et permettent de proposer des pistes de réflexion intéressantes, qui méritent d'être considérées lors d'études futures.

4.4 Pistes de recherche futures

Les présents résultats ont permis de mieux caractériser les substrats cérébraux impliqués dans le traitement perceptif et sémantique des mots et leurs modifications au cours du VN. Afin d'interpréter les résultats avec davantage de certitude, il serait important d'étudier les changements cérébraux relatifs à l'âge lors du traitement de pseudo-mots, d'assemblages de lettres aléatoires et de symboles sans signification. Il serait aussi intéressant d'investiguer dans des études ultérieures si un profil d'activation similaire serait observé en employant d'autres types de stimuli visuels, comme des objets ou des visages célèbres, considérant notamment le fait que le rôle d'intégration de la région occipito-temporale ne se limite pas aux stimuli orthographiques (Devlin et al., 2006; Price & Devlin, 2011). Dans le même ordre d'idées, comme il a été montré que les changements accompagnant le VN pouvaient différer en fonction de la nature expressive ou réceptive de la tâche, il serait opportun d'utiliser les mêmes types de stimuli (mots concrets et abstraits), tant lors d'une épreuve sémantique sollicitant les mécanismes de production que lors d'une tâche demandant un apport des processus de compréhension. Sur la base des résultats obtenus dans le cadre de cette thèse, on pourrait s'attendre à ce que l'activation du IPC et celle du cortex temporo-pariétal divergent en fonction de la nature de la tâche chez les participants âgés. Par ailleurs, des études de connectivité pourraient s'avérer pertinentes afin de mieux comprendre le lien qui unit les réseaux sémantique, attentionnel et visuel chez les personnes âgées saines. De Zubicaray et collaborateurs (2011) ont d'ailleurs suggéré que l'intégrité des faisceaux unciné, qui relie les régions frontales et temporales antérieures, et fronto-occipital inférieur gauche constituerait un élément majeur dans le maintien des fonctions sémantiques dans le VN. Finalement, bien que nos analyses statistiques se soient concentrées sur les processus qui

s'installent entre 0 à 200 ms ainsi que ceux autour de 400 ms, plusieurs processus cognitifs qui ont lieu entre 200 et 400 ms mériteraient également d'être étudiés.

D'un point de vue clinique, la magnétoencéphalographie se révèle un outil utile et efficace pour mettre en lumière les modifications cérébrales qui affectent les structures impliquées dans le traitement perceptuel et sémantique. Il serait intéressant d'étudier des populations qui présentent des pathologies associées au vieillissement et qui manifestent des altérations significatives de leur performance comportementale à des tâches de jugement sémantique. Des études menées dans notre laboratoire semblent d'ailleurs montrer que les personnes présentant un trouble léger de la cognition présentent un patron d'activation cérébrale altéré, alors que leur performance à une tâche de jugement sémantique sur des objets et des visages célèbres est aussi diminuée (Pineault et al., in prep). Il serait pertinent d'investiguer si un profil similaire s'observe lorsque des mots doivent être traités. Ces études pourraient également s'étendre à des personnes souffrant d'une démence de type Alzheimer, qui présentent aussi des atteintes significatives de la MS, qui touchent tant les structures impliquées dans l'intégrité des connaissances sémantiques que dans les processus exécutifs (Joubert et al., 2010).

4.5 Conclusion

En somme, l'ensemble de ces résultats suggère que les traitements visuel et sémantique des mots chez les personnes âgées entraînent des modifications au niveau du fonctionnement cérébral. Ces changements tradiraient d'une part un plus grand apport des connaissances sémantiques dans le processus de décision sémantique pour les seniors et ce, de manière très précoce dans le traitement perceptuel de mots. L'utilisation de stratégies différentes par les

personnes âgées, inspirée de leur bagage sémantique acquis au cours des années, pourrait être le résultat d'un processus développemental normal. L'effort d'intégration des différents attributs afin de répondre correctement à une épreuve de décision sémantique serait aussi augmenté au cours du VN, en raison de l'accumulation des connaissances sémantiques. D'autre part, l'instauration d'un mécanisme compensatoire chez les âgés toucherait principalement les processus de recherche en MS. Bien que nous devions demeurer prudents quant à l'interprétation des résultats en raison de limites méthodologiques non négligeables, les résultats de la présente thèse contribuent de manière significative à l'avancement des connaissances dans le domaine du traitement perceptif visuel et sémantique au cours du VN.

RÉFÉRENCES POUR INTRODUCTION ET DISCUSSION GÉNÉRALES

- Aine, C. J., Woodruff, C. C., Knoefel, J. E., Adair, J. C., Hudson, D., Qualls, C., . . . Stephen, J. M. (2006). Aging: compensation or maturation? *Neuroimage*, 32(4), 1891-1904. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.005
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., & Joannette, Y. (2013). The adaptive aging brain: evidence from the preservation of communication abilities with age. *Eur J Neurosci*, 37(12), 1887-1895.
- Badre, D., & Wagner, A. D. (2002). Semantic retrieval, mnemonic control, and prefrontal cortex. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 1(3), 206-218.
- Battaglia, F. P., Benchenane, K., Sirota, A., Pennartz, C. M., & Wiener, S. I. (2011). The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn Sci*, 15(7), 310-318. doi: 10.1016/j.tics.2011.05.008
- Bentin, S., Mouchetant-Rostaing, Y., Giard, M. H., Echallier, J. F., & Pernier, J. (1999). ERP manifestations of processing printed words at different psycholinguistic levels: time course and scalp distribution. *J Cogn Neurosci*, 11(3), 235-260.
- Berlingeri, M., Bottini, G., Danelli, L., Ferri, F., Traficante, D., Sacheli, L., . . . Paulesu, E. (2010). With time on our side? Task-dependent compensatory processes in graceful aging. *Exp Brain Res*, 205(3), 307-324.
- Besson, M., Magne, C., & Regnault, P. (2003). Le traitement du langage In L. i. f. é. E. e. m. M. S. a. e. s. cognitives. (Ed.), *Coordinateur Bernard Renault.*: Editions Hermes - Collection Sciences Cognitives.

- Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci*, 15(11), 527-536. doi: 10.1016/j.tics.2011.10.001
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 19(12), 2767-2796.
- Brambati, S. M., Benoit, S., Monetta, L., Belleville, S., & Joubert, S. (2010). The role of the left anterior temporal lobe in the semantic processing of famous faces. *Neuroimage*, 53(2), 674-681.
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Sanders, A. L., Raichle, M. E., & Morris, J. C. (2000). Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults. *J Cogn Neurosci*, 12 Suppl 2, 24-34. doi: 10.1162/089892900564046
- Burianova, H., Lee, Y., Grady, C. L., & Moscovitch, M. (2013). Age-related dedifferentiation and compensatory changes in the functional network underlying face processing. *Neurobiol Aging*, 34(12), 2759-2767. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.06.016
- Burke, D. M., & Mackay, D. G. (1997). Memory, language, and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 352(1363), 1845-1856.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, 17(1), 85-100.
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, 17(3), 1394-1402.

- Carreiras, M., Armstrong, B. C., Perea, M., & Frost, R. (2014). The what, when, where, and how of visual word recognition. *Trends Cogn Sci*, *18*(2), 90-98. doi: 10.1016/j.tics.2013.11.005
- Ceponiene, R., Westerfield, M., Torki, M., & Townsend, J. (2008). Modality-specificity of sensory aging in vision and audition: evidence from event-related potentials. *Brain Res*, *1215*, 53-68. doi: 10.1016/j.brainres.2008.02.010
- Chen, Y., Davis, M. H., Pulvermuller, F., & Hauk, O. (2013). Task modulation of brain responses in visual word recognition as studied using EEG/MEG and fMRI. *Front Hum Neurosci*, *7*, 376. doi: 10.3389/fnhum.2013.00376
- Cohen, L., Lehericy, S., Chochon, F., Lemer, C., Rivaud, S., & Dehaene, S. (2002). Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain*, *125*(Pt 5), 1054-1069.
- Cohen, L., Martinaud, O., Lemer, C., Lehericy, S., Samson, Y., Obadia, M., . . . Dehaene, S. (2003). Visual word recognition in the left and right hemispheres: anatomical and functional correlates of peripheral alexias. *Cereb Cortex*, *13*(12), 1313-1333.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, *3*(3), 201-215. doi: 10.1038/nrn755
- Cornelissen, P. L., Kringelbach, M. L., Ellis, A. W., Whitney, C., Holliday, I. E., & Hansen, P. C. (2009). Activation of the left inferior frontal gyrus in the first 200 ms of reading: evidence from magnetoencephalography (MEG). *PLoS One*, *4*(4), e5359. doi: 10.1371/journal.pone.0005359
- Dagnelie, G. (2013). Age-related psychophysical changes and low vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *54*(14), ORSF88-93. doi: 10.1167/iovs.13-12934

- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex*, *18*(5), 1201-1209.
- De Sanctis, P., Katz, R., Wylie, G. R., Sehatpour, P., Alexopoulos, G. S., & Foxe, J. J. (2008). Enhanced and bilateralized visual sensory processing in the ventral stream may be a feature of normal aging. *Neurobiol Aging*, *29*(10), 1576-1586. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.021
- de Zubizaray, G. I., Rose, S. E., & McMahon, K. L. (2011). The structure and connectivity of semantic memory in the healthy older adult brain. *Neuroimage*, *54*(2), 1488-1494. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.08.058
- Dennis, N. A., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The handbook of aging and cognition*. 3rd ed. (pp. 1-54). New York (NY): Psychology Press.
- Devlin, J. T., Jamison, H. L., Gonnerman, L. M., & Matthews, P. M. (2006). The role of the posterior fusiform gyrus in reading. *J Cogn Neurosci*, *18*(6), 911-922. doi: 10.1162/jocn.2006.18.6.911
- Dhond, R. P., Witzel, T., Dale, A. M., & Halgren, E. (2007). Spatiotemporal cortical dynamics underlying abstract and concrete word reading. *Hum Brain Mapp*, *28*(4), 355-362. doi: 10.1002/hbm.20282
- Di Russo, F., Spinelli, D., & Morrone, M. C. (2001). Automatic gain control contrast mechanisms are modulated by attention in humans: evidence from visual evoked potentials. *Vision Res*, *41*(19), 2435-2447.
- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neurosci Biobehav Rev*, *26*(7), 819-825.

- Falkenstein, M., Yordanova, J., & Koley, V. (2006). Effects of aging on slowing of motor-response generation. *Int J Psychophysiol*, *59*(1), 22-29. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.08.004
- Fiez, J. A., & Petersen, S. E. (1998). Neuroimaging studies of word reading. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(3), 914-921.
- Finnigan, S., O'Connell, R. G., Cummins, T. D., Broughton, M., & Robertson, I. H. (2011). ERP measures indicate both attention and working memory encoding decrements in aging. *Psychophysiology*, *48*(5), 601-611. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01128.x
- Galdo-Alvarez, S., Lindin, M., & Diaz, F. (2009). Age-related prefrontal over-recruitment in semantic memory retrieval: Evidence from successful face naming and the tip-of-the-tongue state. *Biol Psychol*, *82*(1), 89-96.
- Gao, L., Xu, J., Zhang, B., Zhao, L., Harel, A., & Bentin, S. (2009). Aging effects on early-stage face perception: an ERP study. *Psychophysiology*, *46*(5), 970-983. doi: 10.1111/j.1469-8986.2009.00853.x
- Giaquinto, S., Ranghi, F., & Butler, S. (2007). Stability of word comprehension with age. An electrophysiological study. *Mech Ageing Dev*, *128*(11-12), 628-636. doi: 10.1016/j.mad.2007.09.003
- Gold, B. T., Andersen, A. H., Jicha, G. A., & Smith, C. D. (2009). Aging influences the neural correlates of lexical decision but not automatic semantic priming. *Cereb Cortex*, *19*(11), 2671-2679.
- Gomez, C., Perez-Macias, J. M., Poza, J., Fernandez, A., & Hornero, R. (2013). Spectral changes in spontaneous MEG activity across the lifespan. *J Neural Eng*, *10*(6), 066006. doi: 10.1088/1741-2560/10/6/066006

- Goral, M., Spiro, A., Albert, M. L., Obler, L. K., & Tabor Connor, L. (2007). Changes in lexical retrieval skills in adulthood. *The Mental Lexicon*, 2(2), 215-240.
- Grady, C. L. (2008). Cognitive neuroscience of aging. *Ann N Y Acad Sci*, 1124, 127-144.
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Schapiro, M. B., Rapoport, S. I., Ungerleider, L. G., . . . Herscovitch, P. (1992). Dissociation of object and spatial vision in human extrastriate cortex: age-related changes in activation of regional cerebral blood flow measured with [(15) o]water and positron emission tomography. *J Cogn Neurosci*, 4(1), 23-34. doi: 10.1162/jocn.1992.4.1.23
- Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., . . . Haxby, J. V. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *J Neurosci*, 14(3 Pt 2), 1450-1462.
- Grieder, M., Crinelli, R. M., Koenig, T., Wahlund, L. O., Dierks, T., & Wirth, M. (2012). Electrophysiological and behavioral correlates of stable automatic semantic retrieval in aging. *Neuropsychologia*, 50(1), 160-171. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.014
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Alsop, D., Detre, J., Chen, W., & Gee, J. (2002). Age-related changes in working memory during sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage*, 15(2), 302-317.
- Harbin, T. J., Marsh, G. R., & Harvey, M. T. (1984). Differences in the late components of the event-related potential due to age and to semantic and non-semantic tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 59(6), 489-496.

- Hauk, O., Coutout, C., Holden, A., & Chen, Y. (2012). The time-course of single-word reading: evidence from fast behavioral and brain responses. *Neuroimage*, *60*(2), 1462-1477. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.061
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, *115* (Pt 6), 1783-1806.
- Hoffman, P., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Ventrolateral prefrontal cortex plays an executive regulation role in comprehension of abstract words: convergent neuropsychological and repetitive TMS evidence. *J Neurosci*, *30*(46), 15450-15456. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3783-10.2010
- Huang, C. M., Polk, T. A., Goh, J. O., & Park, D. C. (2012). Both left and right posterior parietal activations contribute to compensatory processes in normal aging. *Neuropsychologia*, *50*(1), 55-66.
- Jeannerod, M. (2002). *Le cerveau intime* (Éditions Odile Jacob ed.). Paris.
- Jefferies, E. (2013). The neural basis of semantic cognition: converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex*, *49*(3), 611-625. doi: 10.1016/j.cortex.2012.10.008
- Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*, *129*(Pt 8), 2132-2147.
- Joubert, S., Brambati, S. M., Ansado, J., Barbeau, E. J., Felician, O., Didic, M., . . . Kergoat, M. J. (2010). The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *48*(4), 978-988. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.019

- Kemmotsu, N., Girard, H. M., Kucukboyaci, N. E., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Jr., Dale, A. M., . . . McDonald, C. R. (2012). Age-related changes in the neurophysiology of language in adults: relationship to regional cortical thinning and white matter microstructure. *J Neurosci*, *32*(35), 12204-12213.
- Kutas, M., & Federmeier, K. D. (2000). Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn Sci*, *4*(12), 463-470.
- Kutas, M., & Hillyard, S. A. (1984). Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature*, *307*(5947), 161-163.
- Kutas, M., & Iragui, V. (1998). The N400 in a semantic categorization task across 6 decades. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *108*(5), 456-471.
- Langley, L. K., & Madden, D. J. (2000). Functional neuroimaging of memory: implications for cognitive aging. *Microsc Res Tech*, *51*(1), 75-84. doi: 10.1002/1097-0029(20001001)51:1<75::AID-JEMT8>3.0.CO;2-6
- Lau, E. F., Phillips, C., & Poeppel, D. (2008). A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. *Nat Rev Neurosci*, *9*(12), 920-933. doi: 10.1038/nrn2532
- Lee, Y., Grady, C. L., Habak, C., Wilson, H. R., & Moscovitch, M. (2011). Face processing changes in normal aging revealed by fMRI adaptation. *J Cogn Neurosci*, *23*(11), 3433-3447. doi: 10.1162/jocn_a_00026
- Levine, B. K., Beason-Held, L. L., Purpura, K. P., Aronchick, D. M., Optican, L. M., Alexander, G. E., . . . Schapiro, M. B. (2000). Age-related differences in visual perception: a PET study. *Neurobiol Aging*, *21*(4), 577-584.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment (4th edition)*. New York: Oxford University Press.

- Luck, S. J. (2005). *An introduction to the event-related potential technique* (T. M. Press Ed.). Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.
- Madden, D. J. (2007). Aging and Visual Attention. *Curr Dir Psychol Sci*, 16(2), 70-74. doi: 10.1111/j.1467-8721.2007.00478.x
- Madden, D. J., Langley, L. K., Denny, L. L., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Hawk, T. C., & Coleman, R. E. (2002). Adult age differences in visual word identification: functional neuroanatomy by positron emission tomography. *Brain Cogn*, 49(3), 297-321.
- Madden, D. J., Turkington, T. G., Coleman, R. E., Provenzale, J. M., DeGrado, T. R., & Hoffman, J. M. (1996). Adult age differences in regional cerebral blood flow during visual word identification: evidence from H215O PET. *Neuroimage*, 3(2), 127-142.
- Marinkovic, K. (2004). Spatiotemporal dynamics of word processing in the human cortex. *Neuroscientist*, 10(2), 142-152.
- Martin, A., & Chao, L. L. (2001). Semantic memory and the brain: structure and processes. *Curr Opin Neurobiol*, 11(2), 194-201.
- McClelland, J. L., & Rumelhart, D. E. (1981). An interactive activation model of context effects in letter perception: I. An account of basic findings. *Psychol Rev*, 88(5), 375-407.
- Meinzer, M., Flaisch, T., Seeds, L., Harnish, S., Antonenko, D., Witte, V., . . . Crosson, B. (2012). Same modulation but different starting points: performance modulates age differences in inferior frontal cortex activity during word-retrieval. *PLoS One*, 7(3), e33631. doi: 10.1371/journal.pone.0033631

- Meinzer, M., Flaisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., . . . Crosson, B. (2009). Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *J Cogn Neurosci*, *21*(10), 2007-2018. doi: 10.1162/jocn.2009.21219
- Nakamura, A., Yamada, T., Abe, Y., Nakamura, K., Sato, N., Horibe, K., . . . Ito, K. (2001). Age-related changes in brain neuromagnetic responses to face perception in humans. *Neurosci Lett*, *312*(1), 13-16.
- Nielson, K. A., Douville, K. L., Seidenberg, M., Woodard, J. L., Miller, S. K., Franczak, M., . . . Rao, S. M. (2006). Age-related functional recruitment for famous name recognition: an event-related fMRI study. *Neurobiol Aging*, *27*(10), 1494-1504.
- Nobre, A. C., Allison, T., & McCarthy, G. (1994). Word recognition in the human inferior temporal lobe. *Nature*, *372*(6503), 260-263. doi: 10.1038/372260a0
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Corbett, F., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Elucidating the nature of deregulated semantic cognition in semantic aphasia: evidence for the roles of prefrontal and temporo-parietal cortices. *J Cogn Neurosci*, *22*(7), 1597-1613. doi: 10.1162/jocn.2009.21289
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Visser, M., & Lambon Ralph, M. A. (2013). Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex. *J Cogn Neurosci*, *25*(11), 1824-1850. doi: 10.1162/jocn_a_00442
- Ogar, J. M., Baldo, J. V., Wilson, S. M., Brambati, S. M., Miller, B. L., Dronkers, N. F., & Gorno-Tempini, M. L. (2011). Semantic dementia and persisting Wernicke's aphasia: linguistic and anatomical profiles. *Brain Lang*, *117*(1), 28-33. doi: 10.1016/j.bandl.2010.11.004

- Onofrij, M., Thomas, A., Iacono, D., D'Andreamatteo, G., & Paci, C. (2001). Age-related changes of evoked potentials. *Neurophysiol Clin*, *31*(2), 83-103.
- Owsley, C. (2011). Aging and vision. *Vision Res*, *51*(13), 1610-1622. doi: 10.1016/j.visres.2010.10.020
- Pammer, K., Hansen, P. C., Kringelbach, M. L., Holliday, I., Barnes, G., Hillebrand, A., . . . Cornelissen, P. L. (2004). Visual word recognition: the first half second. *Neuroimage*, *22*(4), 1819-1825. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.05.004
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*, *17*(2), 299-320.
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(35), 13091-13095. doi: 10.1073/pnas.0405148101
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, *8*(12), 976-987.
- Paus, T. (1996). Location and function of the human frontal eye-field: a selective review. *Neuropsychologia*, *34*(6), 475-483.
- Peelle, J. E., Chandrasekaran, K., Powers, J., Smith, E. E., & Grossman, M. (2013). Age-related vulnerability in the neural systems supporting semantic processing. *Front Aging Neurosci*, *5*, 46.

- Peelle, J. E., Troiani, V., Wingfield, A., & Grossman, M. (2010). Neural processing during older adults' comprehension of spoken sentences: age differences in resource allocation and connectivity. *Cereb Cortex*, *20*(4), 773-782.
- Peiffer, A. M., Hugenschmidt, C. E., Maldjian, J. A., Casanova, R., Srikanth, R., Hayasaka, S., . . . Laurienti, P. J. (2009). Aging and the interaction of sensory cortical function and structure. *Hum Brain Mapp*, *30*(1), 228-240. doi: 10.1002/hbm.20497
- Persson, J., Sylvester, C. Y., Nelson, J. K., Welsh, K. M., Jonides, J., & Reuter-Lorenz, P. A. (2004). Selection requirements during verb generation: differential recruitment in older and younger adults. *Neuroimage*, *23*(4), 1382-1390. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.004
- Pineault, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Bermudez, P., Lacombe, J., & Joubert, S. (in prep). Alteration of neural networks and semantic processing deficits in amnesicMild cognitive impairment.
- Plomp, G., Kunchulia, M., & Herzog, M. H. (2012). Age-related changes in visually evoked electrical brain activity. *Hum Brain Mapp*, *33*(5), 1124-1136. doi: 10.1002/hbm.21273
- Pobric, G., Jefferies, E., & Ralph, M. A. (2010). Amodal semantic representations depend on both anterior temporal lobes: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, *48*(5), 1336-1342. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.036
- Price, C. J., & Devlin, J. T. (2011). The interactive account of ventral occipitotemporal contributions to reading. *Trends Cogn Sci*, *15*(6), 246-253. doi: 10.1016/j.tics.2011.04.001

- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science, 17*(3), 177-182.
- Salmelin, R., Service, E., Kiesila, P., Uutela, K., & Salonen, O. (1996). Impaired visual word processing in dyslexia revealed with magnetoencephalography. *Ann Neurol, 40*(2), 157-162. doi: 10.1002/ana.410400206
- Seghier, M. L., & Price, C. J. (2011). Explaining left lateralization for words in the ventral occipitotemporal cortex. *J Neurosci, 31*(41), 14745-14753. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2238-11.2011
- Shafto, M., Randall, B., Stamatakis, E. A., Wright, P., & Tyler, L. K. (2012). Age-related neural reorganization during spoken word recognition: the interaction of form and meaning. *J Cogn Neurosci, 24*(6), 1434-1446.
- Snowden, J., Neary, D., & Mann, D. (2007). Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol, 114*(1), 31-38.
- Stebbins, G. T., Carrillo, M. C., Dorfman, J., Dirksen, C., Desmond, J. E., Turner, D. A., . . . Gabrieli, J. D. (2002). Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychol Aging, 17*(1), 44-55.
- Stothart, G., Tales, A., & Kazanina, N. (2013). Evoked potentials reveal age-related compensatory mechanisms in early visual processing. *Neurobiol Aging, 34*(4), 1302-1308. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.08.012
- Tagamets, M. A., Novick, J. M., Chalmers, M. L., & Friedman, R. B. (2000). A parametric approach to orthographic processing in the brain: an fMRI study. *J Cogn Neurosci, 12*(2), 281-297.

- Tarkiainen, A., Cornelissen, P. L., & Salmelin, R. (2002). Dynamics of visual feature analysis and object-level processing in face versus letter-string perception. *Brain, 125*(Pt 5), 1125-1136.
- Tarkiainen, A., Helenius, P., Hansen, P. C., Cornelissen, P. L., & Salmelin, R. (1999). Dynamics of letter string perception in the human occipitotemporal cortex. *Brain, 122* (Pt 11), 2119-2132.
- Tobimatsu, S., & Celesia, G. G. (2006). Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol, 117*(7), 1414-1433. doi: 10.1016/j.clinph.2006.01.004
- Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory* (pp. 381-402). New York: Academic Press.
- Tyler, L. K., Shafto, M. A., Randall, B., Wright, P., Marslen-Wilson, W. D., & Stamatakis, E. A. (2010). Preserving syntactic processing across the adult life span: the modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy. *Cereb Cortex, 20*(2), 352-364.
- Vandenberghe, R., Price, C., Wise, R., Josephs, O., & Frackowiak, R. S. (1996). Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature, 383*(6597), 254-256. doi: 10.1038/383254a0
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science, 277*(5324), 376-380.

- Vartiainen, J., Parviainen, T., & Salmelin, R. (2009). Spatiotemporal convergence of semantic processing in reading and speech perception. *J Neurosci*, *29*(29), 9271-9280. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5860-08.2009
- Vigneau, M., Jobard, G., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2005). Word and non-word reading: what role for the Visual Word Form Area? *Neuroimage*, *27*(3), 694-705. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.038
- Vogel, E. K., & Luck, S. J. (2000). The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*, *37*(2), 190-203.
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Chaddock, L., Prakash, R. S., Colcombe, S. J., Morris, K. S., . . . Kramer, A. F. (2008). Dedifferentiation in the visual cortex: an fMRI investigation of individual differences in older adults. *Brain Res*, *1244*, 121-131. doi: 10.1016/j.brainres.2008.09.051
- Wheat, K. L., Cornelissen, P. L., Frost, S. J., & Hansen, P. C. (2010). During visual word recognition, phonology is accessed within 100 ms and may be mediated by a speech production code: evidence from magnetoencephalography. *J Neurosci*, *30*(15), 5229-5233. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4448-09.2010
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Lambon Ralph, M. A., & Jefferies, E. (2012). Executive semantic processing is underpinned by a large-scale neural network: revealing the contribution of left prefrontal, posterior temporal, and parietal cortex to controlled retrieval and selection using TMS. *J Cogn Neurosci*, *24*(1), 133-147. doi: 10.1162/jocn_a_00123

- Wierenga, C. E., Benjamin, M., Gopinath, K., Perlstein, W. M., Leonard, C. M., Rothi, L. J., . . . Crosson, B. (2008). Age-related changes in word retrieval: role of bilateral frontal and subcortical networks. *Neurobiol Aging*, *29*(3), 436-451.
- Wingfield, A., & Grossman, M. (2006). Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *J Neurophysiol*, *96*(6), 2830-2839.
- Wlotko, E. W., Lee, C. L., & Federmeier, K. D. (2010). Language of the aging brain: Event-related potential studies of comprehension in older adults. *Lang Linguist Compass*, *4*(8), 623-638. doi: 10.1111/j.1749-818X.2010.00224.x
- Woodhead, Z. V., Barnes, G. R., Penny, W., Moran, R., Teki, S., Price, C. J., & Leff, A. P. (2014). Reading front to back: MEG evidence for early feedback effects during word recognition. *Cereb Cortex*, *24*(3), 817-825. doi: 10.1093/cercor/bhs365
- Yordanova, J., Kolev, V., Hohnsbein, J., & Falkenstein, M. (2004). Sensorimotor slowing with ageing is mediated by a functional dysregulation of motor-generation processes: evidence from high-resolution event-related potentials. *Brain*, *127*(Pt 2), 351-362. doi: 10.1093/brain/awh042

