

Université de Montréal

**La plasticité cérébrale dans le vieillissement normal : effet de  
l'éducation formelle et de l'entraînement cognitif sur les  
mesures de potentiels évoqués**

par

Chloé de Boysson

Programme de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph.D.)  
en Sciences Biomédicales  
option Neuropsychologie

Août, 2010

© Chloé de Boysson, 2010

Université de Montréal  
Faculté de Médecine

Cette thèse intitulée :  
La plasticité cérébrale dans le vieillissement normal : effet de l'éducation formelle et de  
l'entraînement cognitif sur les mesures de potentiels évoqués

présentée par :  
Chloé de Boysson

a été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes :

Ana Inès Ansaldo  
Présidente rapportrice

Sylvie Belleville  
Directrice de recherche

Jean-François Démonet  
Codirecteur

Michelle McKerral  
Membre du jury

Sophie Blanchet  
Examineur externe

Bernadette Ska  
Représentante du doyen

## Sommaire

Le vieillissement normal est souvent associé à des changements cognitifs négatifs, notamment sur les performances cognitives. Cependant, des changements comportementaux et cérébraux positifs ont aussi été observés. Ces modifications indiquent l'existence d'une plasticité cérébrale dans le vieillissement normal. Ainsi, plusieurs facteurs ont été étudiés afin de mieux connaître les modulateurs de cette plasticité dite positive. La plupart des études évaluant ce phénomène ont utilisé la technique d'imagerie par résonance magnétique alors que la technique des potentiels évoqués a été beaucoup moins utilisée. Cette technique est basée sur les enregistrements de l'activité électrique cérébrale très sensible aux changements anatomiques associés au vieillissement et permet donc d'observer de manière précise les variations du déroulement temporel des ondes électrophysiologiques lors du traitement des informations.

Les travaux de cette thèse visent à étudier les modifications de plasticité cérébrale induites par des facteurs protecteurs/préventifs du vieillissement normal et notamment lors de la réalisation de tâches impliquant le contrôle attentionnel, grâce à l'analyse de signaux électroencéphalographiques en potentiels évoqués. Dans un premier temps, une description de l'analyse des données EEG en potentiels évoqués sera fournie, suivie d'une revue de littérature sur le contrôle attentionnel et les facteurs de plasticité dans le vieillissement normal (Chapitre 1). Cette revue de littérature mettra en avant, d'une part la diminution des capacités de contrôle de l'attention dans le vieillissement et d'autre part, les facteurs protecteurs du vieillissement ainsi que la plasticité cérébrale qui leur est associée. Ces facteurs sont connus pour avoir un effet positif sur le déficit lié à l'âge. La première étude de ce projet (Chapitre 2) vise à définir l'effet d'un facteur de réserve cognitive, le niveau d'éducation, sur les composantes des potentiels évoqués chez les personnes âgées. Cette étude mettra en avant une composante des potentiels

évoqués, la P200, comme indice de plasticité lorsqu'elle est liée au niveau d'éducation. Cet effet sera observé sur deux tâches expérimentales faisant intervenir des processus de contrôle attentionnel. De plus, une différence d'épaisseur corticale sera observée : les personnes âgées ayant un plus haut niveau d'éducation ont un cortex cingulaire antérieur plus épais. La deuxième étude (Chapitre 3) cherche à déterminer, chez les personnes âgées, les modifications comportementales et en potentiels évoqués induites par trois entraînements cognitifs, entraînements visant l'amélioration de processus attentionnels différents : l'attention focalisée, l'attention divisée, ainsi que la modulation de l'attention. Au niveau comportemental, les entraînements induisent tous une amélioration des performances. Cependant, l'entraînement en modulation de l'attention est le seul à induire une amélioration du contrôle attentionnel. Les résultats électrophysiologiques indiquent la N200 comme composante sensible à la plasticité cérébrale à la suite d'entraînements cognitifs. L'entraînement en modulation de l'attention est le seul à induire une modification de cette composante dans toutes les conditions des tests.

Les résultats de ces études suggèrent que les facteurs protecteurs du vieillissement permettent des changements positifs observés en potentiels évoqués. En effet, nous mettons en évidence des phénomènes de plasticité cérébrale des personnes âgées qui diffèrent selon leurs origines. L'impact de ces résultats ainsi que les limites et perspectives futures seront présentés en fin de thèse (Chapitre 4).

**Mots-clés :** Réserve cognitive, Entraînement, Éducation, Vieillesse normale, Potentiels évoqués, Contrôle attentionnel, Attention divisée, Plasticité cérébrale

## Abstract

Normal aging usually has a negative connotation for cognitive functioning. However, positive changes have been reported in the literature concerning the elderly. Indeed positive plasticity associated with protective factors has been found to have an impact on cognition. This plasticity was observed using magnetic resonance imaging which gives precise information concerning the localization of cerebral activations, but event-related potentials have not been used to evaluate this plasticity. Certain factors have been found to induce positive changes in the elderly; cognitive reserve factors, such as education, have been found to protect against deleterious effects of aging. Additionally, training programs aiming to improve various cognitive processes, such as attentional control, have been described to increase performance in the elderly and to induce changes in cerebral activity.

The following thesis describes two studies that use event-related potentials (ERP) in which we evaluate the impact of education and attentional control training on cerebral plasticity in normal aging. Based on a literature review, Chapter 1 will describe ERP techniques, attentional control in aging as well as the different protective factors in aging and their impact on plasticity. This literature review will also highlight the lack of studies using the ERP technique. To address this dearth, chapter 2 will present a study that uses ERP to evaluate the effect of educational level on cerebral plasticity in aging populations. This reserve factor was studied using two tasks involving attentional control while recording ERPs to define the plasticity associated with it. Results indicate that the P200 component of event-related potentials serves as an index of plasticity, when this plasticity is related to the level of education. Additionally, cortical thickness analyses show a thicker anterior cingulate cortex with higher education. Chapter 3 examines the impact of three attentional training formats: focused attention, divided attention and attentional

modulation formats. These formats have been reported to improve performance in the elderly in different attentional processes. Before and after being assigned to one of the training formats, participants underwent an EEG recording while performing an attentional control task. Behaviorally, all groups improved, but only attentional modulation training induces changes in attentional control. Event-related potentials reveal the N200, as an index of plasticity associated with cognitive training. Changes in the N200 component after training were shown in all testing conditions only for the group having received attentional modulation training.

Results confirm that positive plasticity exists in aging and that some ERP components can serve as indexes of plasticity. However, this index differs depending upon factors responsible for the plasticity. Chapter 4 discusses the impact and limitations of the findings, as well as future areas of research.

**Keywords:** Cognitive reserve, Training, Education, Normal aging, Event-related potentials, Attentional control, divided attention, Cerebral Plasticity

## Table des matières

<b>Sommaire</b>	i
<b>Liste des tableaux</b>	vii
<b>Liste des figures</b>	viii
<b>Liste des abréviations</b>	x
<b>Liste des annexes</b>	xi
<b>Dédicace</b>	xii
<b>Remerciements</b>	xiii
<b>CHAPITRE I Introduction générale</b>	1
1 Les potentiels évoqués	4
1.1 Origine des potentiels évoqués	4
1.2 Les composantes	6
2 Le contrôle attentionnel	8
2.1 Modèles	8
2.1.1 Mémoire de travail, selon Baddeley et Hitch (1986; 1974)	8
2.1.2 Système superviseur attentionnel, Norman et Shallice (1986)	9
2.1.3 Le contrôle attentionnel de Posner et Rothbart (1991; 1992)	10
2.2 Corrélats cérébraux associés au contrôle attentionnel	11
2.3 Contrôle attentionnel et vieillissement normal	13
2.3.1 Données comportementales	13
2.3.2 Données en imagerie cérébrale	15
2.4 Résumé des études sur le contrôle attentionnel	16
3 Plasticité cérébrale dans vieillissement normal	17
3.1 Différences interindividuelles dans le vieillissement	17
3.2 Plasticité cérébrale	18
3.3 Modèles de plasticité cérébrale dans le vieillissement	19
3.3.1 HAROLD	19
3.3.2 CRUNCH	20
3.3.3 Modèles de plasticité en Potentiels Évoqués	21
3.4 Facteurs favorisant la plasticité cérébrale dans le vieillissement	22
3.4.1 Concept de réserve cognitive	22

3.4.1.1 Observations comportementales	24
3.4.1.2 Observations en imagerie	25
3.4.2 Les interventions cognitives	28
3.4.2.1 Interventions sur le contrôle attentionnel : données comportementales	29
3.4.2.2 Interventions sur le contrôle attentionnel : données en imagerie	32
4 Objectifs et hypothèses	34
4.1 Article n° 1	35
4.1.1 Objectifs	35
4.1.2 Hypothèses	35
4.2 Article n° 2	36
4.2.1 Objectifs	36
4.2.2 Hypothèses	36
<b>CHAPITRE II Article n° 1</b>	<b>38</b>
P200 as an index of cognitive reserve in aging? de Boysson, C., Jubault, T., Demonet, J.F., and Belleville, S.	
<b>CHAPITRE III Article n° 2</b>	<b>68</b>
Comparing practice, attention division training and attentional control training in elderly: a behavioral and event related potentials study de Boysson, C., Bier, B., Demonet, J.F., Belleville, S.	
<b>CHAPITRE IV Discussion générale</b>	<b>98</b>
1 Rappel des objectifs de la thèse	99
1.1 Résumé et discussion des données de l'article n° 1	100
1.2 Résumé et discussion des données de l'article n° 2	101
2 Apports complémentaires des deux études	103
3 Forces et Limites	105
4 Perspectives pratiques et futures	107
4.1 Perspectives pratiques	107
4.2 Perspectives futures	109
<b>Bibliographie</b>	<b>112</b>
<b>Annexes</b>	<b>133</b>
Annexe n°1	134
Annexe n°2	170



## Liste des tableaux

### CHAPITRE II

Table 1 - Characteristics of participants in the attention task

Table 2 - Behavioral data for focused attention tasks

Table 3 - Behavioral data for the divided attention conditions (divided attention cost score)

Table 4 - Correlations between P200 area and educational level for each condition of the attention task

Table 5 - Demographic data for the participants in the n-back task

Table 6 - Performances on the n-back task

### CHAPITRE III

Table 1 - Demographic data for each group

Table 2 - Behavioural data for the focused attention conditions at pre-training and post-training sessions

## Liste des figures

### CHAPITRE I

Figure 1 - Courbe de potentiels évoqués idéale

Figure 2 - Schéma inspiré de Villeneuve & Belleville (2010) illustrant la relation entre réserve cognitive et fonctionnement cognitif.

### CHAPITRE II

Figure 1 - Grand average at CPz electrode site for the low- (in black) and high-education (in red) groups for each attention condition. Reaction times for the equation task, under all conditions, were higher than 800 ms, as seen in Tables 2 and 3 - Reaction times for the detection task are indicated for both groups, and the red bar indicates when a red rectangle was presented during the exercise.

Figure 2 - Grand average at CPz electrode site for the low- (in black) and high-education (in red) groups for each n-back condition: 1-back (left) and 2-back (right). For the 2-back condition, reaction times for both groups were higher than 800 ms (see Table 6).

Figure 3 - Significant regions of interest with P200 values. Variation in blue shows significance at the cluster level and variation in red shows significance at the level of individual vertices.

Figure 4 - Correlation analyses shown as a 3D graph of CT value, P200, and Education at CPz (crosses on each panel represent the projection of each black spot according to two of the values).

### CHAPITRE III

Figure 1 - Effects of training for the STT (a), FAT (b) and VAT (c) groups on the Dual-task cost on Accuracy showed by AOC curves.

Figure 2 - Effects of training for the STT (a), FAT (b) and VAT (c) groups on the Dual-task cost on Reaction Times showed by AOC curves.

Figure 3 - Modulation of attention according to Emphasis asked on the Detection task: STT (a), FAT (b) and VAT (c) groups.

Figure 4 - Pre and post session ERPs at Cz electrode sites.

## Liste des abréviations

AOC	attention operating characteristics
CPF	cortex prefrontal
CT	cortical thickness
EEG	electroencéphalographie
FAT	fixed attention training
FTD	fronto-temporal dementia
IRM	imagerie par resonance magnétique
LBD	Lewy body disease
MA	Maladie d'Alzheimer
PE	potentiels évoqués
SAS	Système de supervision de l'attention
STT	single-task training
TCL	trouble cognitif léger (ou MCI – mild cognitive impairment)
VAT	variable attention training

## Liste des annexes

### **Annexe n° 1**

#### **False Recognition in Lewy-Body Disease and Fronto-Temporal Dementia**

de Boysson, C., Belleville, S., Phillips, N. A., Johns, E. K., Goupil, D., Souchay, C., Bouchard, R. & Chertkow, H. (soumis)

### **Annexe n° 2**

#### **Le trouble cognitif léger ou mild cognitive impairment**

Belleville, S., de Boysson, C., Labelle, M-A., Sylvain-Roy, S. et Urfer F-M.

In Lemaire P. & Dujardin K. (Eds.), Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique (p. 169-186). Paris : Masson, 2008.

*À Charlotte, Caroline et Marguerite,*

*mes cousines.*

*À Max et André,*

*mes grands-pères.*

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de recherche, Sylvie Belleville, pour son soutien tout au long de ces 3 ans et demi de thèse. Ses connaissances et sa curiosité m'ont permis d'approfondir et d'élargir les miennes pour toujours aller plus loin.

Je souhaite aussi remercier Jean-François Démonet, mon directeur de DEA et co-directeur de thèse, et l'INSERM U825, pour son accueil à mes débuts dans le monde de la recherche et lors de mes courts séjours toulousains pour préparer mon doctorat. Merci d'avoir pris le temps de me voir de manière intense pendant ces brèves périodes.

Le laboratoire de recherche est un élément important dans la vie d'un doctorant. Ainsi, je souhaite remercier Emilie et Samira pour leur aide et disponibilité dans mon projet de recherche nécessitant une grande organisation et gestion. Le loft du M1 ne serait rien sans Stéphanie, Anne-Laure, Véronique, Francis, Bianca, Sara et surtout Sylvia, que je remercie tous pour leur support moral tout au long de ces années.

Grâce à Nathalie, Caroline, Maude ainsi que Johanne, Marc, Marcelo et Dominique, mon arrivée au centre de recherche a été facile et agréable. Je tiens à remercier Amélie, Daniel, Fredo, Geneviève, Maxi, Thomas et plus particulièrement Simona qui m'ont entourée et encouragée pendant ces années de doctorat. Je tiens à adresser un remerciement très spécial à Allison et Elisabeth pour leur constant support.

Bien qu'ayant passé la plus grande partie de mon doctorat à Montréal, j'ai toujours eu mon laboratoire toulousain dans le cœur : un grand merci à Clara, Evelyne, Mélanie, et Léo.

Un grand merci à mes parents pour m'avoir soutenue en tout point de vue surtout pendant ces 4 ans. Merci aussi de nous donner continuellement un tel exemple de vie et de montrer qu'il n'y a pas d'âge pour de nouveaux projets. Je remercie aussi mes petits frères, Victor et Harold, qui ont toujours profité de mon appart dès que je partais !

J'aimerais exprimer mon affectueuse reconnaissance à mes deux grands-mères qui m'ont offert un constant repos chez elles dès que j'arrivais dans le coin, souvent prévenues à la dernière

minute ; ce sont notamment ces repos qui m'ont permis de reprendre l'énergie nécessaire pour continuer et finir !

J'ai eu la chance, en tant qu'étrangère, d'avoir une famille ici à Montréal. Je remercie de tout cœur toute la famille Normandin pour leur chaleureux accueil, leur présence dans les moments difficiles et les autres, leur humour.

Je veux aussi remercier les personnes qui m'ont toujours suivie et supportée tout en étant sur un autre continent: les 3 C ainsi que Thomas et Matthieu ; Alix, Marie-Laure et Alexia, de même que Marie de B., Julie, Kat, Vanessa et Marion S. Aux amitiés qui ne s'effritent pas avec la distance !



*« Nous n'avons que le choix entre les changements dans lesquels nous serons entraînés et ceux que nous aurons su vouloir et accomplir. »*

*Jean Monnet*

# **CHAPITRE I**

## **Introduction générale**

Lorsque les mots ‘cerveau’ et ‘vieillessement’ sont associés, les premières questions posées ont souvent un rapport avec les maladies dégénératives liées au vieillissement. Cependant, une meilleure connaissance du vieillissement normal est une première étape vers une meilleure compréhension des maladies qui lui sont associées. De plus, il est capital de mieux connaître les effets du vieillissement normal car ce groupe d’âge (60-85 ans) représente une proportion croissante de la population et formera près de 23% de la population canadienne en 2041. Grâce aux progrès socio-médicaux, ces personnes vivent plus longtemps et en meilleure santé tout en restant actives et en participant pleinement à la vie sociale. Il est donc important que la science apporte des connaissances sur la façon dont se modifie leur cognition mais encore plus sur les facteurs qui permettent de préserver, voire d’améliorer leur fonctionnement cognitif.

Il est bien connu qu’au cours du vieillissement normal, de nombreux processus cognitifs déclinent avec l’âge (Reuter-Lorenz, Stanczak, & Miller, 1999; Van der Linden & Hupet, 1994). Le contrôle attentionnel fait partie des processus atteints dans le vieillissement. Or, cette atteinte peut poser problème car il a été démontré que les fonctions exécutives sont impliquées dans plusieurs activités complexes de la vie de tous les jours (Royall, Palmer, Chiodo, & Polk, 2004, 2005). Outre le fait de définir les déficits associés au vieillissement, il est également possible de chercher à évaluer l’impact de facteurs favorisant une plasticité dite positive, c’est-à-dire induisant des résultats positifs au niveau comportemental. Ces facteurs peuvent être dits protecteurs du vieillissement (facteurs de réserve cognitive) ou peuvent prendre la forme d’intervention cognitive visant à remédier à ces déficits une fois l’âge avancé atteint. Les techniques d’imagerie cérébrale peuvent contribuer de façon remarquable à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la plasticité positive en complétant les informations apportées par les résultats comportementaux. Ces résultats ne reflètent pas toujours

le fonctionnement cérébral : des performances similaires peuvent ne pas être associées à des activations cérébrales identiques. Parmi les techniques d'imagerie cérébrale, celle des potentiels évoqués apporte des informations au niveau de la structure temporelle et de l'amplitude des phénomènes neurophysiologiques impliqués dans la réalisation d'un processus cognitif. Les objectifs de cette thèse sont d'évaluer, grâce aux potentiels évoqués (PE) recueillis en électroencéphalographie (EEG), les effets du niveau de scolarité, un facteur protecteur vis-à-vis du vieillissement, et l'impact de l'entraînement sur la plasticité cérébrale des personnes âgées lors de la réalisation de tâches faisant intervenir le contrôle attentionnel.

La première partie de l'introduction (Chapitre 1) vise à présenter la technique des potentiels évoqués. Afin d'assurer une bonne compréhension des données décrites dans cette thèse, il nous paraît important de décrire la technique des PE en tout début de revue de littérature. Cette description sera suivie de la présentation des processus cognitifs sur lesquels porte cette thèse. Ainsi, les différents modèles incluant le concept de contrôle attentionnel et l'impact du vieillissement normal sur cette composante cognitive seront développés dans la deuxième partie de l'introduction. Les différents aspects de la plasticité cérébrale dans le vieillissement normal seront ensuite décrits afin de mieux aborder les deux facteurs préventifs/protecteurs développés par la suite. Nous aborderons d'abord les différents facteurs protecteurs du vieillissement cognitif en les reliant à la notion de réserve cognitive. Ensuite, nous présenterons les facteurs intervenant plus tardivement dans le développement, soit les effets d'entraînements cognitifs. Pour ces deux approches, les données comportementales ainsi que celles obtenues avec différentes techniques d'imagerie cérébrale (imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale et fonctionnelle, PE) seront présentées. Dans cette revue de littérature, nous remarquerons que peu de données sont disponibles en PE, une technique pourtant utile de part sa facilité de mise en œuvre, les coûts

réduits qu'elle engendre et sa sensibilité au niveau du décours temporel des événements neurophysiologiques qu'elle permet d'explorer. Nous concluons cette partie en soulignant l'importance de mieux connaître de quelle manière est caractérisée la plasticité cérébrale associée aux effets préventifs et protecteurs du contrôle attentionnel dans le vieillissement normal et comment la technique des PE peut contribuer à cet objectif. Le chapitre 2 sera consacré au premier article empirique portant sur l'impact du niveau de scolarité, identifié comme reflétant la réserve cognitive, en PE. En complément des données comportementales, les PE seront mis en lien avec les données obtenues en imagerie structurale par résonance magnétique. Dans le deuxième article empirique, et troisième chapitre de cette thèse, nous rapporterons les effets induits par trois types d'entraînement attentionnels sur la capacité des aînés à diviser et moduler leur attention au point de vue comportemental et sur les PE. La discussion concluant cette thèse mettra en lien les résultats obtenus dans les deux articles présentés et leur impact pour l'avancement des connaissances dans le domaine de la plasticité cérébrale dans le vieillissement.

## **1 Les Potentiels Évoqués**

### **1.1 Origine des potentiels évoqués**

Le cerveau est un organe au sein duquel la transmission d'informations neurophysiologiques entre les cellules génère de très faibles courants électriques tels que ceux enregistrables à proximité d'un contingent cellulaire majeur du cortex cérébral, les neurones pyramidaux. Ces cellules sont parallèles entre elles et sont des neurones excitateurs possédant des axones permettant de projeter les informations dans d'autres régions du cerveau, et des dendrites permettant la coordination et l'activation simultanée d'un ensemble de neurones. Ces activations (dépolarisations des membranes des neurones) simultanées s'additionnent, ce qui donne une

variation de potentiel locale suffisamment importante pour être enregistrée par des électrodes présentes à la surface du scalp. L'électroencéphalogramme (EEG) est un enregistrement continu de cette activité dont l'amplitude dépend notamment de la qualité de la synchronie des activations neuronales. La technique des potentiels évoqués repose sur cet enregistrement et on parlera de PE lorsque cette activité est associée à un événement cognitif qu'il est possible de contrôler pour déterminer les changements du champ cérébral électrique induits par cet événement.

Les potentiels évoqués sont observables par la comparaison des différences de potentiels enregistrés entre l'électrode d'intérêt et une électrode de référence (placée sur les lobes d'oreilles, dans le cas de cette thèse) qui ne peut enregistrer la réponse spécifique produite par la stimulation. Ainsi, lors d'une stimulation sensorielle, motrice ou cognitive, une réponse cérébrale est produite et est enregistrée par les électrodes mais cette simple stimulation est trop faible pour être observable au sein du « bruit » généré par les multiples autres sources de variation de potentiel qui s'expriment de manière indépendante de la réponse expérimentale. La méthode des PE est fondée sur la répétition de cette même stimulation afin de faire une moyenne des réponses produites par chaque stimulus (ou chaque essai). Cette moyenne permet de supprimer les autres sources de signal en raison de leur déphasage avec le stimulus d'intérêt ; la réponse spécifique à la stimulation peut ainsi apparaître distinctement. Ainsi, deux conditions ne se différenciant que par une seule variable, celle d'intérêt, peuvent être comparées en PE et permettent d'obtenir des informations au niveau du déroulement temporel de la réponse liée à cette variable d'intérêt.

La réponse spécifique extraite de la moyenne est une courbe composée d'une suite d'ondes ou pics positifs et négatifs caractérisés par leur amplitude et leur latence. L'amplitude correspond à l'activité électrique provoquée par l'événement et augmente avec le nombre de neurones stimulés en synchronie. La latence, quant à elle, correspond au délai et à la durée de l'activation induite par l'événement. Ces informations temporelles sont sensibles à plusieurs

facteurs tels que la quantité de neurones, la qualité de la synchronisation de ceux-ci (dépendant des connexions dendritiques) ou encore la myélinisation des connexions neuronales. Il est à noter que tous ces facteurs sont connus pour être eux-mêmes sensibles à des facteurs environnementaux, au vieillissement ainsi qu'à la plasticité cérébrale.

Ajoutons que les différents paramètres (amplitude et latence) des PE dépendent de la vitesse de transmission de l'information et résultent de la mise en place dans le temps des différentes régions cérébrales et processus cognitifs. Grâce aux PE, il est donc possible d'observer les différentes étapes du traitement cognitif en temps réel (de l'ordre de la milliseconde), et de comparer ces étapes au sein de deux groupes de participants.

## **1.2 Les composantes**

Par rapport à la ligne de base du potentiel enregistré avant l'apparition du stimulus, les PE sont constitués de pics ou variations plus ou moins amples et durables du potentiel ; les pics sont nommés selon une certaine logique. La valence (sens) de potentiel de ces pics est indiquée par les lettres N pour un pic négatif et P pour un pic positif (Figure 1). De plus, un chiffre est associé à ces lettres. Celui-ci indique la latence approximative de l'apparition du pic en milliseconde. Par exemple, la P200 est un pic positif surgissant environ 200ms après la stimulation.

Chacun de ces pics a une signification spécifique en rapport avec le traitement de l'information. Le ou les processus que représentent les pics peu(ven)t peut dépendre de la modalité de présentation de la stimulation. Ne seront présentés ci-dessous que les informations fournies par les pics dans le traitement d'informations en modalité visuelle puisque que les tâches utilisées dans cette thèse sont uniquement dans cette modalité de présentation. Les pics précoces, dits exogènes, tels que la P100, la N100, ou la P200, reflètent le traitement primaire de

l'information et sont largement dépendants des caractéristiques physiques des stimuli présentés ; les pics plus tardifs, dits endogènes, tels que la N200 ou la P300, reflètent un traitement plus complexe et sont dépendants des caractéristiques et des contraintes cognitives induites par les tâches ainsi que de l'état ou l'attitude du participant. Ainsi, la P100 est surtout présente dans les électrodes postérieures et est modulée par les paramètres visuels alors que la N100 est modulée par les caractères physiques du stimulus (Omoto et al., 2001; Omoto et al., 2010) et sera observée lors d'une discrimination visuelle (Vogel & Luck, 2000). Ce dernier pic serait sensible à l'état mental du participant. La P100 et N100 sont toutes les deux sensibles à la localisation spatiale du stimulus. La P200 refléterait un mécanisme d'attention précoce (Tremblay & Kraus, 2002), un système de préparation au contrôle d'interférence (Adrover-Roig & Barceló, 2010) ou encore un processus permettant la modulation du seuil de perception consciente (Ceponiene, Alku, Westerfield, Torki, & Townsend, 2005; Melara, Rao, & Tong, 2002). Enfin, la N200 a été rapportée comme étant liée au système attentionnel et au contrôle cognitif (Folstein & Van Petten, 2008), notamment dans des situations de conflits (van Veen & Carter, 2002), et jouerait un rôle dans l'initiation des processus d'inhibition (Schapkin, Falkenstein, Marks, & Griefahn, 2007; Van Gaal, Lamme, Fahrenfort, & Ridderinkhof, 2010).

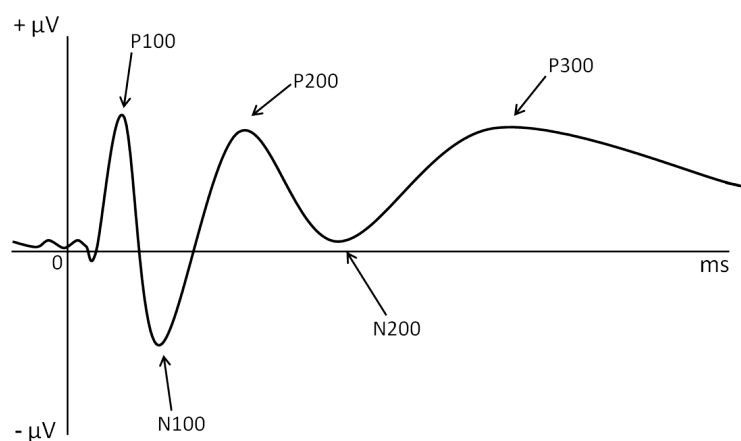


Figure 1 – courbe de potentiels évoqués idéale



## **2 Le contrôle attentionnel**

L'attention est un processus impliqué dans la plupart des activités cognitives. D'ailleurs, un grand nombre de modèles intègrent un système de contrôle attentionnel comme composante centrale du fonctionnement cognitif. Un des plus connus est celui de la mémoire de travail de Baddeley et al. (1974). Shallice (Norman & Shallice, 1986; Shallice, 1982) a décrit le contrôle attentionnel dans son modèle du système de superviseur attentionnel (SAS). Plus récemment, Posner (1990) a décrit les fonctions attentionnelles comme faisant partie d'un système indépendant, le réseau attentionnel humain. Nous allons présenter ces trois modèles afin de mieux définir les processus mis en jeu lors des tâches utilisées pour évaluer le contrôle attentionnel.

### **2.1 Modèles**

#### **2.1.1 Mémoire de travail, selon Baddeley et Hitch (1986; 1974)**

Baddeley inclut le contrôle attentionnel dans son modèle consacré à la mémoire de travail (Baddeley & Hitch, 1974). Selon ce modèle, la mémoire de travail est un système à capacité limitée permettant de maintenir et manipuler des informations à court terme. Ce système est notamment décrit comme responsable du maintien temporaire de l'information lors de différentes activités cognitives et indispensable à la réalisation de fonctions cognitives de haut niveau. Dans ce modèle, la mémoire de travail comprend des composantes qui interagissent entre elles. La première composante, la boucle phonologique, intervient dans le maintien du matériel verbal quel que soit le mode de présentation de l'information. Le registre visuo-spatial joue un rôle dans le maintien d'informations visuo-spatiales ainsi que dans la manipulation d'images mentales. Une troisième composante, la composante centrale de ce système, est l'administrateur central. Cet administrateur est décrit comme un système amodal à capacité limitée. Il serait responsable du

fonctionnement exécutif nécessaire à la mémoire de travail. En effet, l'administrateur central agirait comme un système de contrôle sur l'attention et jouerait un rôle important dans la sélection de stratégies cognitives ainsi que dans la coordination d'informations venant de différentes sources. Baddeley (Baddeley, 1996) lui associe plusieurs sous-composantes exécutives dissociables. L'administrateur central permettrait ainsi la coordination des opérations de la boucle phonologique et du registre visuo-spatial. Il permettrait aussi l'alternation entre différentes stratégies de récupération en mémoire ainsi que l'inhibition d'informations non-pertinentes. Enfin, l'administrateur central permettrait de maintenir et manipuler les informations en mémoire à long terme. Dans la dernière description de son modèle, Baddeley et al. (2000) ont mis en évidence l'intervention de l'administrateur central dans la flexibilité mentale, la mise à jour ainsi que l'inhibition de réponses dominantes. Ils ont aussi ajouté une composante à leur modèle initial : le buffer épisodique. Ce buffer est responsable du stockage temporaire d'informations afin de faire le lien entre la mémoire de travail et la mémoire à long terme. De plus, Miyake et al. (2000) ont tenté de séparer les différentes fonctions principales de l'administrateur central et ont mis en évidence une autre fonction, celle de la coordination de double-tâche. C'est cette composante qui fera l'objet de cette thèse.

### **2.1.2 Système superviseur attentionnel, Norman et Shallice (1986)**

Dans le modèle du contrôle de l'action de Norman et Shallice (1986), le système de supervision de l'attention (SAS) pourrait rendre compte du fonctionnement de l'administrateur central de Baddeley (selon ce dernier). Les auteurs séparent l'intervention de processus cognitifs selon deux cas: les situations dites routinières et les situations inhabituelles. La réalisation de situations routinières se fait de manière automatique, comme c'est le cas d'un grand nombre de situation quotidienne, via l'activation de schémas sur-appris ou mémorisé. En revanche, les

situations qui requièrent des réponses inhabituelles nécessitent l'intervention volontaire et contrôlée du SAS. Ce système est décrit comme une unité de contrôle active qui sélectionne les actions appropriées en focalisant et alternant l'attention par le biais de processus d'activation et d'inhibition. Ce modèle se base sur le concept de schéma-type de réponse. Un schéma est associé à chacune des situations dites routinières mais lors de situations inhabituelles, plusieurs de ces schémas pré-définis se retrouvent en concurrence. Dans ce dernier cas, le SAS intervient afin de faire une sélection entre les différents schémas proposés en élaborant des stratégies, en planifiant et en inhibant les réponses non choisies.

Le SAS intervient donc dans des situations impliquant des processus de planification et de prise de décisions ainsi que dans la correction d'erreurs ou lorsque les réponses ne sont pas bien apprises. Il est aussi nécessaire dans la réalisation de nouvelles séquences ou de séquences difficiles. Enfin, les situations dont l'exécution fait intervenir l'inhibition de réponses habituelles font aussi partie des situations pour lesquelles le SAS est nécessaire. Shallice (1982) mentionne l'intervention des lobes frontaux dans le fonctionnement du SAS, cependant différentes régions des lobes frontaux seraient recrutées en fonction des tâches à réaliser. Il conclut que le SAS ne serait pas unitaire, qu'il reposerait sur plusieurs composantes et qu'il impliquerait donc différentes régions frontales.

### **2.1.3 Le contrôle attentionnel de Posner et Rothbart (1991; 1992)**

Plus récemment, le contrôle attentionnel a été identifié par Posner comme un système indépendant possédant sa propre anatomie et des réseaux neuronaux spécifiques (M.I. Posner & Rothbart, 1991). Dans ce modèle, l'attention est considérée comme un phénomène complexe, non unitaire. Ce modèle attentionnel fonctionnerait en réseau et serait composé de trois sous-systèmes interactifs : l'alerte, l'orientation de l'attention et le contrôle attentionnel. L'alerte réfère à la

capacité d'augmenter la vigilance envers un stimulus qualifié de menaçant. Ce sous-système ferait intervenir le thalamus ainsi que les régions frontales et pariétales. L'orientation quant à elle implique les composantes de l'attention qui supportent la sélection d'informations spécifiques parmi plusieurs stimuli. Il fait donc référence à l'attention sélective. Ainsi, des régions postérieures comme le lobe pariétal supérieur et la jonction temporo-pariétale sont recrutées de même que le 'frontal eye field', étant donné que le mouvement des yeux est souvent associé à cette composant de l'attention. Le dernier sous-système décrit dans ce modèle est le contrôle attentionnel. Le contrôle attentionnel est défini comme une opération mentale plus complexe qui interviendrait lors du contrôle et lors de la résolution de conflit, de même que dans la planification, la détection d'erreurs et dans des situations qui sortent de la normalité. Ce processus ferait intervenir le cortex cingulaire antérieur et les régions latérales du cortex préfrontal. Le contrôle attentionnel serait donc sous-tendu par un réseau cérébral antérieur (LaBerge, 1998; Norman & Shallice, 1986; M. I. Posner & Rothbart, 1992).

## **2.2 Corrélats cérébraux associés au contrôle attentionnel**

Nous avons vu dans la section précédente que plusieurs modèles associent certaines régions cérébrales à des processus attentionnels particuliers. Ces associations reposent le plus souvent des études de patients cérébro-lésés ainsi que sur des études en neuroimagerie. Dans cette section, nous présenterons plus spécifiquement les études récentes dans le domaine de la neuroimagerie fonctionnelle et plus particulièrement, celles ayant fait appel aux techniques de l'IRMf et des PE.

Plusieurs études ont tenté de déterminer les substrats neuronaux du contrôle attentionnel en faisant appel à l'IRMf, conduisant à des informations précieuses bien que divergentes dans

certains cas. Dans une méta-analyse portant sur 60 études en IRMf et PET, Wager et al. (2003) ont identifié un réseau de régions cérébrales impliquées dans différentes tâches mesurant le contrôle attentionnel de la mémoire de travail. Le réseau comprendrait des régions pré-frontales et notamment le cortex préfrontal (CPF) dorso-latéral (BA6, 8 et 9) et frontal inférieur droit (BA10, 44, 45, 46 et 47). Quelques études ont porté spécifiquement sur les capacités d'attention divisée. De manière générale, la plupart de ces études montrent qu'en la comparant à l'attention focalisée, l'attention divisée est associée à de plus fortes activations dans le CPF (Cole & Schneider, 2007; Corbetta, Miezin, Dobmeyer, Shulman, & Petersen, 1991; Erickson, Ringo, Colcombe, & Kramer, 2005; Loose, Kaufmann, Auer, & Lange, 2003; Rubia et al., 2006; Skinner, Fernandes, & Grady, 2009; Szameitat, Lepsien, von Cramon, Sterr, & Schubert, 2005) et dans le cingulaire antérieur (Cole & Schneider, 2007; Corbetta, et al., 1991; Erickson, et al., 2005; Loose, et al., 2003). En revanche, certaines études mettent en évidence un réseau qualitativement identique pour l'attention divisée et l'attention sélective (Erickson, et al., 2005; Hahn et al., 2008), mais quantitativement plus activé en attention divisée. Dans ce contexte, certains auteurs soutiennent qu'il n'y aurait pas de réseau spécifique au processus de division de l'attention mais plutôt que les différentes activations seraient en lien avec la difficulté de la tâche (Hahn, et al., 2008; Johnson & Zatorre, 2006; Nebel et al., 2005).

Peu d'études ont porté sur les effets de division de l'attention en potentiels évoqués mais les résultats obtenus sont intéressants. Ainsi, des études montrent une augmentation de la MMN (déflexion négative due à un stimulus auditif déviant) (Muller-Gass, Stelmack, & Campbell, 2006) alors que d'autres montrent une augmentation de la P300 (Singhal & Fowler, 2004; Watter, Geffen, & Geffen, 2001) en comparant attention divisée et focalisée. Par ailleurs, dans une revue sur la N200 (Folstein & Van Petten, 2008), les auteurs ont rapporté que cette N200 serait liée au

processus de contrôle cognitif. En effet, cette composante serait notamment générée au niveau du cortex frontal médian et serait observée dans des situations faisant intervenir le système attentionnel et le contrôle cognitif, dans des paradigmes tels que les tâches de « go-no-go » (Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein, 1999), « flanker » de Eriksen (van Veen & Carter, 2002), de stop signal (van Boxtel, van der Molen, Jennings, & Brunia, 2001) ou encore les tâches de type Stroop (Bekci & Karakas, 2009).

En résumé, les études en neuroimagerie fonctionnelle indiquent que le contrôle attentionnel peut être appréhendé par ces techniques. En particulier, la technique des PE permettrait de fournir des indications sur l'impact de facteurs environnementaux dans le déroulement temporel des processus impliqués dans le contrôle attentionnel. Comme nous le verrons dans les sections suivantes, peu d'études ont abordé ce sujet dans le vieillissement normal.

## **2.3 Contrôle attentionnel et vieillissement normal**

### **2.3.1 Données comportementales**

La capacité à réaliser au mieux deux tâches simultanément, et ainsi à diviser son attention, semble particulièrement sensible au vieillissement normal. Verhaeghen et al. (2003) répertorient, dans une méta-analyse, 33 études mesurant l'effet du vieillissement sur les temps de réponse lors de la réalisation d'une tâche d'attention divisée et 30 études mesurant la précision dans le même type de tâches. La méta-analyse soutient la présence d'un effet de l'âge sur les temps de réponse en tâche d'attention divisée mais pas sur la précision de la réponse. De plus, cet effet ne s'explique pas par un simple ralentissement général (Verhaeghen & Cerella, 2002). D'autre part, Georgioukaristianis et al. (2006) ainsi que Roux & Ceccaldi (2001) rapportent un déficit de division et de switching d'attention chez les personnes âgées. Les auteurs des deux articles

suggèrent que cet effet reflète une atteinte au niveau des mécanismes d'inhibition et de résistance aux interférences. Voelcker-Rehage, Stronge, & Alberts (2006) notent aussi une diminution des performances pour les aînés en attention divisée impliquant la réalisation simultanée d'une tâche de n-back et de force-tracking. De même, un effet de l'âge a été observé dans des paradigmes d'attention divisée de traitement d'informations au niveau global et local (Georgioukaristianis, et al., 2006; Roux & Ceccaldi, 2001).

La capacité à moduler l'attention, c'est-à-dire à varier la proportion d'attention ou l'emphase dédiée à l'une des deux tâches administrées simultanément aux sujets, semble aussi se modifier avec l'âge (Salthouse, Rogan, & Prill, 1984). Cette capacité pourrait s'apparenter à une situation de la vie quotidienne telle que la conduite d'un véhicule avec un passager à son bord. Lorsque le véhicule est à l'arrêt, plus d'attention sera certainement orientée vers le passager et la discussion en cours, alors que lorsque le véhicule roule, la proportion entre les deux (conduite et discussion) pourra varier en fonction des exigences de la conduite (ou de la conversation). Ainsi, lors d'une manipulation complexe, telle que l'exécution d'un dépassement, toute l'attention portera sur la conduite. Cette flexibilité de l'emphase attentionnelle nécessite l'intervention d'un système de contrôle attentionnel permettant d'adapter correctement l'emphase selon la situation. Ainsi, Salthouse et al. (1984) ont demandé à des participants (jeunes et âgés) de réaliser deux tâches visuelles de mémoire en même temps (empan de chiffres et empan de lettres) en mettant plus ou moins d'emphase sur l'une ou l'autre des tâches. Leurs résultats confirment une baisse des performances chez les personnes âgées plus importante que chez les jeunes en division de l'attention, et montrent un effet d'interaction entre l'âge et l'emphase. Cette interaction indique que les personnes âgées ne modulaient pas leur attention en fonction de l'emphase aussi bien que les jeunes. Bien que cet effet puisse s'expliquer par une baisse de la quantité d'attention

disponible avec l'âge, il pourrait aussi refléter des difficultés à modifier leur « focus » attentionnel en fonction des demandes externes.

### **2.3.2 Données en imagerie cérébrale**

Quelques études en IRMf ont tenté de comprendre les bases neurales de l'effet du vieillissement dans le contrôle attentionnel et rapportent des résultats assez consistants. Ainsi, Milham et al. (2002) rapportent une diminution liée à l'âge dans l'activité du cortex dorsolatéral préfrontal et du cortex pariétal lors de la réalisation d'une tâche visuelle (une tâche de Stroop modifiée). Prakash et al. (2009) ont aussi tenté de déterminer les modifications dans l'activité du CPF en fonction de l'âge lors d'une tâche de Stroop. Dans les conditions de conflits (interférence), les personnes âgées recrutent moins les régions responsables du maintien du contrôle attentionnel que les jeunes. Les auteurs suggèrent que ces résultats pourraient refléter une perte de flexibilité dans le contrôle attentionnel avec l'âge. Dans une tâche d'écoute dichotique, Thomsen et al. (2004) montrent que le gyrus frontal médian gauche était moins activé chez les personnes âgées. Leurs données fonctionnelles sont renforcées par des données structurales. En effet, les auteurs montrent une réduction de la densité de la substance grise dans cette même région. Anderson et al. (2000) rapportent une diminution de l'activité du PFC gauche chez les personnes âgées comparées aux jeunes dans une condition d'attention divisée bimodale (discrimination sonore et tâche de mémoire de mots présentés visuellement). Par contre, Fernandes et al. (2006) ont étudié l'effet de l'âge sur les activations cérébrales associées à la réalisation de tâches en attention divisée. Ils ont observé une activation bilatérale du CPF dorso-latéral plus importante chez les personnes âgées que chez les jeunes. Selon eux, le recrutement additionnel dans le cortex préfrontal avec l'âge irait dans le sens d'une certaine plasticité cérébrale chez les personnes âgées. En général, les études en IRMf rapportent donc une moins



grande activation préfrontale chez les personnes âgées comparées aux jeunes. Une étude rapporte toutefois une plus grande activation. Ces différences d'activité par rapport aux jeunes ont été reliées à des processus de compensation ou de plasticité comme nous le décrirons plus loin.

Dernièrement, quelques études ont évalué l'effet de l'âge sur les PE lors d'une tâche de Stroop (Eppinger, Kray, Mecklinger, & John, 2007; Mager et al., 2007; West, 2004; West & Moore, 2005). Les résultats tendent à montrer une modification des composantes tardives des PE, et donc endogènes. Ces études ne rapportent pas systématiquement les mêmes observations.

#### **2.4 Résumé des études sur le contrôle attentionnel**

En résumé, les études sur le contrôle attentionnel dans le vieillissement normal indiquent une baisse marquée des performances. En attention divisée, l'atteinte est importante et englobe la capacité à modifier de façon flexible et contrôlée l'emphase attentionnelle portée à l'une ou l'autre des tâches. Ces difficultés sont associées à des marqueurs neurobiologiques puisque le CPF et le lobe frontal sont altérés dans le vieillissement normal. Ces atteintes pourraient avoir un impact non négligeable sur l'indépendance fonctionnelle des personnes âgées (Royall, et al., 2004, 2005). Pour cette raison, les études proposant une forme de plasticité cérébrale sont encourageantes car elles sous-entendent la possibilité d'un maintien ou d'une amélioration des capacités cognitives et du contrôle attentionnel. Ces modèles et les données qui les sous-tendent seront abordés dans la prochaine section.

### **3 Plasticité cérébrale dans vieillissement normal**

#### **3.1 Différences interindividuelles dans le vieillissement**

L'approche classique du vieillissement - celle qui a fait l'objet des études répertoriées dans la section précédente - a longtemps été de comparer des groupes de personnes âgées à des groupes de personnes jeunes. Les chercheurs peuvent ainsi déterminer quels sont les déficits qui résultent du vieillissement normal. Cependant, plusieurs auteurs ont proposé que nos connaissances sur le vieillissement bénéficieraient également de l'étude des différences existant entre les personnes au sein d'un même groupe d'âge et des facteurs expliquant ces différences. Par exemple, Lupien & Lecours (1993) ont mis en évidence dans leur revue, une augmentation de la variabilité interindividuelle avec l'âge. Le vieillissement normal ne se présente ainsi pas de la même façon chez tous les individus et de nombreuses études ont essayé de comprendre l'origine de cette variabilité interindividuelle dans le cas du vieillissement. Ces études ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs personnels ou environnementaux qui ont un effet sur le déclin cognitif avec l'âge. Ainsi, des facteurs tels que le style de vie, l'engagement dans des activités de loisirs, les interactions sociales ainsi que le niveau d'éducation peuvent moduler le déclin cognitif associé au vieillissement (Nithianantharajah & Hannan, 2009; Scarmeas & Stern, 2003; Villeneuve & Belleville, 2010; Whalley, Deary, Appleton, & Starr, 2004) ; de même pour les interventions cognitives. De telles observations ont été faites à partir de données comportementales mais aussi sur des données anatomiques dont certaines ont été recueillies grâce aux techniques d'imagerie cérébrale. Ces facteurs pourraient agir sur ce que nous appellerons la plasticité cérébrale.

### 3.2 Plasticité cérébrale

La plasticité cérébrale est la capacité du cerveau à s'organiser ou se réorganiser en fonction des stimulations cognitives. Elle est en général associée à des changements positifs. Par exemple, il y a déjà plus de 60 ans, Hebb (1949) a montré que l'apprentissage induisait un changement au niveau des connexions synaptiques. Cette plasticité s'exprime à plusieurs niveaux : moléculaires, cellulaires, neuronales (Nithianantharajah & Hannan, 2009; Riddle, Sonntag, & Lichtenwalner, 2003; Vance, Roberson, McGuinness, & Fazeli, 2010), et au niveau de l'activation cérébrale (Jäncke, 2009). Le terme de plasticité s'applique aussi bien dans le cas du développement et de l'apprentissage (organisation) (Stiles, 2000), que dans le domaine de la rééducation (réorganisation) (Ramachandran, 2005) faisant suite à des lésions cérébrales subites ou graduelles voire même, suite à des lésions corporelles (comme dans le phénomène du membre fantôme). Ces modifications locales de la structure du cerveau dépendent de l'environnement et lui permettent de s'adapter. L'organisation cérébrale est sensible aux stimuli de l'environnement et cette organisation reflète le fait que le cerveau est modifiable. Il a été montré qu'une plus grande stimulation sensorielle ou cognitive induit un plus grand nombre de neurones et synapses ainsi que de plus amples champs dendritiques (Vance, et al., 2010). Ces changements ne sont pas uniformes ou identiques dans tout le cerveau; un effet qui serait observable également à un âge avancé. Une diminution des branchements dendritiques associé au vieillissement a été observée dans le cortex préfrontal médian (Burke & Barnes, 2006). Ainsi, au niveau anatomique, il existe une variabilité interindividuelle liée aux stimulations extérieures reçues lors du développement. La plasticité présentée ici a un impact positif sur les observations comportementales. De même, une plasticité dite positive a été associée au vieillissement normal afin de palier au déclin cognitif associé à l'âge ; l'observation de cette plasticité a donné naissance à des modèles que nous allons maintenant présenter.

### **3.3 Modèles de plasticité cérébrale dans le vieillissement**

Les modèles présentés ici découlent d'observations, principalement en IRMf, de profils d'activation cérébrale différents entre les participants jeunes et âgés, observations parfois dépendantes du niveau de difficulté de la tâche réalisée. Cette différence peut se situer soit au niveau qualitatif, comme lors d'un changement de l'activation d'activité neuronale (voir le modèle HAROLD et l'hypothèse du 'processus supplémentaire' du modèle CRUNCH), soit au niveau quantitatif, une activation plus grande d'une région (hypothèse 'plus du même' du modèle CRUNCH).

#### **3.3.1 HAROLD**

Le modèle HAROLD (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults) repose sur les données de plusieurs études obtenues en imagerie fonctionnelle. Cabeza (Cabeza, 2002) rapporte dans sa revue que ce modèle s'applique à plusieurs domaines cognitifs tels que la mémoire de travail, sémantique et épisodique, et perception et inhibition). Les auteurs proposent que les changements d'activation liés à l'âge se manifestent principalement par une diminution de la latéralisation hémisphérique (Cabeza, 2002; Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002; Rajah & D'Esposito, 2005). En 2004, cette équipe (Cabeza et al.) a observé que les jeunes recrutent plus fortement le CPF droit en attention visuelle et le CPF gauche en mémoire de travail alors que les personnes âgées recrutent les CPF gauche et droit dans les deux tâches. Les auteurs proposent que ce changement proviendrait d'un recrutement bilatéral chez les personnes âgées, recrutement qui aurait un rôle de compensation et soutiendrait la réalisation des tâches. Les auteurs ont testé (Cabeza, Anderson, Locantore, & McIntosh, 2002) cette hypothèse en comparant des sujets jeunes et des personnes âgées ayant soit de bonnes performances, soit de mauvaises performances dans une tâche de mémoire. Les auteurs ont observé un recrutement du CPF droit lors de la

récupération des mots chez les jeunes, de même que chez les personnes âgées ayant de mauvaises performances. Les personnes âgées ayant de bonnes performances recrutent à la fois le CPF droit et le CPF gauche, montrant que la moindre latéralisation est reliée à une forme de compensation permettant de palier au déficit associé au vieillissement. Certains auteurs (Li, Moore, Tyner, & Hu, 2009) ont proposé que ces hyperactivations reflèteraient un phénomène de dédifférenciation, c'est-à-dire une incapacité pour les personnes âgées à engager de manière spécifique des aires neuronales afin de réaliser une tâche. Le recrutement bilatéral refléterait donc une efficacité moindre dans le recrutement des régions normalement mises en œuvre par la tâche. Bien que l'étude mentionnée plus haut n'aille pas dans ce sens, d'autres auteurs ont rapporté des résultats compatibles avec la dédifférenciation (voir plus bas (Erickson et al., 2007)). Les hypothèses de compensation et de dédifférenciation permettent différentes prédictions sur les changements attendus suite aux interventions cognitives comme nous le verrons plus loin. Selon l'hypothèse de la compensation, les augmentations d'activation devraient être corrélées aux performances et associées à une réussite de l'intervention.

### **3.3.2 CRUNCH**

Une autre approche, celle du CRUNCH (Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis (Reuter-lorenz & Lustig, 2005; Reuter-Lorenz & Mikels, 2006) soutient que les personnes âgées recrutent plus de ressources neuronales que les jeunes pour réaliser une tâche. Ceci pourrait expliquer les études montrant davantage d'activation chez les personnes âgées que chez les jeunes. Pour cette raison toutefois, les personnes âgées auraient tendance à atteindre plus rapidement un niveau maximal de ressources disponibles et ce, à des niveaux de difficulté plus bas que chez les jeunes. Dans ce contexte, Reuter-Lorenz propose deux formes de compensation. La compensation 'plus du même' serait mise en œuvre dans des conditions où les personnes

âgées recruteraient davantage les réseaux qui sont déjà spécialisés dans ces processus sollicités par la tâche. Dans ce cas, à la fois les sujets jeunes et âgés montreraient des activations dans les mêmes régions mais elles seraient plus importantes chez ces derniers. D'autre part, la compensation par 'processus supplémentaire' impliquerait la mise en jeu de stratégies additionnelles recrutées afin de compenser les déficits observés dans la réalisation de la tâche. Ce type de processus interviendrait quand le niveau maximal de ressources disponible est atteint et que la personne ne peut plus faire appel aux réseaux spécialisés. Dans ce cas, les réseaux activés ne seraient pas ceux habituellement recrutés par la tâche.

### **3.3.3 Modèles de plasticité en Potentiels Évoqués**

Les modèles de plasticité dans le vieillissement reposent en majorité sur la technique d'IRMf en tentant d'expliquer les différences quant à la localisation des activations. La technique des PE pourrait contribuer à cette question car elle permet de spécifier les mécanismes cognitifs mis en place. Des résultats dans le domaine du développement et de l'apprentissage sont intéressants : dans le cas de l'observation des modifications de pics au cours de la vie, Mueller et al. (2008) rapportent que tous les pics (amplitude et latence) sont influencés par l'âge, notamment, l'amplitude de P200 augmente avec l'âge alors que la N200 et la P300 diminuent. De même, Anderer et al. (1996) ont montré une augmentation d'amplitude pour la N100 et la P200 avec l'âge mais une diminution pour la N200 et la P300. De plus, les travaux portant sur l'apprentissage d'une nouvelle langue ont montré des effets de plasticité en PE. McCandliss, Posner, & Givon (1997) ont fait apprendre une nouvelle langue (le Keki) pendant 50h de leçons à des étudiants universitaires. Les auteurs ont observé qu'avant l'apprentissage du Keki, l'amplitude de la P200 était plus grande pour un stimulus en Keki que lorsqu'il était dans leur langue natale (Anglais). Cependant, au fur et à mesure des séances d'apprentissage, l'amplitude

de cette P200 diminuait jusqu'à avoir une amplitude similaire à celle obtenue avec un mot en anglais. Les auteurs soulignent que la P200 n'est pas une composante habituellement associée au traitement langagier et que ces modifications pourraient donc refléter un indice d'apprentissage spécifique de l'item. Au cours de cet apprentissage, une certaine forme de plasticité a pris place permettant d'obtenir un profil d'activité cérébrale similaire à celui obtenu pour des notions déjà apprises. Des travaux sur les effets de l'entraînement cognitif montrent aussi des modifications d'amplitude des composantes de PE. Ceci sera plus amplement développé dans la section concernant les effets des interventions cognitives observées en imagerie cérébrale (section 3.4.2.2).

### **3.4 Facteurs favorisant la plasticité cérébrale dans le vieillissement**

#### **3.4.1 Concept de réserve cognitive**

Dans le domaine du vieillissement, le phénomène de plasticité cérébrale est fortement associé au concept de réserve cérébrale ou réserve cognitive. Le terme de réserve a d'abord fait son apparition suite à l'observation de profils de récupération variables chez des patients ayant subi des lésions cérébrales pourtant similaires. De ce fait, un certain nombre de facteurs tels que l'intelligence (Christensen et al., 2007; Stern, 2006), la qualité des interactions sociales (Fritsch et al., 2007; Scarmeas & Stern, 2003), l'exercice physique (Anstey & Christensen, 2000; Carlson et al., 2009; Nithianantharajah & Hannan, 2009), l'engagement dans des loisirs (Fritsch, et al., 2007; Stern, 2006), l'activité professionnelle (Andel, Vigen, Mack, Clark, & Gatz, 2006; Fritsch, McClendon, Smyth, & Ogrocki, 2002; Mejia, Pineda, Alvarez, & Ardila, 1998), le niveau d'éducation formelle (Andel, et al., 2006; Ardila, Ostrosky-Solis, Rosselli, & Gomez, 2000; Bruandet et al., 2008; Christensen et al., 2009; Fritsch, et al., 2002) ont été associés positivement

avec la quantité de réserve. Du point de vue anatomique, des variabilités interindividuelles dans le volume cérébral, le nombre de synapses et de neurones, ont été observées. Par exemple, certains auteurs ont observé une augmentation du champ dendritique avec le nombre d'années de scolarité (Vance, et al., 2010). Une plus grande quantité de ces éléments indiquerait une plus grande réserve cognitive et donc une plus grande résistance aux déficits associés au vieillissement. Par exemple, lors d'autopsies (Bennett, Schneider, Wilson, Bienias, & Arnold, 2005; Roe, Xiong, Miller, & Morris, 2007), des personnes apparaissant comme cliniquement saines au moment du décès avaient des lésions cérébrales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. La réserve cognitive permettrait donc aux individus de mieux résister aux effets délétères des lésions cérébrales acquises et aux changements cérébraux associés au vieillissement normal. Selon les études de réserve, l'éducation est associée à un moindre fonctionnement cérébral car au même degré d'atteinte clinique, les patients plus éduqués ont de plus importantes lésions (Figure 2). Bruandet et al. (2008) ont suivi plus de 600 patients atteints de MA pendant 3 ans et demi. Les auteurs rapportent un développement plus rapide de la MA pour les personnes ayant un niveau d'éducation élevé. D'autres études montrant l'effet protecteur du niveau d'éducation seront rapportées dans la section 3-4.1.2.

De nombreux de facteurs ont été mis en évidence comme protecteurs du vieillissement. Le niveau d'éducation, un des facteurs pris de manière récurrente dans les index de réserve cognitive et est donc un des facteurs les plus utilisés. Nous allons maintenant développer les effets rapportés dans la littérature du niveau d'éducation sur les données comportementales et obtenues en imagerie.



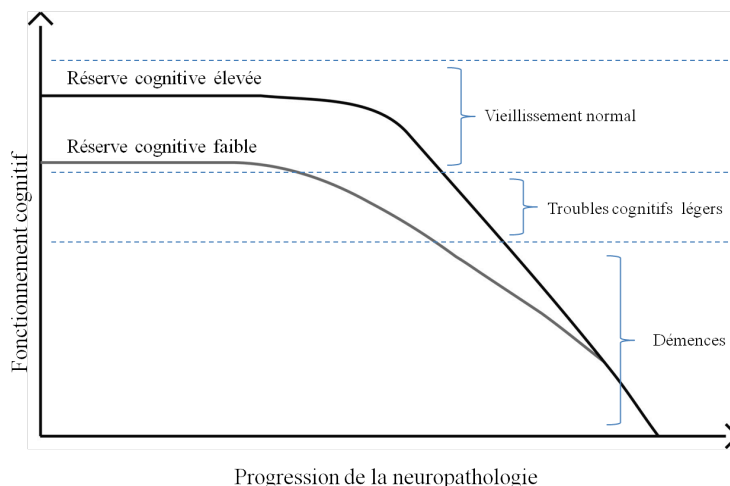


Figure 2 - Schéma inspiré de Villeneuve & Belleville (2010) illustrant la relation entre réserve cognitive et fonctionnement cognitif.

#### 3.4.1.1 Observations comportementales

Dans la majorité des études, l'éducation, comme d'autres variables (sexe, âge, statut cognitif général ...) est contrôlée : les groupes sont appariés afin qu'ils soient équivalents sur cette variable. Cette procédure d'appariement est perçue comme nécessaire car il est convenu que l'effet de l'éducation peut avoir un effet sur les performances cognitives et surtout, que cet effet peut interagir avec l'âge en diminuant ou en amplifiant la taille de l'effet. Malheureusement, en contrôlant pour l'éducation, on ne peut comprendre comment cette variable, pourtant importante, caractérise ou module le vieillissement cognitif.

Certaines études se sont penchées sur les effets du niveau d'éducation et ont montré que les changements cognitifs observés au cours des années de vie sont affectés par le niveau d'éducation (Ardila, et al., 2000). Ces changements ne sont pas observés sur toutes les mesures neuropsychologiques et l'éducation n'a pas un effet uniforme sur tous les processus cognitifs (Kramer, Bherer, Colcombe, Dong, & Greenough, 2004). Il apparaît que le niveau d'éducation joue un rôle certain sur le maintien des performances cognitives générales, telles que celles

évaluées avec le mini-mental state examination (MMSE) (Rosselli, Tappen, Williams, & Salvatierra, 2006). De plus, un haut niveau d'éducation permettrait d'avoir de meilleures performances sur les mesures d'intelligence cristallisée, mais pas sur celles d'intelligence fluide (Christensen et al., 1997). Il apparaît que le niveau d'éducation a un effet sur les performances verbales (Ardila, et al., 2000; Christensen, et al., 1997). Cet effet a aussi été observé sur un score de mémoire générale ainsi qu'en mémoire de travail (Cagney & Lauderdale, 2002). Récemment, Fritsch et al. (2007) ont conduit une étude sur l'effet des facteurs de réserve cognitive sur le vieillissement en examinant près de 350 anciens étudiants d'une même école. Ils ont ainsi observé un effet direct du niveau d'éducation sur le fonctionnement cognitif global à 75 ans, la mémoire épisodique et la vitesse de traitement. Kaplan et al. (2009) ont montré que l'éducation est un bon prédicteur de performance en vitesse de traitement, des fonctions exécutives et d'habilités visuo-spatiales. Grégoire & Van der Linden (1997) ont rapporté un effet du niveau d'éducation présent sur les capacités d'empan de chiffres indépendamment de l'âge. D'un autre côté, Bherer et al. (2001) ont démontré que l'effet d'éducation n'était observé que dans des situations demandant une certaine allocation des ressources cognitives ou lorsque le niveau d'interférence était complexe. Les personnes âgées hautement scolarisées étaient meilleures que les non scolarisées mais l'effet était aussi présent chez les sujets jeunes.

En résumé, le niveau d'éducation paraît associé à de meilleures performances cognitives chez des individus du même âge. Le niveau d'éducation semble aussi protéger des effets délétères du vieillissement normal. Il est en effet associé à un vieillissement favorable des fonctions complexes, dont les fonctions exécutives.

#### **3.4.1.2 Observations en imagerie**

Les effets protecteurs de l'éducation sur la structure et la fonction cérébrale ont été observés dans le cas de maladies dégénératives associées au vieillissement, notamment la maladie

d'Alzheimer (MA). Au niveau structural, Seo et al. (2009) ont évalué le lien entre l'épaisseur corticale et le niveau d'éducation dans la maladie d'Alzheimer. Ils ont observé qu'un niveau d'études élevé était associé à une épaisseur corticale plus fine des cortex frontaux et temporo-parietal chez les patients. Au niveau fonctionnel, pour un même niveau de démence, Teipel et al. (2009) ont montré une diminution de l'intégrité de la matière blanche pour un niveau d'éducation plus élevé, alors que chez les contrôles âgés, la relation était inverse : plus le niveau d'éducation était élevé plus ce réseau de matière blanche était intact. Liao et al. (2005) ont montré que pour un niveau d'éducation élevé, les performances étaient meilleures et le débit sanguin cérébral était bas, indicateur du développement de la MA ; ces résultats vont donc dans le sens la réserve cognitive. Solé-Padullés et al. (2009) ont voulu caractériser la relation entre un index de réserve cognitive (composé notamment d'un sous-test de la WAIS, du niveau d'éducation, d'occupation et d'interaction sociale) avec la taille du cerveau et l'activité cérébrale chez des personnes âgées saines ainsi que celles atteintes de troubles cognitifs légers (TCL, voir Annexe 2) et de la maladie d'Alzheimer (MA). Chez les personnes saines, une plus grande réserve cognitive était associée à un cerveau plus grand et à une moindre activité cérébrale, pouvant refléter un fonctionnement plus efficace. Les personnes atteintes de TCL et MA présentaient une relation inverse ; un plus grand index de réserve cognitive était associé à une atrophie cérébrale plus importante et à une plus grande activité cérébrale. Les auteurs suggèrent que les personnes atteintes ayant un index de réserve élevé ont mis en place un système de compensation qui permet de compenser l'atrophie cérébrale associée à la maladie.

L'effet modérateur de l'éducation a été observé chez des personnes âgées ayant un vieillissement normal. Stern et collègues ont fait appel aux techniques de neuroimagerie pour mieux comprendre comment la réserve était implémentée sur le plan cérébral. En effet, Stern (Stern, 2002) soutient que lors de la réalisation d'une tâche cognitive, les profils d'activations

seraient différents selon la quantité de réserve et reflèteraient le recrutement de réseaux alternatifs (Stern, 2009). Stern et al. (2005) ont montré une relation inverse chez les jeunes et chez les âgés entre l'activation du réseau impliqué dans une tâche de mémoire de forme et le score de réserve cognitive (reposant sur le niveau d'éducation et sur les scores bruts du New Adult Reading Test (NART) et du test de vocabulaire de la WAIS-R). Alors que chez les jeunes l'activation du réseau corrèle positivement avec leur score de réserve, cette corrélation est négative chez les personnes âgées : les personnes ayant moins de réserve recrutent davantage le réseau. Les auteurs expliquent leurs résultats en proposant que les personnes ayant moins de réserve subissent davantage les effets délétères du vieillissement et qu'ils doivent donc recruter davantage le réseau afin de compenser les changements physiologiques liés à l'âge. Dufouil et al. (2003) ont observé une différence dans le lien entre le réseau de matière blanche et les performances cognitives selon le niveau d'éducation. Chez des personnes âgées ayant un niveau d'éducation bas, plus le réseau de fibres de la substance blanche était dégradé, plus les performances étaient basses, alors que pour les personnes ayant un haut niveau d'éducation, il n'y avait pas de relation entre les performances et les changements de la substance blanche. Ces résultats suggèrent que seules les personnes ayant un haut niveau d'éducation peuvent compenser les effets associés aux anomalies de la substance blanche, ce qui expliquerait l'absence de relation entre cognition et anomalie structurale. Nebes et al. (2006) ont aussi rapporté une corrélation positive entre la quantité d'hyperintensité de la substance blanche et la vitesse de traitement mais encore ici, uniquement pour les personnes âgées avec peu d'années de scolarité. En 2008, Gordon et al. ont étudié les effets de l'exercice physique et de l'éducation sur différents marqueurs neurobiologiques dans le vieillissement. Alors que l'exercice physique était relié à un plus grand volume de matière grise, un haut niveau d'éducation était associé à un plus grand volume de matière blanche dans les régions antérieures, notamment la partie rostrale du corps calleux et le cortex frontal inférieur.

Cela a amené certains auteurs à proposer que la substance blanche pouvait être nécessaire à la plasticité cérébrale (Galluzzi, Lanni, Pantoni, Filippi, & Frisoni, 2008).

En résumé, de nombreux facteurs ont été montrés comme protecteurs vis-à-vis du déclin cognitif associé au vieillissement. Ces facteurs ont un impact à la fois au niveau comportemental et au niveau de la structure cérébrale ou des activations fonctionnelles. Le niveau d'éducation fait clairement partie des facteurs de réserve cognitive. Malgré son effet connu sur le cerveau et la cognition chez les personnes âgées, aucune étude n'a évalué son effet avec les potentiels évoqués.

### **3.4.2 Les interventions cognitives**

Nous avons vu que la réserve cognitive protège du vieillissement cérébral et qu'elle est le plus souvent associée à des variables personnelles comme l'occupation professionnelle ou le niveau d'éducation, qui s'établissent très tôt dans la vie de la personne. Ne pouvant revenir dans le passé pour acquérir une plus grande réserve cognitive, peut-on quand même limiter les effets délétères du vieillissement ? C'est en réponse à cette question que de nombreuses études ont porté sur les effets d'interventions cognitives. Owen et al. (2010) ont observé des améliorations dans les tâches entraînées chez de jeunes adultes (40 ans en moyenne) à la suite d'entraînements visant différents domaines cognitifs. De tels effets pourraient donc être observables chez des personnes âgées. Dans une revue récente sur les entraînements cognitifs chez les personnes âgées, Papp, Walsh, & Snyder (2009) rapportent une amélioration des performances à la suite d'interventions sur les processus de mémoire, de raisonnement, de vitesse de traitement ainsi que ceux faisant intervenir l'intégration multimodale. Dahlin et al. (2008) ont observé une amélioration des performances chez les jeunes et les âgés sains à la suite d'un entraînement des fonctions exécutives (tâches de mise à jour). Belleville et al. (2006) ont montré des améliorations pour des sujets âgés de contrôles et des sujets avec TCL ayant suivi une intervention en mémoire

épisode. Engvig et al. (2010) ont évalué les modifications de l'épaisseur corticale chez des participants âgés ayant suivi une intervention en mémoire de source verbale. Ils ont noté une corrélation positive entre les changements d'épaisseur dans les cortex fusiforme droit et orbitofrontal gauche et l'amélioration des performances en mémoire de source. Dans une étude par IRM des faisceaux de substance blanche, un changement de l'anisotropie des fibres a été observé chez des personnes âgées après un entraînement en mémoire de travail (Takeuchi et al., 2010). Ces interventions sont nombreuses et visent différents domaines cognitifs et différentes populations. Dans la section qui suit, nous allons nous focaliser sur les études des interventions sur les processus attentionnels chez les personnes âgées.

#### **3.4.2.1 Interventions sur le contrôle attentionnel: données comportementales.**

Il a été mis en évidence que des interventions ciblant le contrôle de l'attention dans le vieillissement peuvent avoir un impact positif (K. Ball et al., 2002; Bherer et al., 2006; Bherer et al., 2005; Gagnon, Belleville, Gilbert, & Fontaine, 2006; Kramer, Hahn, & Gopher, 1999; Kramer, Larish, & Strayer, 1995). Dans ces études, les interventions portaient sur différents processus attentionnels, tels que la détection de stimuli (Yesavage & Rose, 1983), la recherche visuelle (K. Ball, et al., 2002; Willis et al., 2006) et la modulation de la proportion d'attention à allouer (Belleville, et al., 2006; Bherer, et al., 2006; Gagnon, et al., 2006; Kramer, et al., 1995). Ainsi, Ball et al. (2002) ont comparé trois entraînements cognitifs à une condition sans entraînement. Les personnes âgées étaient assignées de manière aléatoire à un entraînement qui visait à améliorer la mémoire, la capacité de raisonnement ou la vitesse de traitement. Chaque entraînement était associé à une amélioration dans le domaine cognitif visé. Smith et al. (2009) ont montré l'effet d'une intervention cognitive visant à améliorer les temps de réaction et les performances à des stimuli auditifs (programme expérimental), comparé à une intervention à caractère éducatif. Les résultats montrent une amélioration des performances plus importante

suite à l'intervention expérimentale sur les mesures de mémoire et d'attention. Des études ont rapporté des résultats similaires en utilisant une intervention basée sur des tâches concurrentes réalisées en attention divisée chez des groupes de personnes âgées normales ou avec des troubles cognitifs légers (Belleville, et al., 2006). Dans cette étude, les résultats se sont maintenus dans le temps puisque les effets positifs étaient toujours présents cinq semaines après l'intervention (Gagnon, et al., 2006). Ball et al. (2002) montraient aussi une certaine durabilité lors du suivi deux ans plus tard. Dans la même étude, Willis et al. (2006) ont rapporté que ces effets positifs duraient jusqu'à cinq ans et que les effets pouvaient se généraliser à des mesures de fonctionnement quotidien selon le type d'entraînement. Certaines études ont mis en évidence un transfert de l'amélioration à d'autres tâches cognitives que celles utilisées pendant les séances d'intervention (Bherer et al., 2008; Zelinski, 2009).

Des études ont porté de façon plus spécifique sur l'entraînement du contrôle attentionnel. Kramer et al. (1995) ont étudié l'effet d'une intervention en attention divisée sur le déclin cognitif associé au vieillissement. Pour ce faire, les auteurs ont comparé deux types d'entraînements en attention. Le premier entraînement, à priorité fixe, consistait à réaliser deux tâches simultanément en portant attention de manière égale aux deux tâches (50%-50%). Le deuxième entraînement, à priorité variable, était composé des mêmes tâches, mais les auteurs demandaient aux participants de moduler la proportion d'attention attribuée à l'une ou l'autre des tâches et ils leur donnaient une rétroaction sur leurs performances afin de les amener à exercer un contrôle actif sur leur attention. Dans les deux cas, les participants réalisaient l'entraînement pendant 3 séances de 1.5 heures pour un total de 4.5 heures d'entraînement. Les résultats obtenus montrent une amélioration des performances en condition d'attention focalisée mais aussi en condition d'attention divisée chez les personnes âgées qui ont suivi l'entraînement à priorité variable. Par ailleurs, l'entraînement à priorité fixe n'induisait des améliorations que lorsque les

tâches étaient réalisées séparément. Ainsi, ces résultats sont en faveur de l'idée d'une certaine plasticité chez les personnes âgées, notamment pour la gestion du partage de l'attention.

Ces résultats ont été appuyés par une autre étude. Bherer et al. (2005) ont aussi étudié l'effet d'un entraînement attentionnel chez les personnes âgées. Ils ont comparé des groupes de participants, des jeunes et des âgés, ainsi que des interventions en tâche d'attention divisée. Ces interventions étaient structurées de manière identique à celles de Kramer et al. (1995) mais les tâches étaient plus simples et faisaient appel à deux modalités différentes (visuelle et auditive). Les résultats indiquent une amélioration de l'attention divisée pour les conditions variables et fixes quelque soit l'âge du participant.

Il est intéressant de souligner que le groupe contrôle choisi dans ces deux études ne permettait pas de valider complètement l'effet de l'intervention. Ces études ont utilisé un groupe contrôle qui ne suivait aucun entraînement. Les effets observés pourraient refléter à la fois la modulation et la répétition de chacune des tâches. L'amélioration en attention divisée pourrait provenir en partie du fait que chaque tâche était mieux réalisée séparément et donc plus facile à combiner avec la seconde. Ainsi, les effets observés ne seraient alors pas entièrement reliés à une amélioration du contrôle attentionnel. Ces deux études (Bherer, et al., 2005; Kramer, et al., 1995) ont rapporté que leur intervention induisait des modifications transférables à de nouvelles tâches d'attention divisée (planification/mémoire de paires, discrimination de formes/de chiffres et discrimination auditive/de chiffres). L'observation de tels transferts fait supposer une généralisation des effets de l'intervention et indique qu'ils ne peuvent être explicables entièrement par une simple pratique des tâches individuelles rendant plus facile leur réalisation en condition concurrente. On ne sait toutefois pas jusqu'à quel point l'expertise développée pour chaque tâche contribue à l'effet obtenu et si cette contribution est présente dans le vieillissement.



En résumé, plusieurs études ont montré qu'une intervention peut améliorer les capacités d'attention divisée des personnes âgées normales et que ces effets pouvaient être généralisables. La littérature indique que le système cognitif demeure plastique au cours du vieillissement et que la capacité de contrôle attentionnel peut être améliorée ; ceci peut mener à l'observation de modifications observables par l'imagerie cérébrale.

#### **3.4.2.2 Interventions sur le contrôle attentionnel: données en imagerie**

À notre connaissance, seules deux études en imagerie concernent les effets d'interventions en contrôle attentionnel chez les personnes âgées. Dans une étude récente, Mozolic, Long, Morgan, Rawley-Payne, & Laurienti (2009) ont testé les effets d'un entraînement durant lequel les participants âgés devaient supprimer des distracteurs tout en réalisant des tâches visuelles et auditives. Outre la présence d'amélioration comportementale à la suite de cette intervention, une augmentation du flux sanguin cérébral au repos a été observée dans le cortex préfrontal. Les auteurs concluent que le flux sanguin cérébral serait un bon index pour déterminer les modifications cérébrales associées aux entraînements cognitifs. Erickson et al. (2007) ont étudié en IRMf les effets d'une intervention en tâches-doubles (visuelles, unimodales) chez les personnes âgées. Ils ont évalué des jeunes et des âgés divisés en deux groupes : l'un suivait une intervention en tâche-double et l'autre ne suivait aucune intervention. Après l'intervention, les auteurs ont observé une réduction de l'effet du vieillissement pour les activations préfrontales ventrale et dorsale. Ils ont aussi noté une augmentation de l'asymétrie hémisphérique de ces mêmes régions pour les jeunes et les âgés suite à l'intervention ; cette augmentation de l'asymétrie était associée avec l'amélioration des performances. Les effets rapportés dans cette étude ont été interprétés comme reflétant une amélioration dans la capacité à contrôler l'attention. Ils ne sont toutefois pas compatibles avec l'hypothèse de compensation du modèle HAROLD. En

effet, le modèle HAROLD prédit une réduction de l'asymétrie de même qu'une augmentation des différences d'activités entre les groupes d'âge après une intervention.

Des études ont aussi porté sur l'effet de pratique en contrôle attentionnel ou contrôle exécutif chez le sujet jeune. Ces études ont montré une augmentation (Clare Kelly, Hester, Foxe, Shpaner, & Garavan, 2006) ou une diminution (Koch et al., 2006; Milham, Banich, Claus, & Cohen, 2003) de l'activation du cortex dorsolatérale préfrontal suite à la pratique simple. Dans ces deux dernières études, une diminution de l'activité du cortex cingulaire antérieur a aussi été notée.

A notre connaissance, aucune étude en potentiels évoqués n'a porté sur les effets d'interventions cognitives chez les personnes âgées. Certaines études visant les processus attentionnels sur des populations de jeunes adultes sont intéressantes : des modifications dans l'amplitude et la latence des composantes de PE ont été observées. Eldar & Bar-Haim (2009) ont entraîné des adultes anxieux à détourner leur attention d'une menace. Ils ont mis en évidence une amélioration des performances ainsi qu'une diminution de l'amplitude des composantes tardives (P200 et P300) et une augmentation de l'amplitude de la N200 pour les stimuli anxiogènes et neutres. Les participants non-anxieux ne présentaient pas d'amélioration des performances ou de modifications d'amplitude. Les auteurs ont conclu que cette modification de la N200 pourrait refléter l'amélioration des capacités à inhiber le traitement des stimuli à éviter, puisque le pic rapporté est associé au processus d'inhibition et de contrôle. Cet effet présent quelque soit le stimulus (anxiogènes ou neutres) pourrait refléter une plus grande efficacité cognitive.

Une autre étude a utilisé les PE pour évaluer l'effet d'intervention en contrôle attentionnel chez des enfants de 4 et 6 ans (Rueda, Rothbart, McCandliss, Saccomanno, & Posner, 2005). L'intervention comportait plusieurs exercices faisant intervenir le contrôle

attentionnel : anticipation de mouvements, discrimination, résolution de conflit et un Stroop modifié. Les auteurs ont observé une augmentation d'amplitude de la N200 chez les enfants ayant suivi l'entraînement. Une étude en PE montre les effets de pratique en 3 séances chez de jeunes adultes sur une tâche de go-no-go. Encore ici, les auteurs rapportent une augmentation d'amplitude de la N200. Shen, Shieh, & Ko (2006) ont montré une augmentation des pics de la N100 et de la N200 après 3 séances de pratique à une tâche d'identification de formes en 2 dimensions, alors qu'une diminution était observée pour la P200.

#### **4 Objectifs et hypothèses**

En résumé, la littérature nous indique que le contrôle attentionnel est un processus cognitif complexe sensible au vieillissement normal. Plusieurs facteurs environnementaux ou des facteurs associés au style de vie (facteurs de réserve cognitive, entraînement cognitif, etc ...) peuvent avoir un impact positif sur la plasticité cérébrale chez les personnes âgées. Cet impact se traduirait au point de vue comportemental par une optimisation des performances et par une plus grande résistance aux changements cérébraux associés au vieillissement.

De nombreuses questions restent toutefois sans réponse. D'une part, nous connaissons mal l'effet du niveau d'éducation sur le processus de contrôle attentionnel, d'autre part, ces effets n'ont pas été étudiés avec la technique des potentiels évoqués. Ensuite, lors d'une intervention cognitive en attention divisée, aucune équipe n'a contrôlé pour l'effet de pratique des tâches en attention focalisée. Enfin, la technique des potentiels évoqués a été très peu utilisée dans le vieillissement normal malgré sa sensibilité aux effets des interventions chez des jeunes adultes ou des enfants. L'objectif général de cette thèse est donc de déterminer les modifications des pics de PE associés à deux types de facteurs influant la plasticité dans le vieillissement normal soit

l'éducation et l'intervention cognitive. Nous rapportons plus bas les objectifs et hypothèses spécifiques des deux études formant cette thèse.

#### **4.1 Article n° 1**

##### **4.1.1 Objectifs**

Le premier article présenté dans le chapitre 2 de cette thèse évalue l'effet de l'éducation (un des facteurs de réserve cognitive les plus robustes) sur deux tâches de contrôle attentionnel : une tâche d'attention divisée et une tâche de N-back. Les tâches sont réalisées lors d'un enregistrement en potentiels évoqués permettant ainsi de mesurer leur effet au niveau comportemental et au niveau des PE. Une comparaison dans le traitement associé au contrôle attentionnel sera réalisée entre un groupe de participants âgés ayant un haut niveau d'éducation formelle (supérieur à 15 ans) et un groupe ayant un niveau d'éducation bas (inférieur à 15 ans).

##### **4.1.2 Hypothèses**

- Compte-tenu de la littérature, nous prévoyons de meilleures performances dans les deux tâches expérimentales pour les personnes ayant un plus haut niveau d'éducation. Les deux tâches expérimentales devraient présenter les mêmes modifications d'amplitude de pics puisqu'elles font intervenir des processus similaires. Les personnes âgées avec un haut niveau d'éducation devrait avoir de meilleures performances dans les conditions les plus demandantes cognitivement : attention divisée et/ou modulée ainsi que le 2-back.

- Etant donné l'absence de données dans ce domaine, nous ne pouvons prédire quelles composantes de PE devraient être modifiées. Cependant, cette différence devrait se situer sur les potentiels exogènes (précoces) qui sont notamment sensibles au développement.

## 4.2 Article n° 2

### 4.2.1 Objectifs

Le deuxième article de cette thèse, correspondant au chapitre 3, portera sur les modifications comportementales et cérébrales associées à trois entraînements attentionnels différents. Les trois entraînements cognitifs proposés sont les suivants : un entraînement en attention focalisée afin de contrôler l'effet de la pratique (STT), un entraînement en attention divisée (FAT) et un entraînement en modulation d'attention (VAT). Un enregistrement en potentiels évoqués lors de la réalisation d'une tâche de contrôle attentionnel sera effectué avant et après les interventions afin d'observer les modifications des corrélats neuronaux associées à chacun des entraînements. Afin de combler les manques mis en évidence dans l'introduction, nous avons décidé de contrôler l'effet de pratique de la tâche. Malgré les études sur les effets de la pratique en PE, aucune étude ne rapporte les effets d'entraînement dans le domaine du contrôle attentionnel chez les personnes âgées en utilisant cette technique. Nous voulons aussi préciser les modifications cérébrales dues aux effets de l'entraînement chez les personnes âgées en portant une attention particulière à son déroulement temporel.

### 4.2.2 Hypothèses

*Sur le plan comportemental :*

- Avant l'entraînement, les trois groupes seront équivalents que ce soit en condition d'attention focalisée, divisée ou en contrôle de l'attention.
- Quand on compare la performance avant et après l'intervention, les trois groupes devraient montrer de meilleures performances après l'intervention qu'avant lorsque les tâches sont réalisées séparément (attention focalisée) et cette amélioration sera équivalente peu importe le type d'entraînement reçu.

- Les groupes entraînés en attention divisée fixe (FAT) et variable (VAT) devraient s'améliorer en attention divisée à la suite de l'entraînement. L'entraînement en attention focalisée (STT) ne devrait pas induire d'amélioration puisque les participants n'auront pas pratiqué leur capacité en division de l'attention.

- les capacités de modulation de l'attention devraient être améliorées pour le groupe s'entraînant en attention divisée variable (VAT) uniquement.

*Sur les données en Potentiels Evoqués :*

- Les modifications induites par les interventions cognitives devraient, selon la littérature, être observées sur la composante N200 des PE dans le sens d'une augmentation de l'amplitude après l'entraînement.

- Comme pour les données comportementales, les effets devraient se retrouver spécifiquement selon l'entraînement suivi. Tous les groupes devraient avoir une augmentation d'amplitude de la N200 dans les conditions d'attention focalisée. Seuls les groupes FAT et VAT devraient montrer cette modification dans la condition d'attention divisée et seulement le groupe VAT devrait la montrer lors de la modulation de l'attention.

## **CHAPITRE II**

### **Article n° 1**

#### **P200 as an index of cognitive reserve in aging?**

de Boysson, C., Jubault, T., Demonet, J.F., and Belleville, S.

## Abstract

Education has been suggested to modulate cognitive processes in healthy aging, but little is known regarding its effect on attentional control processes. This study aimed to explore the effect of educational level in older adults on two visual working memory tasks using event-related potentials (ERPs) and on cortical thickness using structural magnetic resonance imaging. The first task was a divided attention task involving two exercises (visual detection and alphanumerical equation verification) completed under focused and divided attention conditions. The second task was an n-back task involving 1- and 2-back steps. Thirty-six older adults were recruited for the ERP recordings, 32 of whom also underwent a structural magnetic resonance imaging session. Despite similar behavioral data in the two tasks, educational level was found to have an effect on the P200 ERP component present in each condition of both tasks; the area under the P200 curve was larger for participants with a higher level of education than for those with a lower educational level. Furthermore, structural imaging showed a clear positive correlation between cortical thickness and educational level in the left anterior cingulate cortex (BA32), with highly educated participants showing a greater thickness. Positive correlation was also reported between cortical thickness of the left anterior cingulate cortex and the area under the curve of P200. Results are discussed in terms of cognitive reserve, attentional control processing and sensitivity to aging.

**Keywords:** Education, Reserve, ERP, P200, working memory, cortical thickness



## Introduction

Most epidemiological studies of aging concur that a high level of education is a protective factor against the deleterious consequences of aging on cognitive abilities (Amieva et al., 2005; Anstey & Christensen, 2000; Ardila, et al., 2000). In longitudinal studies, level of education has been shown to be positively correlated with scores on the Mini-Mental State Examination (MMSE), a general test of cognitive assessment (Fritsch, et al., 2002; Rosselli, et al., 2006; Winnock et al., 2002). A high level of education has also been shown to be associated with a less important cognitive decline and to protect against different age-related degenerative diseases such as Alzheimer's disease (Andel, et al., 2006; Fritsch, et al., 2002; Letenneur et al., 1999; Stern, 2006). Further, brain imaging techniques have revealed an influence of educational level on brain-behavior relationships using. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has shown that higher education is associated with increased activity in frontal brain areas in older adults and that this increased brain activity may contribute to preserving memory performances (Springer, McIntosh, Winocur, & Grady, 2005). Studying correlations between cognitive performance and education in older adults, Gordon et al. (2008) found that higher education predicted preserved white matter in the inferior frontal areas. This finding suggests that education may be predictive of preserved cognitive function in aging through specific effects on brain structure. For instance, some studies have reported increased activity in the anterior cingulate cortex (ACC) with higher education and with higher intelligence in older adults (Carlson, et al., 2009; Choi et al., 2008).

Different hypotheses have been developed to explain the impact of education on cognition. First, the compensation theory (P.A. Reuter-Lorenz, 2002; P.A. Reuter-Lorenz & C.

Lustig, 2005) proposes that knowledge acquired through formal education allows highly educated people to perform better on cognitive tasks. The cognitive reserve theory suggests that factors such as physical exercise, social interaction, and education allow people to sustain more brain pathology before they manifest symptoms or resultant functional decline (Stern, 2002, 2006, 2009). In this view, education induces a neuronal reserve, which can counteract the negative effects of aging (Stern, 2009). The neural substrate for this increased brain reserve capacity (BRC) is unclear and might be related to changes at either the macro-anatomical or, more likely, micro-anatomical level. For example, some researchers proposed that dendritic fields would increase with education, thus substantiating BRC that could prevent or delay clinical manifestations of cerebral lesions (Vance, et al., 2010). The cognitive reserve theory proposes that these brain changes contribute to and facilitate the recruitment of flexible alternative brain regions when individuals face complex tasks or when age- or disease-related brain changes reduce the capacity to complete cognitive tasks with typical brain areas (P.A. Reuter-Lorenz, et al., 1999; Stern, 2006, 2009).

The current neuroimaging literature does not involve experiments based on event-related potentials (ERPs) that directly assess education in older adults, though some investigators have reported findings that might be relevant to this question. Very recently, Adrover-Roig and Barceló (2010) compared young and older adults with low or high cognitive control functioning using ERPs with an index based on performance on six different executive tasks. They reported a modulation dependent on cognitive control of the P200 and P300 ERP components during a task-switching paradigm. The amplitude of the P200 was notably larger in a group of older adult participants who scored low in a composite score of executive control capacities, where groups did not differ in their level of education. In 2009, a study by (Pontifex, Hillman, & Polich)

focused on the relationship between physical exercise in aging and information processing assessed using ERPs, especially the P300. The results showed that a higher peak amplitude of the P300 was associated with a higher level of physical exercise. Taken together, these studies show that cognitive reserve factors may have an effect on ERP components. In brain imaging studies, cognitive reserve has been related to changes in the level of cortical activity or cortical structure (Brickman et al., 2009; Stern et al., 2005b). Therefore, the cognitive reserve phenomenon is supported by similar evidence from both imaging and ERP findings.

In this study, we investigated the effect of education on attention and working memory, which is known to be sensitive to level of education in older adults (Bherer, Belleville, & Peretz, 2001a; Cagney & Lauderdale, 2002; Wager, Jonides, & Smith, 2006). Two paradigms were used: an attention task requiring dual tasking and an n-back task involving on-line monitoring and updating of remembered information (Bherer, et al., 2001a). We compared the ERP correlates of attention modulation for low versus high education in healthy older adult subjects. In addition, we examined correlates between ERP components and MRI index of local brain structures using cortical thickness measurement.

## **Methods**

### *Participants*

Thirty-six participants (27 females and 9 males) were recruited from a list of volunteers who had previously agreed to be contacted to participate in research projects of our lab and by advertising in local newspapers and community centers. Participants were screened through a telephone interview and at the beginning of the first session for exclusion criteria that included

dementia, serious health problems, chronic psychiatric disorders, cerebrovascular disease, head trauma, cerebral infection, metabolic dysfunction, thyroid dysfunction, epilepsy psychosis, schizophrenia, drug or alcohol abuse, medication that could impact cognitive and cerebral functioning, vision deficits, and reduction in hand mobility. During the first session, informed consent was obtained and participants underwent clinical and neuropsychological testing. The tests included a general measure of cognitive functions (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), the geriatric depression scale (GDS), one test of “fluid” intelligence (Coding subtest of the WAIS-IQ scale), and one test of “crystallized” intelligence (Similitude subtest of the WAIS-IQ scale). During this session, participants underwent an MRI session for a T1 scan.

Participants had a mean age of 69.70 years (60-85 years) and a mean level of education of 14.53 years (7-20 years). The group was separated with a median split based on the number of completed years of formal education. The low-education group comprised 18 individuals with 15 or fewer years of education. This group (14 females, 4 males) had an average age of 69.80 years (standard deviation: 1.64) and 11.72 years (0.52) of schooling. The high-education group consisted of 17 individuals with more than 15 years of education. This group (13 females, 5 males) had an average age of 69.60 years (1.60) and had completed 17.33 years (0.31) on average of formal education.

#### *Divided attention task*

To measure divided attention, participants were asked to combine an alphanumerical equation exercise and a visual detection exercise. The exercises were first conducted separately in the focused condition and then simultaneously in the divided condition. The parameters of each exercise were the same for each condition. In the alphanumerical equation exercise, participants

were required to check alphanumerical equations for correctness. The equations were constructed by combining one letter and one number and were in the form of an addition or subtraction calculation (e.g.,  $B + 2 = D$ ;  $D - 1 = C$ ; etc.). To solve the equation, the first letter was used as the starting point, where the + or - sign indicated the direction of the equation and the number indicated the number of “steps” to reach the answer. For example, for the equation  $B + 2 = D$ , the starting point is B and the letter two positions forward in the alphabet is D. For the equation  $D - 1 = C$ , the starting point is D and the letter one position backward in the alphabet is C. Ninety-six alphanumerical equations were prepared such that half of them were correct, with the restriction that the answer had to be in the first half of the alphabet (e.g.,  $M + 2$  would be excluded). Incorrect equations were prepared based on correct equations, but the resulting letter was that of another correct equation involving the same starting letter and same sense (addition or subtraction). Equations containing the letter I were excluded to avoid confusion with the numeral 1. Each trial involving equations contained the same number of addition-versus-subtraction equations, one-versus-two steps, and true-versus-false equations.

The task was computerized using E-Prime 1.1. Equations were written in white on a black background and were presented visually on a ViewSonic GS773 17” screen of an LG Touch system computer. Positioned in the center of the screen, equations were presented for a duration of 3.5 s and followed a fixation cross presented for 1.5 s in the center of the screen. Participants were asked to determine whether the equation was correct. Responses were given using a Cedrus (RB-830) three-button response pad by pressing the middle button with the right forefinger when the equation was incorrect and the rightmost button with the right middle finger when the equation was correct.

Participants were also asked to complete a visual detection task. To measure visual detection, a series of 3×30 square inches ( $7.6 \times 76 \text{ cm}^2$ ) red or white rectangles were randomly presented just below the center of the screen. Each rectangle was visible for 500 ms, with an interstimulus interval of 250 ms. There were equal chances of a red or white rectangle appearing. Participants were asked to press the left button of the response pad with their left thumb whenever the red rectangle appeared.

The alphanumeric and visual detection exercises were performed under the conditions of focused and divided attention and had to be completed in less than 2.5 s. Each condition (focused and divided) was presented in 4 blocks of 24 trials (for a total of 96) and presented in an ABBA paradigm. In the divided attention conditions, participants were asked to respond to both exercises (alphanumeric equations and visual detection) simultaneously under three conditions of attentional allocation priority: 80%Detection, 80%Equation, and 50%Detection (50-50). The 80%Detection condition required participants to allocate the equivalent of 80% of their full attention to the detection exercise and 20% to the equation exercise and vice versa in the 80%Equation condition. In the instructions for the 50-50 task, participants were asked to allocate an equivalent proportion of attention to both tasks.

#### *N-back task*

The n-back task included a 1-back and a 2-back condition. Series of letters were presented visually one at a time on a ViewSonic GS773 17" screen of an LG Touch system computer using the software E-Prime 1.1. Letters selected from the first half of the alphabet (A to M) appeared sequentially in the center of the screen in a black font on a white background for 500 ms, with an interstimulus interval of 2500 ms. Participants were asked to respond to each letter (except for the

first letter in the 1-back condition and the first two letters in the 2-back condition). In the 1-back condition, participants had to judge whether the letter was the same as that presented just one position before. In the 2-back condition, participants had to judge whether the letter was the same as that presented two positions before. Participants had to press on the right button of a Cedrus (RB-830) three-button response pad with the right middle finger if letters were similar and with the right forefinger on the middle button if they were different. Each condition was presented in 4 blocks of 45 trials, 15 of which were targets. The order of presentation of the blocks followed an ABBA design. For the 2-back condition, the number of isolated trials (i.e., ABHBD) and embedded trials (i.e., ABHBH) were equivalent in each block to give the blocks a similar level of difficulty.

### *Neurophysiology and brain imaging*

#### *Event-related potentials.*

Electroencephalography (EEG) was recorded continuously with 64 Ag-AgCl electrodes on standard scalp locations of the 10-20 system (Jasper, 1958) using an Electro-Cap (Electro-Cap International, Inc.; Eaton, Ohio) and BioSemi software, version 6.04 (Amsterdam, Netherlands). Vertical and horizontal eye movements and the activity of both mastoids and earlobes were recorded. Earlobes and mastoids activity were used as reference. The sampling rate was 250 Hz and the low-pass filter was set to 100 Hz. Raw EEG data were subjected to offline correction for DC drift artifacts. Epochs were ranged offline from –200 ms to 2000 ms relative to onsets of standard and reproduced intervals for the attention and n-back tasks. Data were filtered by a bypass of 0.01-40 Hz and baseline-corrected to the 200 ms prior to the onset of the stimuli. Ocular movement correction was performed according to the technique described by Gratton,

Coles, and Donchin (1983). All data were screened for artifacts and contaminated trials were rejected. At least 25 artifact-free EEG epochs were obtained for each condition from each participant.

*Magnetic Resonance Imaging (MRI).*

Images were acquired using a 3T Siemens TIM MRI scanner at the Functional Neuroimaging Unit of the Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. The pulse sequence used was a three-dimensional (3D) T1-weighted magnetization-prepared rapid gradient-echo (TR/TE/TI/FA: 2300/2.98/900/9 °, 176 slices, field of view: 256 mm, matrix: 256'256, voxel size (isotropic): 1 mm, 12-channel coil). The CIVET pipeline (<http://wiki.bic.mni.mcgill.ca/index.php/CIVET>) was used to process each T1-weighted volume using the following automatic treatment sequence: First, the N3 algorithm was applied to correct for non-uniformity intensity artifacts. Images were registered linearly to the Talairach stereotaxic space based on the ICBM152 template (Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994; Talairach & Turnoux, 1988). Data were then segmented into white matter, gray matter, cerebral blood flow, and background using an advanced neural net classifier (Zijdenbos & Dawant, 1994). A partial volume estimation (Kim et al., 2005) was used to attribute a continuous classification value to each voxel of the volume. Two 40962-point surfaces were then created by fitting gray and white matter surfaces using deformable models (Kabani, Le Goualher, MacDonald, & Evans, 2001; MacDonald, Kabani, Avis, & Evans, 2000) and a mid-surface was generated by taking points at the mid-distance of both surfaces. Local cortical thickness was computed for each vertex as the Euclidian distance between the outer and inner limits (Lerch & Evans, 2005). A 20 mm full-width-at-half-maximum surface-based smoothing kernel was then applied.



### *Data analysis*

*Behavioral data.* In the focused attention conditions, the accuracy and reaction time of correct answers were tested separately. For the divided attention task, a divided attention cost score was designed that combined the reaction time (RT) and accuracy (Ac) for each exercise in the divided attention condition relative to the focused attention condition,  $(1 - ((-1 \times (RT_{\text{focE}} - RT_{\text{divE}})/Tr_{\text{focE}} + (Ac_{\text{focE}} - Ac_{\text{divE}})/Ac_{\text{focE}}) + (-1 \times (RT_{\text{focD}} - RT_{\text{divD}})/Tr_{\text{focD}} + (Ac_{\text{focD}} - Ac_{\text{divD}})/Ac_{\text{focD}})))/4) \times 100$ , where focE represents the equation exercise in the focused attention condition, divE represents the equation exercise in the divided attention condition, focD represents the detection exercise in the focused attention condition, and divD represents the detection exercise in the divided attention condition. Some participants had longer reaction times in the focused than in the divided attention conditions; in this case, to ensure a correct value of the cost score, we scored the reaction time subcomponent of the calculation as null. Participants obtained a higher cost score if they found dividing their attention during a specific exercise more difficult or more demanding in terms of attention. Note that only the reaction times for the correct answers were taken into account. For the n-back task, accuracy and reaction time for the correct answers were tested separately for each condition (i.e. 1-back and 2-back).

*ERP.* Analyses of ERPs were performed using the BrainVision Analyzer software (version 1.05). The area under the peak was measured for the P200 component, and the time window defined for each task was 150-240 ms for the attention task and 100-200 ms for the n-back task. All trials were taken into account for the ERP analyses of the attention task, but only the trials associated with correct responses were taken into account for the analyses of the n-back task. The ERP analyses were done on the P200 component of the attention task to compare

groups according to conditions (attention task: focused Equation, focused Detection, 80%Equation, 80%Detection, 50-50; n-back task: 1-back, 2-back) on midline electrodes (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, POz). Similar analyses were performed for the n-back data using the number of updates (1-back, 2-back) as conditions.

*MRI.* Cortical thickness analyses were conducted using the SurfStat toolbox (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/>) based on random field theory (Worsley, Marrett, Neelin, & Vandal, 1996) for Matlab (R2008b, The Mathworks, Natick, MA, USA). Local cortical thickness was modeled on each point or vertex of the cortical ribbon as a linear combination of a constant and educational level to indicate the significantly different regions of interest (ROIs) between the two groups. Only ROIs where each vertex exhibited a significance level of  $p < .005$  uncorrected were reported. Average cortical thickness in each ROI for each participant was then used in the correlation analysis between educational level and P200 ERP component values from the attention task.

## Results

### *Demographic and descriptive data*

Demographic and descriptive variables are presented in Table 1. T-tests were used to compare the two groups on these variables. As seen in Table 1, persons with high and low educational levels did not differ in age. They also showed similar scores on the MoCA and Coding tests. However, as expected, persons with higher educational levels showed better performance than persons with lower educational levels in the Similarities subtest ( $F(1,34) = 3.412, p = .002$ ), a measure of crystallized intelligence.

### *Attention task*

*Behavioral data.* Table 2 shows the data obtained by each group in the focused and divided attention conditions. Because conditions are not orthogonal, separate analyses were used for focused and divided attention conditions using accuracy and reaction time as the dependent variables in the focused conditions and the cost score for the divided conditions. T-tests were used to compare the performances of the two groups on the detection and alphanumerical judgment exercises in the focused attention condition. There were no Education differences in any of the exercises when tested for accuracy (Detection:  $F(1,34) = .044$ ;  $p = .834$ ; Equation:  $F(1,34) = .151$ ;  $p = .70$ ) or reaction time (Detection:  $F(1,34) = .199$ ;  $p = .658$ ; Equation:  $F(1,34) = .378$ ;  $p = .543$ ). A mixed measure analysis of variance (ANOVA) was used to assess the effect of education on the divided attention conditions using the divided attention cost score with Education (2: High, Low) as a between-subject factor and Allocation priority (3: 80%Detection, 80%Equation, 50-50) as a within-subject factor. The results for the divided attention cost scores are shown in Table 3. The ANOVA indicated there was a main Allocation priority effect ( $F(2,68) = 7.914$ ,  $p = .002$ ) because participants showed a higher divided attention cost in the 80%Equation condition than in the other two conditions ( $p = .01$  for both cases). None of the other effects reached significance.

*ERP data.* The curves showing ERP for participants in the low-education and high-education groups are presented in Figure 1.

In the focused attention condition, a mixed ANOVA was used to analyze the P200 component with Exercise (2: Detection, Equation) and Electrode (6: Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, POz) as within-subject factors and Education (High, Low) as a between-subject factor. The ANOVA

revealed significant main effects of Exercise ( $F(1,34) = 6.518, p = .015$ ) and Education ( $F(1,34) = 8.269, p = .007$ ). These effects indicated a larger P200 area for the equation exercise than for the detection exercise and a larger P200 area for the high-education than for the low-education group.

To assess the event-related potential pertaining to divided attention, a mixed ANOVA was computed for the P200 component using Allocation priority (3: 80%Detection, 80%Equation, 50-50) and Electrode (6: Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, POz) as within-subject factors and Education (High, Low) as a between-subject factor. Analysis of the area under the curve for the P200 component showed a main effect of Allocation priority ( $F(2,68) = 5.204, p = .010$ ) and a main effect of Education ( $F(1,34) = 7.763, p = .009$ ). The Allocation priority effect indicated a significantly larger area for the 80%Detection ( $p = .035$ ) and 80%Equation ( $p = .05$ ) conditions compared with the 50-50 condition, whereas the Education effect indicated a larger area for the high-education group than for the low-education group. As a further measure of the effect of educational level, we sought for correlations between the area under the curve of the P200 component and the educational level of the entire group of participants. Significant positive correlations were found at the FCz, Cz, and CPz electrode sites for each condition (focused and divided), as shown in Table 4. These correlations indicate that a higher level of education was associated with a larger area under the P200 curve.

#### *N-back task*

*Behavioral data.* Note that two participants, one in each subgroup, were excluded from the n-back analysis because one did not follow instructions and the other showed a bad ERP recording (Table 5). T-tests were computed for accuracy and reaction time in the conditions of

the n-back task. The t-tests showed no effect of Education on either accuracy (1-back:  $F(1,30) = .004$ ,  $p = .951$ ; 2-back:  $F(1,30) = .016$ ,  $p = .899$ ) or reaction time (1-back:  $F(1,30) = 2.426$ ,  $p = .130$ ; 2-back:  $F(1,30) = .520$ ,  $p = .476$ ), as shown in Table 6.

*ERP data.* Mixed ANOVAs were done on the ERP data using Condition (2: 1-back, 2-back) and Electrode (6: Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, POz) as within-subject factors, and Education (2: High, Low) as a between-subject factor. A significant Education effect was found ( $F(1,30) = 4.679$ ,  $p = .039$ ), indicating a larger area under the curve for the high-education group. Figure 2 shows the curves for the CPz electrode. Correlation analyses were conducted between the areas under P200 and the level of education. Positive correlations were found for the 2-back condition at the Cz ( $r = .376$ ,  $p = .034$ ) and CPz ( $r = .361$ ,  $p = .042$ ) electrode sites. These correlations indicate that a higher level of education is associated with a larger area under P2.

#### *MRI data.*

Magnetic resonance imaging data were not recorded for four of the participants as a result of either incompatibility (three) or claustrophobia (one). Correlation analysis was performed between cortical thickness and number of years of education (educational level). We found a positive correlation ( $r = .69$ ,  $p < .001$ ) between educational level and thickness in the left cingulate gyrus (Figure 3).

#### *ERP-MRI correlation.*

Correlation analyses were performed between mean cortical thickness of the identified cluster and educational level and revealed a highly significant correlation ( $r = .71$ ,  $p < .001$ ). Correlations were also calculated between cortical thickness and the P200 component values on

each electrode. As there was no main effect of Condition on the P200 values, the values on each condition were averaged together at each electrode site. Positive correlations were found significant at the Fz ( $r = .42, p = .018$ ), FCz ( $r = .44, p = .012$ ), Cz ( $r = .41, p = .019$ ), and CPz ( $r = .41, p = .019$ ) electrode sites. The correlation between educational level and P200 at each electrode site was positive at Cz ( $r = .41, p < .022$ ) and CPz ( $r = .44, p < .012$ ). The results of all the correlation analyses are shown in a 3D graph (Figure 4).

## Discussion

We studied the effect of educational level on attention and working memory using ERPs recorded during two distinct tasks: an attention task and an n-back task. First, comparing the neuropsychological data for two groups of older adult participants with different levels of education showed a main effect of education only for the Similarities test of the WAIS-R battery. This test is known to be sensitive to education in older adults (1992; Lezak, Howieson, Loring, Hannay, & Fischer, 2004). Moreover, the Similarities test depends on crystallized intelligence, which is highly influenced by the test-taker's level of education (Christensen, et al., 1997). That only the Similarities test showed a main effect of education is coherent with the difference in educational level between our groups and indicates that the groups were representative. Yet, the behavioral data for both tasks showed no difference between performances on any condition of either task. The absence of influence of level of education has been reported for the n-back task (Van Gerven, Meijer, & Jolles, 2007), but, to our knowledge, not for paradigms involving attention tasks similar as that we used.

An education effect was found on the P200 component recorded during the attention task and was present in both the focused and divided attention conditions. When looking at the ERP data for the n-back task, similar results were found. Persons with higher levels of education showed a higher P200 component, and this was seen in both the 1- and 2-back conditions. Participants who had completed more than 15 years of formal education showed a larger area under the curve than those who had completed fewer than 15 years of formal education. Moreover, this effect of education on P200 seems consistent as it was identified in two different paradigms of executive attention. The recurrent presence of a high P200 for the highly educated group indicates that this effect is independent of the difficulty of the task. The effect of education on the P200 is unrelated to whether the task requires higher-level processing, which is coherent with what is known about this component. The P200 peak has been defined as reflecting a preattentive alerting mechanism (Tremblay & Kraus, 2002) or inhibitory processes that modulate thresholds of conscious perception (Ceponiene, et al., 2005; Melara, et al., 2002). The observed effect on the P200 is present before the response time for both tasks, which coheres with the idea that it happens independently of conscious control.

Analysis of the anatomical MRI data showed a clear difference in the cortical thickness of the anterior cingulate cortex (BA32) according to the level of education of our older adult participants. We found that a higher level of education was associated with a greater thickness of the ACC, a brain region known to be involved in attentional processing and conflict monitoring (Botvinick, Nystrom, Fissell, Carter, & Cohen, 1999; Bush, Luu, & Posner, 2000). This finding is coherent with the fMRI data mentioned in the introduction, which showed that increased activity in the ACC was associated with a higher educational level and with higher intelligence in older adults (Carlson, et al., 2009; Choi, et al., 2008). Moreover, some studies (Fan, McCandliss,

Fossella, Flombaum, & Posner, 2005; Westlye, Grydeland, Walhovd, & Fjell, 2010) investigated cortical thickness in association with three components of the Posner and Rothbart (1992) attentional network: alerting, orienting, and executive control. Specifically, Westlye et al. (2010) found a negative correlation between cortical thickness of the ACC and executive control, where a thicker ACC corresponded to greater abilities of executive control.

Interestingly, we observed an effect of level of education on the P200 ERP component and the cortical thickness of the ACC, two components known to be related to attention and control processes. We also reported the presence of positive correlations between these two components; this result lends further support to the presence of neural correlates of education amongst our older adult participants as far as executive attention and control processing are concerned. Here, we tested two different working memory processes; it would be interesting to see if the education effect is also present on nonexecutive cognitive components such as episodic memory.

It is worth noting that even our low-education group had, in fact, quite a lot of school training, with an average close to 12 years. It would be interesting to add a group with a much lower educational level to determine whether the convergent differences identified in this study would be confirmed as a gradient of both the ERP component and the ACC thickness that correlates with education. Further, it would be also important to address whether the education effect revealed in older adults in the present study holds in middle-aged participants. In healthy subjects, cortical thickness has been shown not to vary significantly with age (Sowell et al., 2003). The identification of a similar effect in younger subjects would suggest a long-term consequence of educational training on some brain structures and functions; the absence of such a difference would favor a cognitive reserve mechanism in highly educated subjects. Still, the latter



would have to be confirmed by longitudinal studies in the early stage of degenerative conditions such as Alzheimer's disease or frontotemporal dementia; one might indeed expect less sensitivity to pathology in highly educated patients with a cognitive and neural reserve in the ACC.

In conclusion, this study clearly shows that a high level of education in older adults is associated with a thicker ACC and higher P200 components when completing working memory and attentional control tasks. Further studies are needed to explore whether such functional and morphological differences in the ACC participate in the cognitive reserve phenomenon. Both the ACC and the P200 have been associated with executive attention processes and, therefore, may reflect that a high level of education leads to better integration and thus more active attentional processing.

Table 1.

*Characteristics of participants in the attention task*

	<b>Low</b>	<b>High</b>	<b>Statistics</b>
<b>N</b>	18	18	
<b>Education</b>	11.72 (2.19)	17.33 (1.33)	<b>&lt; .001</b>
<b>Age</b>	69.80 (6.94)	69.60 (6.80)	n.s.
<b>Gender</b>	1.22 (.43)	1.28 (.46)	n.s.
<b>MoCA</b>	27.11 (1.71)	27.67 (1.81)	n.s.
<b>Similitude</b>	20.00 (3.41)	23.33 (2.35)	<b>.002</b>
<b>GDS/15</b>	0.61 (.92)	1.56 (2.15)	n.s.
<b>Digit Code</b>	63.11 (13.58)	64.28 (9.39)	n.s.

Table 2.

*Behavioral data for the focused attention tasks*

		<b>Low</b>	<b>High</b>
<b>Equation</b>	accuracy	78.32 (16.79)	79.32 (11.30)
	RT	2547.63 (441.76)	2495.24 (362.86)
<b>Detection</b>	accuracy	96.45 (2.68)	96.85 (2.67)
	RT	352.86 (30.96)	346.40 (32.08)

Table 3.

*Behavioral data for the divided attention conditions (divided attention cost score)*

	<b>Low Education</b>	<b>High Education</b>
<b>80%Detection</b>	67.93 (8.33)	63.51 (6.11)
<b>50-50</b>	65.95 (7.27)	63.56 (6.26)
<b>80%Equation</b>	63.78 (8.16)	59.13 (10.35)

**Figure 1.**

Grand average at CPz electrode site for the low- (in black) and high-education (in red) groups for each attention condition. Reaction times for the equation task, under all conditions, were higher than 800 ms, as seen in Tables 2 and 3. Reaction times for the detection task are indicated for both groups, and the red bar indicates when a red rectangle was presented during the exercise.

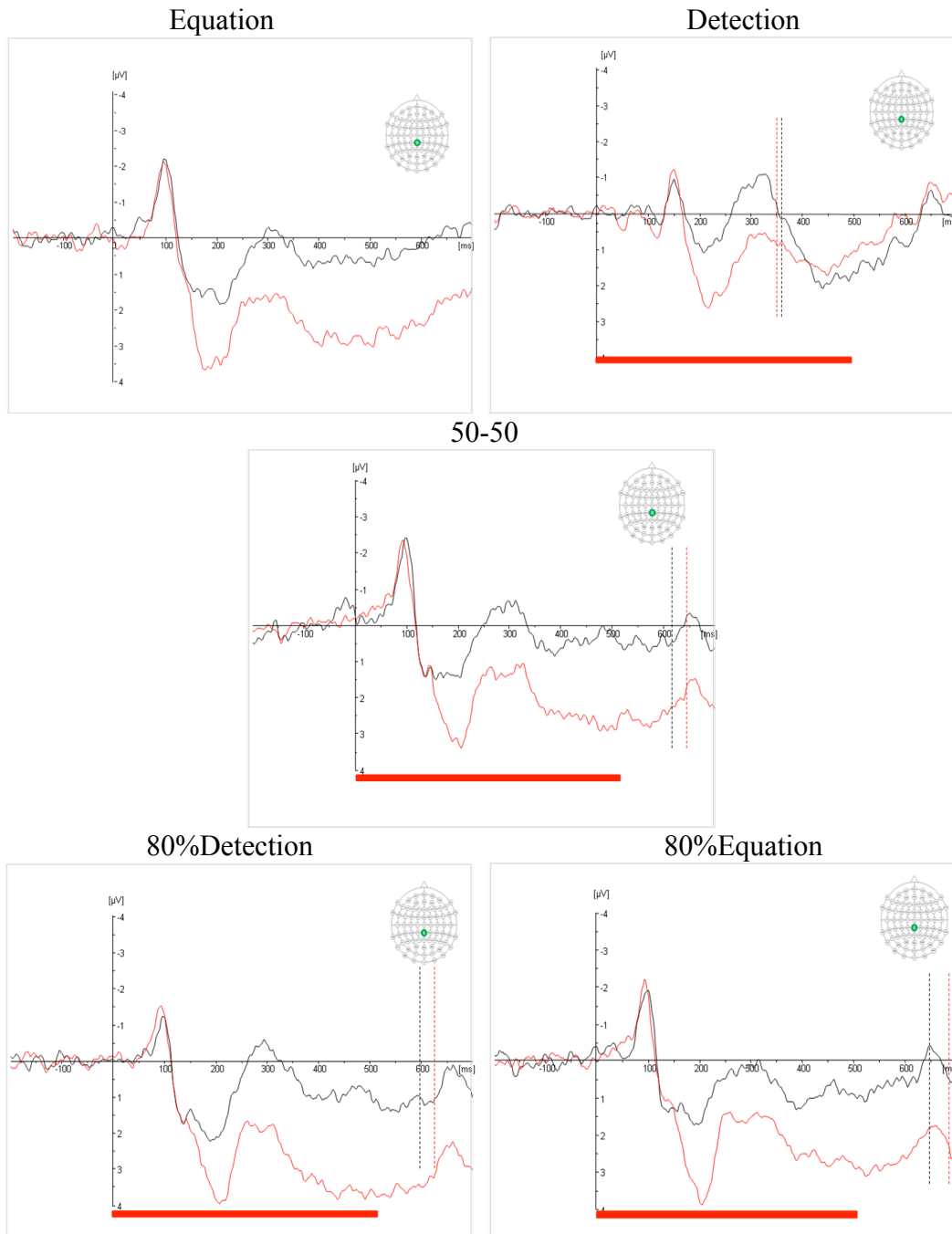


Table 4.

*Correlations between P200 area and educational level for each condition of the attention task*

	<b>Equation</b>	<b>Detection</b>	<b>80%Detection</b>	<b>50-50</b>	<b>80%Equation</b>
<b>FCz</b>	.351*	.352*	.376*	.366*	.402*
<b>Cz</b>	.414*	.372*	.441**	.389*	.420*
<b>CPz</b>	.413*	.410*	.508**	.477**	.469**

Note: \*  $p < .05$ . \*\*  $p < .01$

Table 5.

*Demographic data for the participants in the n-back task*

	<b>Low</b>	<b>High</b>	<b>Statistics</b>
<b>N</b>	16	16	
<b>Education</b>	11.87 (2.22)	17.25 (1.18)	< .001
<b>Age</b>	69.35 (7.24)	69.22 (5.74)	n.s.
<b>Gender</b>	1.25 (.45)	1.27 (.46)	n.s.
<b>MoCA</b>	27.31 (1.70)	27.44 (2.19)	n.s.
<b>Similitude</b>	19.69 (3.49)	23.37 (2.06)	.001
<b>GDS/15</b>	0.31 (.60)	0.69 (1.08)	n.s.
<b>Digit Code</b>	65.02 (13.10)	62.81 (10.21)	n.s.

Table 6.

*Performances on the n-back task*

		Low	High	Statistics
<b>1-back</b>	accuracy	89.5 (21.23)	89.13 (11.67)	n.s.
	RT	646.11 (132.69)	719.77 (134.84)	n.s.
<b>2-back</b>	accuracy	83.94 (21.83)	84.81 (16.45)	n.s.
	RT	814.90 (255.86)	872.23 (188.70)	n.s.

Figure 2.

*Grand average at CPz electrode site for the low- (in black) and high-education (in red) groups for each n-back condition: 1-back (left) and 2-back (right). For the 2-back condition, reaction times for both groups were higher than 800 ms (see Table 6).*

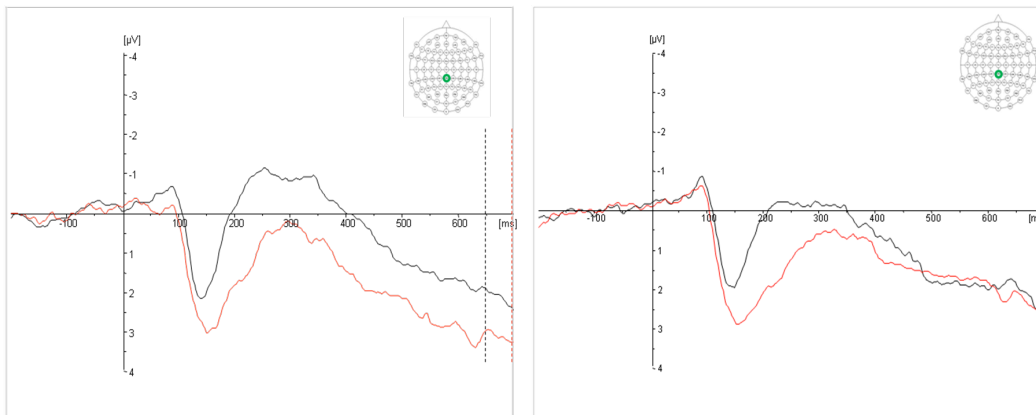


Figure 3.

*Significant regions of interest with P200 values. Variation in blue shows significance at the cluster level and variation in red shows significance at the level of individual vertices.*

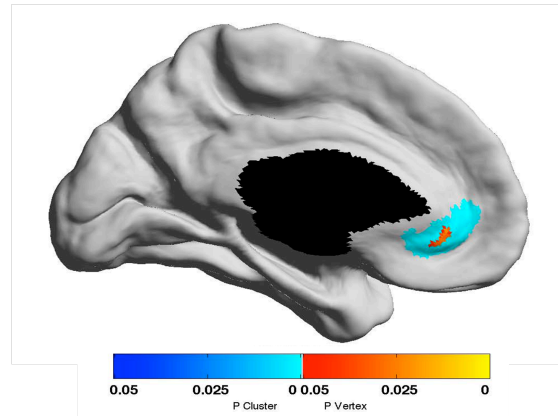
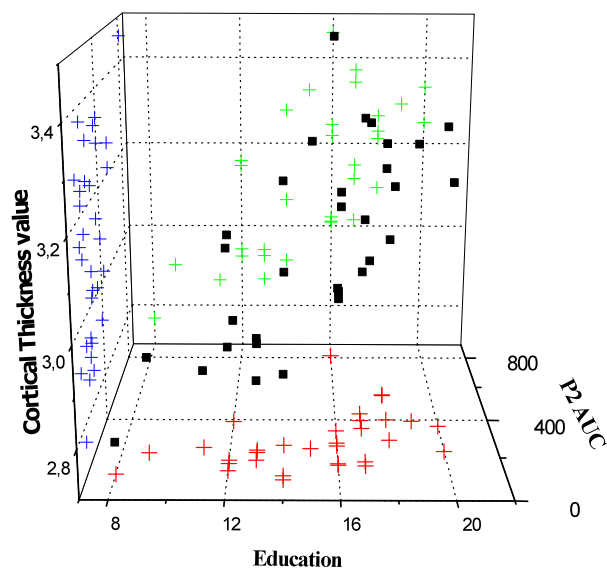


Figure 4.

*Correlation analyses shown as a 3D graph of CT value, P200, and Education at CPz (crosses on each panel represent the projection of each black spot according to two of the values).*



## References

- Adrover-Roig, D., & Barcelo, F. (2010). Individual differences in aging and cognitive control modulate the neural indexes of context updating and maintenance during task switching. *Cortex*, *46*(4), 434-450.
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J. M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., et al. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, *128*(Pt 5), 1093-1101.
- Andel, R., Vigen, C., Mack, W. J., Clark, L. J., & Gatz, M. (2006). The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *Journal of International Neuropsychol Society*, *12*(1), 147-152.
- Anstey, K., & Christensen, H. (2000). Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. *Gerontology*, *46*(3), 163-177.
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gomez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(6), 495-513.
- Bherer, L., Belleville, S., & Peretz, I. (2001). Education, age, and the Brown-Peterson technique. *Dev Neuropsychol*, *19*(3), 237-251.
- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, *402*(6758), 179-181.

- Brickman, A. M., Siedlecki, K. L., Muraskin, J., Manly, J. J., Luchsinger, J. A., Yeung, L. K., et al. (2009). White matter hyperintensities and cognition: Testing the reserve hypothesis. *Neurobiology of Aging*. .
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4(6), 215-222.
- Cagney, K. A., & Lauderdale, D. S. (2002). Education, wealth, and cognitive function in later life. *Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(2), P163-172.
- Carlson, M. C., Erickson, K. I., Kramer, A. F., Voss, M. W., Bolea, N., Mielke, M., et al. (2009). Evidence for neurocognitive plasticity in at-risk older adults: the experience corps program. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 64(12), 1275-1282.
- Ceponiene, R., Alku, P., Westerfield, M., Torki, M., & Townsend, J. (2005). ERPs differentiate syllable and nonphonetic sound processing in children and adults. *Psychophysiology*, 42(4), 391-406.
- Choi, Y. Y., Shamosh, N. A., Cho, S. H., DeYoung, C. G., Lee, M. J., Lee, J. M., et al. (2008). Multiple bases of human intelligence revealed by cortical thickness and neural activation. *The journal of neuroscience*, 28(41), 10323-10329.
- Christensen, H., Korten, A. E., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Jacomb, P. A., Rodgers, B., et al. (1997). Education and decline in cognitive performance: compensatory but not protective. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12(3), 323-330.



- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of computer assisted tomography*, *18*, 192-205.
- Fan, J., McCandliss, B. D., Fossella, J., Flombaum, J. I., & Posner, M. I. (2005). The activation of attentional networks. *NeuroImage*, *26*(2), 471-479.
- Fritsch, T., McClendon, M. J., Smyth, K. A., & Ogrocki, P. K. (2002). Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. *International Psychogeriatrics*, *14*(4), 347-363.
- Gordon, B. A., Rykhlevskaia, E., Brumback, C. R., Lee, Y., Elavsky, S., Konopack, J. F., et al. (2008). Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education. *Psychophysiology*, *45*(5), 825-838.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *55*(4), 468-484.
- Ivnik, R. J., Malec, J. F., & Smith, G. E. (1992). Mayo's older Americans Normative studies: Updated WAIS-R norms for ages 56-97. *The Clinical Neuropsychologist*, *6*, 1-30.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *10*, 371-558.
- Kabani, N., Le Goualher, G., MacDonald, D., & Evans, A. C. (2001). Measurement of cortical thickness using an automated 3-D algorithm: a validation study. *NeuroImage*, *13*, 375-380.
- Kim, J. S., Singh, V., Lee, J. K., Lerch, J., Ad-Dab'bagh, Y., MacDonald, D., et al. (2005). Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification. *NeuroImage*, *27*, 210-221.

- Lerch, J. P., & Evans, A. C. (2005). Cortical thickness analysis examined through power analysis and a population simulation. *NeuroImage*, *24*, 163-173.
- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *66*(2), 177-183.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., Hannay, H. J., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.
- MacDonald, D., Kabani, N., Avis, D., & Evans, A. C. (2000). Automated 3-D extraction of inner and outer surfaces of cerebral cortex from MRI. *NeuroImage*, *12*, 340-356.
- Melara, R. D., Rao, A., & Tong, Y. (2002). The duality of selection: excitatory and inhibitory processes in auditory selective attention. *Journal of experimental psychology, Human perception and performance*, *28*(2), 279-306.
- Pontifex, M. B., Hillman, C. H., & Polich, J. (2009). Age, physical fitness, and attention: P3a and P3b. *Psychophysiology*, *46*(2), 379-387.
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1992). Attention and conscious experience. In A. D. M. M. D. Rugg (Ed.), *The neuropsychology of consciousness* (pp. 91-112). London: Academic.
- Reuter-Lorenz, P. A. (2002). New visions of the aging mind and brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(9), 394.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. [Research Support, N.I.H., Extramural, Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Review]. *Curr Opin Neurobiol.*, *15*(2), 245-251.

- Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L., & Miller, A. C. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one, especially as you age. *Psychological Science, 10*(6), 494-500.
- Rosselli, M., Tappen, R., Williams, C., & Salvatierra, J. (2006). The relation of education and gender on the attention items of the Mini-Mental State Examination in Spanish speaking Hispanic elders. *Archives of Clinical Neuropsychology, 21*(7), 677-686.
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience, 6*(3), 309-315.
- Springer, M. V., McIntosh, A. R., Winocur, G., & Grady, C. L. (2005). The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and older adults. *Neuropsychology, 19*(2), 181-192.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychology Society: JINS, 8*(3), 448-460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders, 20*(2), 112-117.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia, 47*(10), 2015-2028.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., et al. (2005). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex, 15*(4), 394-402.
- Talairach, J., & Turnoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging*. New York, NY: Thieme Medical

- Tremblay, K. L., & Kraus, N. (2002). Auditory training induces asymmetrical changes in cortical neural activity. *Journal of Speech, Language and Hearing research*, 45(3), 564-572.
- Van Gerven, P. W., Meijer, W. A., & Jolles, J. (2007). Education does not protect against age-related decline of switching focal attention in working memory. *Brain and Cognition*, 64(2), 158-163.
- Vance, D. E., Roberson, A. J., McGuinness, T. M., & Fazeli, P. L. (2010). How Neuroplasticity and Cognitive Reserve Protect Cognitive Functioning. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 23, 1-8.
- Wager, T. D., Jonides, J., & Smith, E. E. (2006). Individual differences in multiple types of shifting attention. *Memory and Cognition*, 34(8), 1730-1743.
- Westlye, L. T., Grydeland, H., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2010). Associations between Regional Cortical Thickness and Attentional Networks as Measured by the Attention Network Test. *Cerebral Cortex*.
- Winnock, M., Letenneur, L., Jacqmin-Gadda, H., Dallongeville, J., Amouyel, P., & Dartigues, J. F. (2002). Longitudinal analysis of the effect of apolipoprotein E epsilon4 and education on cognitive performance in elderly subjects: the PAQUID study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 72(6), 794-797.
- Worsley, K., Marrett, S., Neelin, P., & Vandal, A. (1996). A Unified Statistical Approach for Determining Significant Signals in Images of Cerebral Activation. *Human Brain Mapping*.
- Zijdenbos, A. P., & Dawant, B. M. (1994). Brain segmentation and white matter lesion detection in MR images. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, 22, 401-465.

## **CHAPITRE III**

### **Article n° 2**

#### **Comparing practice, attention division training and attentional control training in the elderly: a behavioral and event related potentials study**

de Boysson, C., Bier, B., Demonet, J.F., Belleville, S.

## Abstract

It is now well established that the control of attention declines with age. Based on a dual-task paradigm, this study aimed to evaluate in healthy elder participants the effect of different forms of training of divided attention on performance and to appraise the brain correlates of training using ERPs. Participants were distributed among 3 groups corresponding to either (1) single-task training (STT), (2) fixed divided-attention training (FAT) or (3) variable divided attention (VAT) training. All training resulted in improved performance when the two tasks (alphanumerical equation verification and n-back task) were completed under the focused attention condition. When asked to complete the two tasks simultaneously, all groups showed lower dual-cost following training relative to the naïve stage. However, VAT participants showed a larger improvement and were also able to better control their attention allocation in accordance with instruction requirements. Training resulted in an increase in the amplitude of the N200. Although this amplitude increased similarly in focused and divided attention for all groups, only the VAT group showed a larger increase in the attention modulation condition. Thus, the N200 component seems to stand out as an index of brain plasticity in an attention-related paradigm.

**Keywords:** attentional control, focused, divided, modulation, training, aging, ERP, N200

## Introduction

Attentional control (Baddeley & Hitch, 1974; Norman & Shallice, 1986) or executive attention (M. I. Posner & Rothbart, 2007) is central to all cognitive processes, as it allows one to orient attention, coordinate and monitor information processing, select the most efficient strategy and modulate attention in accordance with the current context, that is, instruction given by an experimenter. Amongst age-related changes in cognitive processes, alterations of attentional control have long been identified (P. A. Reuter-Lorenz, 1999; Van der Linden & Hupet, 1994; Verhaeghen & Cerella, 2002; P. Verhaeghen, et al., 2003). Alleviating deficits of attentional control in the elderly or preventing it from decay may have a tremendous impact on the global cognitive capacities and quality of life in aging populations.

A few studies have developed and tested training programs designed to improve basic attentional capacities in elderly subjects. Mahncke et al (2006) used an adaptive training of forty one-hour sessions composed of the following auditory exercises: time-order judgment task, discrimination task, spatial-match task, forward-span task, following task instructions and narrative-memory task. They reported that their training resulted in improved performance in the trained task and on a global memory measure. In the visual domain, the ACTIVE study found that visual field of view training – in which participants practiced detecting visual targets in conditions of increased difficulty- improved performance in visual detection and that the improvement was enduring and generalized to changes in proximal measures, such as activities of daily living (ADLs), instrumental ADLs (IADLs), and an everyday speed measure (K. Ball, et al., 2002; Willis, et al., 2006). While potentially interesting, those studies did not actually address the more complex attentional control processes that are also impaired in aging.

The study by Kramer et al. (1995) was among the first to assess the effect of attentional control training in older adults (Brickner & Gopher, 1981). The authors measured divided attention in older participants following two different three-session training conditions. In a fixed divided attention training, participants were asked to divide their attention equally between a visual monitoring and an alphabet-arithmetic task, whereas in a variable divided attention training, they were asked to vary their attentional allocation among the two tasks favoring one or the other. Thus, the variable condition not only practiced their division of attention but also taught and practiced how to flexibly allocate attentional priority across the two tasks. The authors showed that while both training conditions improved focused attention, only the variable training condition improved performance in divided attention. Bherer et al. (2005) reported slightly different results using a five-session training program that involved bimodal integration (visual and auditory). In this study, divided attention training was beneficial to older adults, but the benefit was equivalent whether trained with either the fixed- or variable-priority condition.

Thus, while there is accumulating evidence that healthy older adults can improve their ability to divide and control their attention with training, it is unclear whether this is done best with variable or fixed priority training. In addition, it is important to know whether practicing the individual tasks can improve divided attention capacities. As participants developed their ability in either task, they also improved their capacity to combine. Including a control condition, where participants trained with the tasks in focused attention to an equivalent amount of practice than in divided attention trainings, could help understand the contribution of developing an expertise on individual tasks and on the ability to combine them. This cannot be determined from the current literature because none of the studies have included a comparison group that practiced individual tasks.



Another goal of this study was to provide data regarding the brain correlates for the training and practice effects. The studies evaluating the effect of attentional training on the cerebral activity of older adults are rare. To our knowledge, only one study was done in the attentional domain. Erickson et al (2007), using functional MRI, compared the correlates of dual-task training in a group of subjects to signals recorded in a no-training control group. Performance improvements were correlated with an increase in hemispheric asymmetry and a reduction in age differences in ventral and dorsal prefrontal activations. They also reported change in the anterior cingulate and prefrontal cortices, regions known to be associated with the attention network (M. I. Posner, Rothbart, Sheese, & Tang, 2007).

Interestingly, some studies evaluated the brain correlates of intra-session repeated practice in working memory tasks using functional MRI in young adults. Those studies report increased (Koch, Wagner, Vonconsbruch, et al., 2006; Landau, Schumacher, Garavan, Druzgal, & D'Esposito, 2004a; Milham, et al., 2003) or decreased activity (Kelly, Hester, Foxe, Shpaner, & Garavan, 2006; Koch, Wagner, von Consbruch, et al., 2006; Landau, Schumacher, Garavan, Druzgal, & D'Esposito, 2004b; Milham, et al., 2003; Weissman, Woldorff, Hazlett, & Mangun, 2002; Westerberg & Klingberg, 2007) mostly in the middle frontal, dorso lateral fronto-parietal or/and parietal regions. Kelly et al. (2006) asked young adults to practice a working memory task embedded in a go-no-go paradigm and which thus combined working memory and inhibitory processing. Participants were asked to manually respond if a presented letter was part of the previously shown list of letters and to withhold response when the letter was not part of the learned set. They found that, following practice, there was less activity in the frontal regions required for maintaining information (working memory) but more activity in those involved in inhibitory processing. They also found that successful performance was associated with increased

activity in frontostriatal areas, a region known to mediate attention control processes. They proposed that this was due to a diminished demand in working memory with practice that allows subjects to allocate additional attentional resources to inhibition processing.

ERPs are known to provide fine-grained information on the time course and amplitude of the neurophysiological underpinnings of cognitive processes. In the case of attentional training, ERPs can contribute precise information about the level of the attention control processing that is modified by training. Different ERP components have been associated with specific levels of attentional processes. As an example, the N200 is an endogenous component that has been observed to correlate positively with good performance in conscious inhibition processing and to reflect attentional control components (Van Gaal, et al., 2010). In turn, the P200, an exogenous component, is related to pre-attentive alerting mechanism (Tremblay & Kraus, 2002) or inhibitory processes involved in conscious perception (Ceponiene, et al., 2005; Melara, et al., 2002). It is therefore possible to use those components to shed light on the attentional processes that are sensitive to the different types of training format and to specify which of those is associated with the improvement. This is an advantage over fMRI studies that cannot be used in such a straightforward manner to decompose the processes implicated in the training-related improvement.

Although effects of training and practice have not been studied with ERP in the elderly, informative data are found in studies of younger participants, and all studies point toward the N200 component as a marker of brain plasticity. In particular, studies of perceptual learning in young adults (Wang, Song, Qu, & Ding, 2010a) and attention training in anxious young adults (Eldar & Bar-Haim, 2010) reported an increase in the amplitude of N200 component following training. Rueda et al. (2005) trained 4 to 6 year-old children in different attentional control

processes (anticipation, stimulus discrimination, conflict resolution and inhibitory control exercises) and reported an increase in amplitude of the N200 component for the children who followed the training. Similar effects on the N200 were found following practice in a go-no-go task (Schapkin, et al., 2007) with young adults (18-28 years). Thus, the N200 has been reported as an ERP component that might be influenced by learning and practice in young adults and children. This seems to be particularly true when practicing tasks of inhibition or attention processing tasks.

To sum up, behavioral and fMRI studies indicate that older adults can improve their attention control when provided with training. However, questions remain regarding the most efficient training format and regarding the contribution of single task practice to attentional control. In addition, no ERP studies have evaluated effects of such trainings in aging, although training and practice effects in the young population have shown to involve changes in the N200 ERP component. Here, we aimed to evaluate both behaviorally and using ERPs in older adults the effect of three training conditions: single-task training, fixed-priority divided attention training and variable-priority divided attention training on the capacity to divide and control attention capacity.

## **Methodology**

### *Participants*

Thirty-four older adults from 60 to 85 years of age were recruited through postings in magazines and in cultural centers and through a lab list of participants. Participants were screened

through a telephone interview and at the beginning of session one for exclusion criteria which included dementia, serious health problems, chronic psychiatric disorders, cerebro-vascular disease, head trauma, cerebral infection, metabolic dysfunction, thyroid dysfunction, epilepsy psychosis, schizophrenia, drug or alcohol abuse, as well as for medication that could impact cognitive and cerebral functioning, vision deficits or reduction in hand mobility. For characterization and to exclude persons with mild cognitive impairment or dementia, participants completed the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)(Nasreddine et al., 2005), Geriatric Depression Scale (GDS; (J.A. Yesavage, 1988)) and the Coding and Similarity subtests of the WAIS-R (Wechsler, 1997).

### *Study design*

Participants were randomly assigned to one of three training conditions: variable-priority divided attention training (VAT), fixed-priority divided attention condition (FAT), single task training (STT). Training assignment was done by a research technician independent of the training protocol. Training was provided in 6 one-hour sessions spread over 2 weeks. Participants were tested with the clinical protocol 2-3 weeks prior to training onset and with the ERP protocol 1-2 weeks prior to training onset. One-two weeks following training, participants came for the post-training ERP session. For each task used in the pre- and post-sessions, two versions were available and order was counterbalanced across participants.

### *Training protocol and conditions*

Participants were trained on an equation task and on a visual detection task. Parameters are described in the Outcomes measure session, the only difference being the part of the alphabet

used for the equation (from N to Z for the training sessions). Participants trained on PC computers and responded to the tasks on the keyboard. In the case of the Detection task, they had to press the 'space' with their thumbs and, in the case of the Equation task, with the left index on the 'F' letter if it was wrong or the right index on the 'J' letter if the equation was true. Each training session comprised 13 blocks of 20 trials of the task. The more specific content of each block depended on the training condition as described below:

*Single task training (STT):* The STT training consisted in asking participants to practice the detection task and the equation task individually. Participants completed six blocks for one task and seven blocks for the other task in each session, and number of blocks was alternated across tasks so that, overall, each task received the same amount of training. Order of tasks was alternate within a session, and during the next session participants did the opposed alternate order (if they start with the Detection task at session 1, they will start with the Equation task at session 2). Starting task at session one was counterbalanced across participants.

*Fixed divided attention training (FAT):* In the FAT condition, participants were asked to complete the two tasks simultaneously. They were instructed to deploy an equal amount of attention to each task with the following instruction: "You will now have to perform two tasks simultaneously". No indication of amount of attention was furnished, nor was there a feedback provided. To provide baseline, participants completed the two tasks in the condition of focused conditions at the beginning and end of each session.

*Variable divided attention training (VAT):* Participants were asked to complete the two tasks simultaneously on 9 of the blocks of the sessions. Their attention emphasis varied across blocks. On one third of the block, they were asked to deploy more of their attention to the

equation task (instructions were as followed: ‘Now you will have to address 80% of your attention to the Equation task, and - 20% to the Detection task’), on one third of the block, they were asked to deploy more of their attention to visual detection, and on one third, they were asked to share their attention equally across the two tasks. After each block, they were asked to evaluate their task performances: the one involving 80% of their attention or both of the tasks when equally divided attention was required. This was done using a chart where performance at baseline was presented. Once participants evaluated their performance, their real performance appeared on the computer screen so that they could compare their evaluation and the reality in order to adjust the emphasis better at the next block of the condition. Again, participants completed the two tasks in focused conditions at the beginning and end of each session to provide baseline data (no feedback was provided in focused conditions).

### *Outcome measures*

The outcome measure relied on two tasks: an alphanumerical equation verification task and a detection task. Those tasks were completed separately in focused conditions and simultaneously in the divided attention conditions. Parameters of each task were identical in each condition.

*Alphanumerical equation task* - Participants were required to verify the accuracy of a set of equations. Equations were constructed by combining a letter (A-M) and a number (1 or 2) and took the form of additions or subtractions (for example,  $B+2=D$ ;  $D-1=C$  ...). To solve the equation, the first letter was used as the starting point, the + or – sign indicated the direction of the equation, and the number indicated the number of “steps” to reach the answer. For example,

for the equation  $B+2=D$ , the starting point is B. D is the letter that stands two positions forward in the alphabet thus rendering this equation correct. Ninety-six alphanumerical equations were constructed of which half were correct. There were two restrictions: the answer had to be part of the first half of the alphabet (for example,  $M+2$  would be excluded) and equations containing the letter I were excluded to avoid confusion with the digit 1. Incorrect equations were constructed by combining equations with the result of other equations that started with the same starting letter and involved the same operator (addition or subtraction sign). In each block involving equations, the number of addition vs subtraction equations, 1 vs 2 steps, as well as correct vs incorrect equations were equivalent.

Equations were written in white on a black background and were presented visually on a ViewSonic GS773 17" screen of a LG touch system computer using E-prime 1.1 software. They were positioned at the center of the screen. Their presentation was 3.5s in duration, followed by a fixation cross presented for 1.5s at the center of the screen. Response was provided on a Cedrus (RB-830) response pad by pressing the central button with the right forefinger when the equation was incorrect and the button just on the right with the right middle finger when the equation was correct.

*Detection task* – The visual detection task consisted of a series of 3 inches by 30 inches (1cm by 8cm) red or white rectangles presented just below the center of the screen. Each rectangle was presented for 500ms on the screen, with an inter-stimuli interval (ISI) of 250ms. There were equal chances of a red or white bar to appear. Participants were asked to press the left

button of the Cedrus (RB-830) response pad with their left thumb whenever the red rectangle appeared. Red rectangles appeared at random in the rectangle series.

*Dual-task conditions* –In the divided attention conditions, participants were asked to respond to both tasks (alphanumerical equations and visual detection) simultaneously under three conditions of attentional allocation priority: 80%Detection, 80%Equation and 50%Detection. Instructions for the 80%Detection condition required participants to allocate the equivalent of 80% of their full attention to the detection task and 20% to the Equation task and vice versa in the 80%Equation condition. In the 50%-Detection instruction participants were asked to allocate an equivalent proportion of attention to both tasks.

Participants underwent four blocks, each of them composed of the 5 conditions: focused equation, focused detection, dual-task with equal division of attention (50%-50%), dual-task with more emphasis on equation (80% equation) or with more emphasis on detection (80% detection). Each condition comprised 24 trials (for total of 96) and order of presentation was done in an ABBA-like paradigm.

#### *ERP recording parameters*

EEG was recorded continuously with 64 Ag-AgCl electrodes with the standard scalp locations of the 10-20 system (Jasper, 1958) using an Electrode-Cap International (Biosemi version 6.04). Vertical and horizontal EOG and both mastoids and earlobes activity were recorded. Reference was both earlobes. EEG was continuously recorded using Biosemi 6.04 recording software. Sampling rate was 250Hz and low pass set to 100Hz. Raw EEG data were subjected to offline correction for DC drift artifacts. Epochs were ranged offline from -200 to



2000ms relative to onsets of standard and reproduced intervals. Data were filtered by a by-pass of 0.01- 40 Hz as well as baseline-corrected to the 200ms before onset of the stimuli. EOG correction was performed according to Gratton, Coles & Donchin (1983). All data were screened for artifacts, contaminated trials were rejected. At least 25 artifact-free EEG epochs were obtained for each condition from each participant.

### *Data analysis*

#### *Sociodemographic, neuropsychological and behavioral data*

To ensure that groups were equal at pre-training focused and at 50-50 attention conditions, they were compared among one another. To be able to observe changes in the different cognitive components of the attentional task, we analyzed separately the focused, divided and modulated attention conditions. Thus, for the focused attention conditions, accuracy and reaction time of the correct answers were tested separately for each task between pre and post session. To study the ability to divide attention, dual-task cost was studied using the AOC (attentional operating characteristics, see Somberg et al. 1982 for more information). Finally, the ability to address more or less emphasis to a task will be tested on accuracy and reaction time separately: a better ability to modulate attention will be observed as performances align with the proportion of attention that participants were asked to allocate.

### *ERPs*

ERP analyses were done using BrainVision Analyzer software (version 1.05). Peak amplitude of the N2 (240-350 ms) component was measured, the time window defined as

specified in the brackets. All ERPs analyses were conducted on the midline electrodes (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz and POz).

## **Results**

### *Clinical and neuropsychological tests*

Firstly, ANOVAs were done to compare groups at pre-training sessions on the demographic, clinical and neuropsychological variables (Table 1). Only an effect of Age was significant, as persons randomized in the STT group were slightly younger. They had a mean age of 66.29 (60-77 y.o.), the FAT age group was 72.75 years-old (62-83 y.o.) and the VAT group mean age was of 69.10 (64-75 y.o.). However, because age did not correlate with any of our other variables, it was not necessary to use it as a covariate.

### *Behavioral performances*

When looking at individual ERP data, we found three participants (one from each group) with ERP data different by two standard deviations from the mean amplitude and thus were excluded, as they were considered outliers.

### *Focused attention conditions*

The behavioral data is shown in Table 2 for the pre-intervention and post-intervention sessions. Separate ANOVAs were computed on the accuracy and RT data of the equation, and detection tasks using a mixed model with Training format (SST, FAT, VAT) as a between-subject factor and Session (pre-training, post-training) as a repeated factor. The ANOVA on the

accuracy data of the equation task showed a significant effect of Session  $F(1,28)=40,156$ ,  $p<0,001$ , participants showing better accuracy after than before training. There was no Training format or Training format x Session interaction. The ANOVA on the reaction time data of the equation task indicated a significant Session effect,  $F(1,28)=46,396$ ,  $p<0,001$ , participants showing more rapid responses after than prior to training, with again neither Group effect nor interaction reaching significance. The univariate ANOVAs on the accuracy data of the detection task showed a significant effect of Session  $F(1,28)=5,159$ ,  $p=0,031$ , as participants improved their performances after training. The ANOVA on the reaction time of the detection task also showed a significant effect of Session,  $F(1,28)=5,769$ ,  $p=0,023$ , as participants responded faster after than prior to training. There was no Training format effect or Training format x Session interaction. Those results indicate that after training, participants of all training conditions were more accurate and faster at responding to tasks when completed in focused attention.

#### *Dual-task cost*

AOC analysis was computed to examine divided attention performance independently of resource allocation. For each subject, an AOC curve was obtained by plotting performance on one task as a function of the performance on the other. In the case of focused attention conditions, the performance on the other task was assumed as null. Using the AOC analysis allowed us to evaluate dual-tasking cost; in the case of the accuracy score, the larger the area, the lower the dual-task score and, thus, the better the participant at dividing his/her attention; the reverse is true for reaction time.

*Accuracy* - The AOC data for accuracy is presented in Figure 1. Mixed measures ANOVAs was used to assess the training effect on the AOC areas from the percentage of correct responses with

Session (Pre-training, Post-training) as within-subject variable and Training format (STT, FAT, VAT) as between-subject variable. The main effect of Session was found significant,  $F(1,28)=189,658, p<.001$ , indicating larger AOC areas after than before training. There was also a significant Session x Training format interaction,  $F(2,28)= 5,569, p=.009$ . As seen in Figure 1, all groups reduced their dual-cost with training. However, the interaction stems from the VAT group showing the largest change in AOC, i.e. the largest of the dual-task cost, followed by the FAT and then by the STT group.

*Reaction Time* – The AOC data for reaction time is presented in Figure 2. We used mixed ANOVAs with AOC areas from the reaction time with Session (Pre, Post) as within-subject variables and Training format (STT, FAT, VAT) as a between-subject variable. The main effect of Session was significant,  $F(1,28)=32,102, p<.001$ , with lower AOC areas after than before training. There was no Training format effect or Session x Training format interaction.

#### *Modulation of attention abilities*

Ability to modulate is observed when participants vary their priority of attention (emphasis) and direct it to each task according to instructions. An appropriate modulation of attention would result in performance increase on one task when participants were asked to devote more attention (emphasis) to that task (here 80%), and the reverse would follow the opposite instruction. To appraise this effect, mixedmeasure(s) ANOVAs were computed separately for each variable (accuracy and reaction time) and for each task (Equation and Detection) using Session (Pre, Post) and Emphasis condition (20%, 50%, 80% and 100% (focused)) as within-subject variables and Training format (STT, FAT, VAT) as between-subject variable.

*Equation task –*

Concerning Accuracy on the equation task, the mixed ANOVA showed a significant main effect of Session,  $F(1,28)= 61,324$ ,  $p<.001$ , indicating an increase in performance after training. A significant effect of Emphasis,  $F(3,84)= 21,756$ ,  $p<.001$ , was also found, showing that 80% emphasis and 100% emphasis were different from all other conditions of emphasis. There was no significant Group effect or interaction. Similar findings were found on Reaction Times. There was a main effect of Session,  $F(1,28)= 21,394$ ,  $p<.001$ , indicating reduced RT with training. An effect of Emphasis,  $F(3,84)= 10,352$ ,  $p<.001$ , was also found, showing that 20% and 100% emphasis were different from 50% and 80% emphasis. No interaction was found including the Training format. .

*Detection task –*

On the detection task, analysing the accuracy data yielded a main effect of Session,  $F(1,28)= 22,694$ ,  $p<.001$ , an Emphasis effect,  $F(3,84)= 210,777$ ,  $p<.001$ , a Training format effect,  $F(2,28)= 4,392$ ,  $p=.022$ . Additionally, the following interactions were identified: the Session x Training,  $F(2,28)= 4,404$ ,  $p=.022$ , the Session x Emphasis,  $F(3,84)= 7,693$ ,  $p<.001$ , and the Emphasis x Training,  $F(6,84)= 4,198$ ,  $p=.005$ . Those were all qualified by a highly significant Session x Emphasis x Training format interaction,  $F(6,84)= 3,667$ ,  $p=.004$ . As seen in Figure 3, prior to training, all participants were unable to modulate and showed a flat curve except for the condition of focused attention where performance was much better. This was unchanged after training in all groups except for the VAT group. The VAT group is the only one in which accuracy increased with Emphasis after training.

When looking at the reaction time to the detection task, the analysis indicated significant effects of Session,  $F(1,28)=21,209$ ,  $p<.001$ , and Emphasis,  $F(3,84)=250,027$ ,  $p<.001$ . A Session x Emphasis interaction,  $F(3,84)=6,157$ ,  $p=.002$  was due to reduced reaction time after training for the 20%, 50% and 80% emphasis; no reduction was observable in the 100% emphasis.

### *ERP data analysis*

Mixed ANOVAs were done on the N2 amplitude with Session (Pre-session, Post-session), Condition (Equation, Detection, 80Detection, 50-50 and 80Equation) and Electrodes (Fz, FCz, Cz, CPz, Pz and POz) as within-subjects variables and Training group (STT, FAT, VAT) as a between-subjects variable. In this analysis, the main effect of Session was significant,  $F(1,28)=10,462$ ,  $p=.003$ , with the amplitude of the N2 being greater after training. A trend in the Session x Training interaction was found,  $F(2,28)=2,783$ ,  $p=.079$ . This interaction reflects the fact that the difference in amplitude between pre and post session was not significant for the STT and FAT training groups but was significant for the VAT training group,  $F(1,10)=9,705$ ,  $p=.011$ . A main effect of Electrode,  $F(5,140)=19,592$ ,  $p<.001$ , was also found, indicating a difference between both frontal and central electrodes with posterior electrodes. A Session x Electrode interaction was also found,  $F(5,140)=4,439$ ,  $p=.013$ , showing that the increase of N2 amplitude was more marked on the frontal and central electrodes (Fz, FCz and Cz) than on the posterior electrodes.

When each group were analyzed separately for focused attention (i.e. equation and detection), a main effect of Session was found for both the STT group,  $F(1,9)=5,818$ ,  $p=.039$ , and the VAT group,  $F(1,10)=6,257$ ,  $p=.031$ , but not the FAT group. When done on the divided

conditions (80detection, 50-50, 80equation), only the VAT group presented a Session effect,  $F(1,10)=8,247, p=.017$ . Session effects always indicated an increase in amplitude for the N2 peak after the training for the VAT group, as seen in Figure 4.

## Discussion

We aimed to assess the effect of three types of attentional control training in normal older adults. One training (STT) involved practicing single tasks that would need to be later combined during a post-training test. This was done to address whether older adults can benefit from single-task practice and exploit their acquired expertise to more easily combine those tasks. A second training format involved practicing divided attention abilities in a fixed manner (FAT training). Finally, a third training format involved practicing emphasis modulation on the divided attention task (VAT).

Considering first the behavioral data, we found that all trainings led to improved performance in focused attention. When looking at the dual-task cost, which reflected the decrease in performance when doing the two tasks simultaneously, we observed that all groups had lower dual-cost after training, including the single-task practice STT group. However, training formats differed in the magnitude of observed improvement. Training in the condition of variable attention priority (VAT) resulted in a more important improvement than fixed attention training (FAT) and the latter resulted in a larger improvement than the single-task practice (STT) format. The analysis of the different emphasis conditions, which were used to assess the participants' ability to modulate attention according to instructions, also indicated that training formats differed in the induced changes in attention allocation. In naïve conditions, participants in all

groups were unable to modulate attention. After training, only the VAT group showed a capacity to adapt performance to experimental requirements.

These results highlight the differential impact of training formats on performance. First, they indicate that training in the individual tasks can improve divided attention even if the improvement is not as important as that observed when training induces an actual attention division. When measuring dual-cost, variable training led to larger improvement than fixed training. The differential effect of the fixed and variable training format has not been found in all studies. While Kramer et al. (1999; 1995) reported that the variable training format was more powerful than the fixed training format, Bherer et al. (2005) reported no difference. Additionally, the variable training was the only one that improved attentional control. Thus, while the other two tasks can result in improved performance on individual tasks and less dual cost, it is only the variable format that results in a better ability to modulate consciously the focus of attention.

Electrophysiological data suggested that training has a specific effect on the amplitude of the N2 component, but that this is found irrespective of the task condition or training format. Only a tendency of a differential effect according to training format was found. Lack of significance for this effect is probably due to both the limited number of participants per group and the confounding effects of other variables such as the participants' ages that were not perfectly matched across our groups. However, when looking at results in each training group, only the STT and VAT training showed an increase in N2 in focused condition, while the FAT training format did not induce enhancement of this component. In divided conditions, only the VAT group showed this effect.



Those findings on the N2 component are congruent with the aforementioned literature on effect of attentional training (Eldar & Bar-Haim, 2010; Rueda, et al., 2005) and effect of practice (Schapkin, et al., 2007) in younger adults or children. Interestingly Wang et al. (2010b) compared effects of a difficult versus an easy perceptual training and reported that only the difficult training resulted in increased N200 amplitude. The authors associated this change as reflecting an increased ability for discrimination. On the other hand, the N200 has been shown by Van Gaal et al (2010) to reflect initiation of inhibitory control, with a modified version of the stop-signal task. Thus, the increase in amplitude observed here following training seems to reflect an enhanced ability for attentional control. This result can be related to fMRI findings, Kelly et al. (2006) having reported increased activity with practice of a working memory task embedded in a go-no-go task in the dorso-lateral and inferior prefrontal as well as the inferior parietal cortex, regions known to be involved in inhibitory processing. Similarly, Erikson et al. (2007) who tested the effect of a training similar to ours in the elderly, using fMRI, also reported changes in ventral and dorsal prefrontal activation. Thus, training to modulate attention might yield better inhibition abilities, whereas training in fixed-attention dual-task does not show specific improvement in inhibition control. In addition, practice of single-task shows improvement similar to those observed after training in fixed attention, indicating that practicing single-task has the same effect as practicing dual-task. Thus, on one hand, enhancement of the N200 in focused attention after STT and VAT training might reflect better ability to select and process information. On the other hand, the increase in N200 in divided attention observed for the VAT training format only might reflect improvement in inhibitory capacities.

Despite small groups of participants, we show here that in older adults the attentional control capacities are highly plastic and can be improved provided appropriate training is used.

All training formats showed an impact on the N200 component. Given that this component has been found to be sensitive to a wide range of learning conditions and age range, it might stand as a relevant neurophysiological index of brain plasticity in attention-related paradigms. Further studies will explore whether the combination of attention modulation training and monitoring of the N200 component can be used as markers of therapeutic intervention in normal and pathological aging.

Table 1.*Demographic data for each group*

	<b>STT</b>	<b>FAT</b>	<b>VAT</b>	<b>Statistics</b>
<b>N</b>	10	10	11	
<b>Age</b>	66.29 (6.04)	72.75 (6.23)	69.10 (3.85)	0.042
<b>Gender</b>	1.20 (.42)	1.30 (.48)	1.18 (.40)	n.s.
<b>Education</b>	14.10 (2.88)	15.40 (2.76)	14.73 (3.93)	n.s.
<b>MoCA</b>	27.9 (1.85)	27.10 (1.52)	27.36 (2.01)	n.s.
<b>Similitude</b>	22.90 (2.51)	22.10 (3.00)	21.82 (3.34)	n.s.
<b>Standard Digit Code</b>	12.70 (2.11)	11.40 (1.90)	12.09 (1.51)	n.s.
<b>GDS /15</b>	1.20 (1.03)	050 (.71)	1.55 (2.77)	n.s.

Table 2.*Behavioral data for the focused attention conditions at pre-training and post-training sessions*

		<b>STT</b>		<b>FAT</b>		<b>VAT</b>	
		Pre-Training	Post-Training	Pre-Training	Post-Training	Pre-Training	Post-Training
Equation	Accuracy	80,94	87,74	79,31	88,86	82,07	89,38
	Reaction Time	2373,94	2003,94	2578,87	2311,50	2494,34	2160,84
Detection	Accuracy	95,79	96,22	97,33	98,20	96,53	97,78
	Reaction Time	357,12	343,31	344,63	342,02	349,12	337,91

Figure 1.

*Effects of training for the STT (a), FAT (b) and VAT (c) groups on the Dual-task cost on Accuracy shown by AOC curves.*

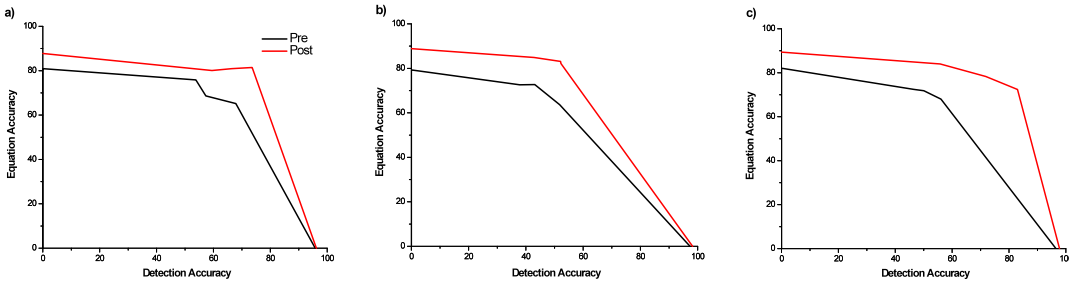


Figure 2.

*Effects of training for the STT (a), FAT (b) and VAT (c) groups on the Dual-task cost on Reaction Times shown by AOC curves.*

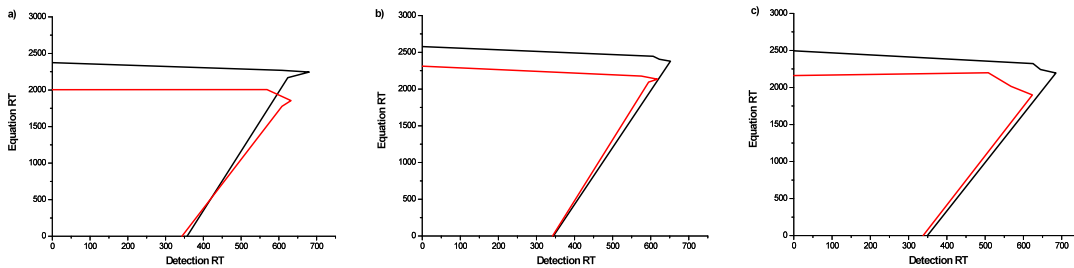
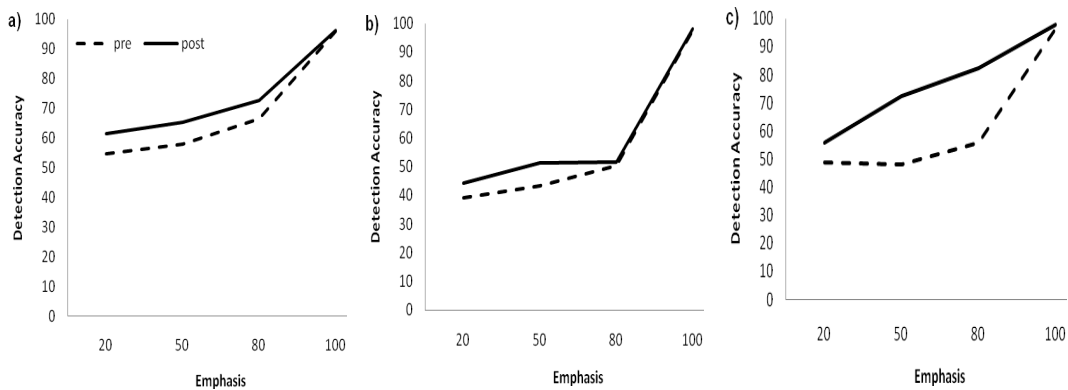


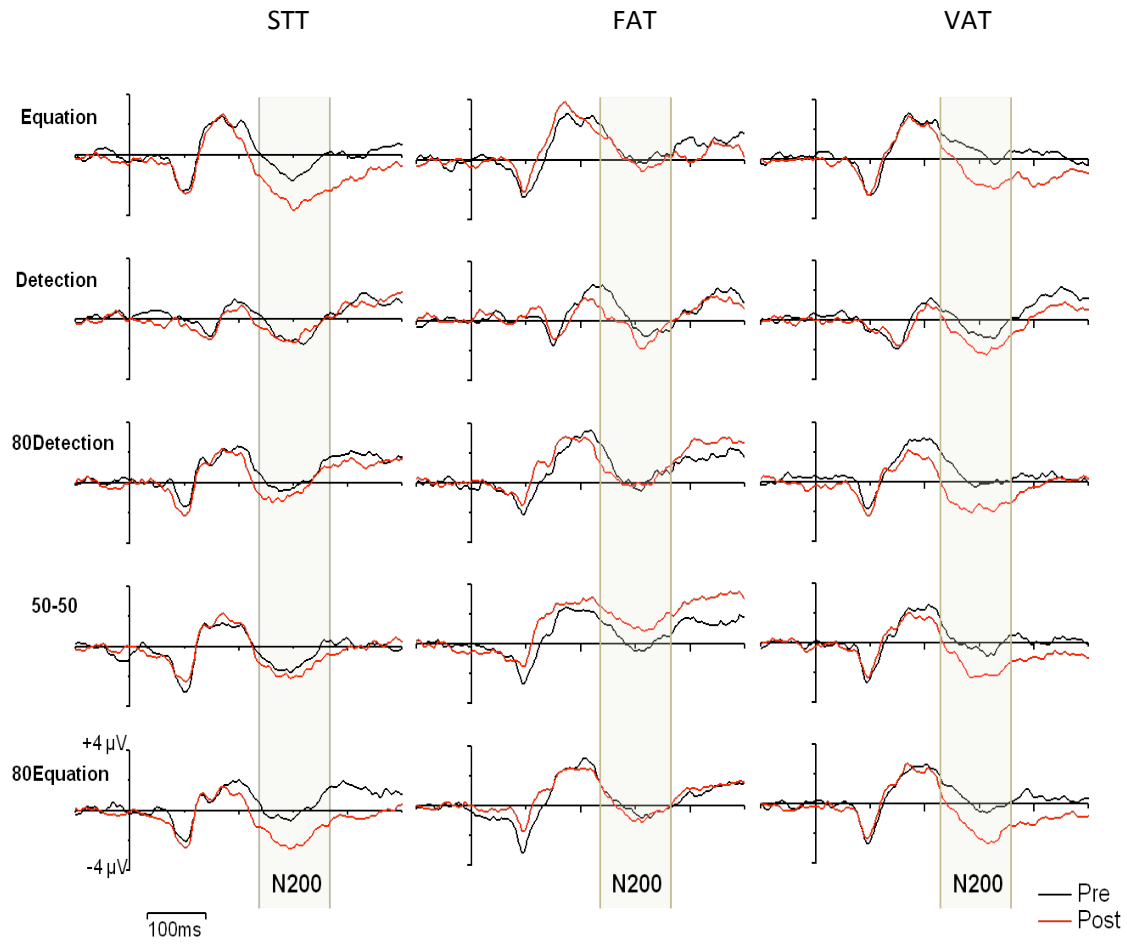
Figure 3.

*Modulation of attention according to Emphasis asked on the Detection task: STT (a), FAT (b) and VAT (c) groups.*



**Figure 4.**

*Pre and post training ERPs at Cz electrode sites.*



## References

- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). *Working memory*. (Bower, G ed.). New York: Academic Press.
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., et al. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 288(18), 2271-2281.
- Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E. (2005). Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychology and Aging*, 20(4), 695-709.
- Brickner, M., & Gopher, D. (1981). *Improving time-sharing performance by enhancing voluntary control of processing resources* (No. ADA118558).
- Ceponiene, R., Alku, P., Westerfield, M., Torki, M., & Townsend, J. (2005). ERPs differentiate syllable and nonphonetic sound processing in children and adults. *Psychophysiology*, 42(4), 391-406.
- Eldar, S., & Bar-Haim, Y. (2010). Neural plasticity in response to attention training in anxiety. *Psychol Med*, 40(4), 667-677.
- Erickson, K., Colcombe, S., Wadhwa, R., Bherer, L., Peterson, M., Scalf, P., et al. (2007). Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiology of Aging*, 28(2), 272-283.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(4), 468-484.

- Kelly, A. M., Hester, R., Foxe, J. J., Shpaner, M., & Garavan, H. (2006). Flexible cognitive control: effects of individual differences and brief practice on a complex cognitive task. *Neuroimage*, *31*(2), 866-886.
- Koch, K., Wagner, G., von Consbruch, K., Nenadic, I., Schultz, C., Ehle, C., et al. (2006). Temporal changes in neural activation during practice of information retrieval from short-term memory: an fMRI study. *Brain Res*, *1107*(1), 140-150.
- Koch, K., Wagner, G., Vonconsbruch, K., Nenadic, I., Schultz, C., Ehle, C., et al. (2006). Temporal changes in neural activation during practice of information retrieval from short-term memory: An fMRI study. *Brain Research*, *1107*(1), 140-150.
- Kramer, A. F., Hahn, S., & Gopher, D. (1999). Task coordination and aging: explorations of executive control processes in the task switching paradigm. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Acta Psychol (Amst)*. *101*(2-3), 339-378.
- Kramer, A. F., Larish, J. F., & Strayer, D. L. (1995). Training for attentional control in dual task settings: a comparison of young and old adults. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, *1*(1), 50-76.
- Landau, S. M., Schumacher, E. H., Garavan, H., Druzgal, T. J., & D'Esposito, M. (2004a). A functional MRI study of the influence of practice on component processes of working memory. *Neuroimage*, *22*(1), 211-221.
- Landau, S. M., Schumacher, E. H., Garavan, H., Druzgal, T. J., & D'Esposito, M. (2004b). A functional MRI study of the influence of practice on component processes of working memory. *NeuroImage*, *22*(1), 211-221.

- Mahncke, H. W., Bronstone, A., & Merzenich, M. M. (2006). Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. *Progress in Brain Research*, *157*, 81-109.
- Melara, R. D., Rao, A., & Tong, Y. (2002). The duality of selection: excitatory and inhibitory processes in auditory selective attention. *Journal of experimental psychology, Human perception and performance*, *28*(2), 279-306.
- Milham, M. P., Banich, M. T., Claus, E. D., & Cohen, N. J. (2003). Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *NeuroImage*, *18*(2), 483-493.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., et al. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695-699.
- Norman, D., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In S. R. Davidson, G., and Shapiro, D. (Ed.), *Consciousness and Self Regulation: Advances in Research and Theory* (Vol. 4, pp. 1-18). New York, NY.
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2007). Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annual Review of Psychology*, *58*, 1-23.
- Posner, M. I., Rothbart, M. K., Sheese, B. E., & Tang, Y. (2007). The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, *7*(4), 391-395.
- Reuter-Lorenz, P. A. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: two hemispheres are better than one, especially as you age. *Psychological Science*, *10*(6), 494-500.



- Rueda, M. R., Rothbart, M. K., McCandliss, B. D., Saccomanno, L., & Posner, M. I. (2005). Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(41), 14931-14936.
- Schapkin, S. A., Falkenstein, M., Marks, A., & Griefahn, B. (2007). Practice-related effects in a Go-Nogo task. *Perceptual and Motor Skills*, *105*(3 Pt 2), 1275-1288.
- Tremblay, K. L., & Kraus, N. (2002). Auditory training induces asymmetrical changes in cortical neural activity. *Journal of Speech, Language and Hearing research*, *45*(3), 564-572.
- Van der Linden, M., & Hupet, M. (1994). *Le vieillissement cognitif*. Paris: P.U.F.
- Van Gaal, S., Lamme, V. A., Fahrenfort, J. J., & Ridderinkhof, K. R. (2010). Dissociable Brain Mechanisms Underlying the Conscious and Unconscious Control of Behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*.
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*(7), 849-857.
- Verhaeghen, P., Steitz, D., Sliwinski, M., & Cerella, J. (2003). Aging and dual-task performance: a meta-analysis. *Psychology and Aging*, *18*(3), 443-460.
- Wang, Y., Song, Y., Qu, Z., & Ding, Y. (2010). Task difficulty modulates electrophysiological correlates of perceptual learning. *International Journal of Psychophysiology*, *75*(3), 234-240.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

- Weissman, D. H., Woldorff, M. G., Hazlett, C. J., & Mangun, G. R. (2002). Effects of practice on executive control investigated with fMRI. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, *15*(1), 47-60.
- Westerberg, H., & Klingberg, T. (2007). Changes in cortical activity after training of working memory--a single-subject analysis. *Physiol Behav*, *92*(1-2), 186-192.
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K. M., et al. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*, *296*(23), 2805-2814.
- Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacological Bulletin*, *24*, 709-711.

## **CHAPITRE IV**

### **Discussion générale**

## **1 Rappel des objectifs de la thèse**

L'objectif principal de cette thèse était d'étudier les effets induits par deux facteurs permettant une diminution des déficits cognitifs associés au vieillissement, et ce, grâce aux potentiels évoqués. Les deux facteurs étudiés étaient d'une part, le niveau d'éducation, facteur connu comme protecteur vis-à-vis des effets délétères du vieillissement sur les fonctions cognitives (Stern, 2002, 2009) et d'autre part, des entraînements cognitifs portant sur différents processus attentionnels ; ces entraînements sont aussi connus pour avoir un effet positif sur la cognition des personnes âgées (Bherer, et al., 2005; K. Erickson et al., 2007; Kramer, et al., 1995). Les effets de ces deux facteurs, pourtant au cœur des études sur le vieillissement, n'ont jamais été évalués avec les potentiels évoqués. Or, la technique des potentiels évoqués est facilement accessible et non invasive et est connue pour être sensible aux perturbations provoquées par le vieillissement (de Jaeger & Cherin, 2009).

Nous avons choisi ces facteurs pour différentes raisons. D'une part, il y a actuellement un engouement pour les techniques d'intervention. D'autre part, le niveau d'éducation est généralement utilisé comme paramètre démographique afin d'équilibrer les groupes testés mais son effet propre est rarement étudié. Ces deux facteurs agissent de manière très différente sur la cognition : l'éducation a un effet complexe puisqu'elle a un impact à très long terme sur de nombreux processus alors que l'entraînement vise sur une très courte échelle de temps l'amélioration directe d'une composante cognitive. Ensuite, ces facteurs agissent à des moments différents de la vie. Le niveau d'éducation est acquis graduellement mais commence tôt dans le développement alors que les entraînements cognitifs sont généralement réalisés une fois l'âge avancé atteint et donc, lorsque des déficits associés au vieillissement normal sont déjà présents ; l'ampleur de ces déficits est elle-même influencée par le niveau d'éducation.

## 1.1 Résumé et discussion des données de l'article n° 1

L'objectif de cette étude était de définir les différences sur les potentiels évoqués et l'épaisseur corticale du niveau d'éducation chez les personnes âgées. Ainsi, des participants âgés ont réalisé deux tâches (attention divisée et n-back) pendant un enregistrement en PE. Ils ont aussi subi un examen d'IRM structurale afin de mesurer l'épaisseur corticale. Les participants ayant plus de 15 années d'éducation formelle (niveau d'éducation élevé) ont été comparés à ceux ayant moins de 15 années de scolarité (niveau d'éducation bas). Les résultats obtenus ont permis d'observer des effets similaires dans les deux tâches expérimentales. Ainsi, pour les deux tâches, aucune différence de performances n'a été observée. Cependant, un effet du niveau d'éducation a été mis en évidence sur les données de PE. En effet, pour les deux tâches, les participants âgés ayant un haut niveau d'études ont une P200 plus ample que les participants ayant un niveau d'éducation bas. Cette différence d'amplitude entre les deux groupes était présente quelle que soit la difficulté de la tâche, puisqu'elle se manifestait dans toutes les conditions.

La composante P200 de PE est connue pour refléter un mécanisme d'alerte pré-attentive (Tremblay & Kraus, 2002) ou encore des processus d'inhibition qui modulent le seuil de perception consciente (Ceponiene, et al., 2005; Melara, et al., 2002). Nous croyons donc qu'elle pourrait refléter le fait que l'éducation favorise un traitement attentionnel précoce plus performant. Cette composante apparaît avant les réponses comportementales obtenues pour les deux tâches, ce qui conforte l'idée d'un impact du niveau d'éducation à un niveau précoce du traitement attentionnel.

Les données d'IRM structurale montrent une différence nette d'épaisseur corticale du cortex cingulaire antérieur (ACC, BA32) en fonction du nombre d'années de scolarité. En effet, les participants ayant un haut niveau de scolarité ont un ACC plus épais que les participants avec

un niveau d'éducation bas. Ainsi, les personnes avec un haut niveau d'éducation ont à la fois une P200 plus ample et un ACC plus épais. Ces deux facteurs étant positivement corrélés, l'activité dans le cortex cingulaire pourrait donc participer à la genèse de la P200 chez les sujets les plus éduqués. D'ailleurs, le cortex cingulaire antérieur est connu pour intervenir dans de nombreux processus cognitifs et notamment dans les processus attentionnels et de gestion de conflits (Botvinick, Nystrom, Fissell, Carter, & Cohen, 1999; Bush, Luu, & Posner, 2000).

Les résultats de cette étude sont consistants avec le peu de littérature à notre disposition. L'absence de différence de performances en fonction du niveau d'éducation des personnes âgées n'est pas si surprenante. Certes, les processus de contrôle attentionnel sont atteints par le vieillissement normal (Anderson, Craik, & Naveh-Benjamin, 1998; McDowd, 1986; Whiting, 2003), certaines composantes sont sensibles à l'éducation mais pas toutes et peu d'études ont utilisé un paradigme d'attention divisée comme le nôtre. Une étude rapporte l'absence d'effet protecteur du niveau d'éducation dans une tâche de n-back similaire à la notre (Van Gerven, Meijer, & Jolles, 2007).

## **1.2 Résumé et discussion des données de l'article n° 2**

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de trois types d'entraînement sur les processus attentionnels des personnes âgées. Deux groupes de personnes âgées ont été entraînés en réalisant deux tâches simultanément, soit en attention divisée dite fixe, i.e. la même proportion d'attention devait être adressée à chaque tâche, soit en attention divisée dite variable, i.e. la proportion d'attention ou emphase à adresser à chacune des tâches était variable. Ces deux entraînements ont été rapporté comme induisant une amélioration des performances chez les personnes âgées (Bherer, et al., 2005; Kramer, et al., 1995). De plus, afin de combler une lacune des études précédentes dans la littérature concernant le contrôle des effets de pratique des tâches,

un troisième groupe d'entraînement s'est familiarisé avec les deux tâches séparément, i.e. en attention focalisée.

Nous avons ainsi recruté des participants âgés normaux et les avons assignés à un des trois entraînements : pratique des tâches en attention focalisée (STT), attention divisée fixe (FAT) et attention divisée variable (VAT). Avant et après entraînement, des enregistrements en potentiels évoqués ont été réalisés pendant que les participants effectuaient une tâche de contrôle attentionnel. Cette tâche comportait cinq conditions : les deux tâches réalisées d'abord en attention focalisée, puis ces mêmes tâches réalisées simultanément selon trois instructions de modulation de l'attention. Au point de vue comportemental, les trois entraînements induisent une amélioration des performances en attention focalisée sur les temps de réaction et le taux de bonnes réponses pour les deux tâches utilisées. Lorsque l'on regarde l'effet des entraînements sur le coût associé à la division de l'attention, les trois groupes s'améliorent mais les participants ayant suivi le VAT ont une amélioration plus importante. Finalement, la capacité d'emphase, c'est-à-dire la capacité de moduler la proportion d'attention à chacune des tâches en accord avec les instructions, n'est améliorée que pour le groupe ayant suivi l'entraînement en attention divisée variable (VAT). D'autre part, les données électrophysiologiques nous indiquent un effet d'entraînement observé sur la composante N200. Cette composante a une amplitude qui augmente après l'entraînement. Les groupes ayant suivi les interventions STT et FAT n'ont une augmentation d'amplitude que dans les conditions focalisées. Quant à l'entraînement VAT, il est associé à une augmentation d'amplitude observée dans toutes les conditions d'attention.

Ainsi, au point de vue comportemental, seul un entraînement en attention divisée variable peut induire une amélioration de la capacité à moduler le focus attentionnel. Les données électrophysiologiques indiquent la présence d'une plasticité au niveau de la composante N200,

composante déjà trouvée sensible à l'apprentissage pour des participants plus jeunes. Des études ont pourtant été réalisées chez des enfants (Rueda, et al., 2005) ainsi que sur de jeunes adultes pour l'effet de pratiques de tâches (Eldar & Bar-Haim, 2009; Schapkin, et al., 2007; Shen, et al., 2006; Wang, Song, Qu, & Ding, 2010). Ces études rapportent notamment une augmentation de l'amplitude de la N200 à la suite de l'entraînement ou de la pratique. Dans la littérature, la N200 a été associée à l'activité du cortex cingulaire antérieur (Bekker, Kenemans, & Verbaten, 2005; Jonkman, Sniedt, & Kemner, 2007; van Veen & Carter, 2002). De plus, Erickson et al. (2007) ont utilisé un entraînement similaire au nôtre et ont notamment rapporté des modifications dans l'ACC observée en IRM fonctionnelle à la suite des entraînements.

Ainsi, en accord avec la littérature, nos résultats suggèrent que la N200 serait un indice de plasticité cognitive sensible à l'entraînement attentionnel chez des sujets âgés. Nous avons donc montré que cette plasticité s'accompagne d'améliorations des performances en particulier après un entraînement de type VAT.

## **2 Apports complémentaires des deux études**

Nos deux études sont basées notamment sur une même tâche : la tâche d'attention divisée, qui fait intervenir à la fois les processus d'attention focalisée et divisée ainsi que la modulation de l'attention (emphase). Ceci nous permet donc de mettre en lien les résultats obtenus dans les deux études. Ainsi, nous avons d'une part l'absence de différences de performances en fonction de la réserve (éducation) mais une différence due à l'apprentissage (entraînement) pour les données comportementales. Il semble donc que même si la tâche est connue comme sensible au vieillissement normal (Hartley & Maquestiaux, 2007; Holtzer, Stern, & Rakitin, 2005; McDowd, 1986; P. Verhaeghen, D. W. Steitz, M. J. Sliwinski, & J. Cerella, 2003; Voelcker-Rehage, et al.,



2006), elle l'est aussi vis-à-vis de l'entraînement alors qu'elle ne l'est pas pour le niveau d'éducation. D'autre part, les effets des deux facteurs étudiés sur les données de potentiels évoqués sont observés sur la P200 pour la réserve cognitive et sur la N200 pour l'entraînement. Ceci montre que ces deux facteurs agissent sur des composantes impliquées dans le déploiement de l'attention qui sont proches temporellement et du point de vue de leur source, qui pourrait être, au moins en partie l'ACC dans les deux cas. Cependant, elles sont probablement différentes sur le plan cognitif ; la N200 relèverait plus de processus endogènes alors que la P200 concernerait des processus exogènes. Le fait que l'éducation affecte une composante plus précoce du traitement attentionnel que celle de l'entraînement pourrait provenir de ce que l'éducation, dont l'action est de très longue haleine et depuis l'enfance et qu'elle agit sur des processus de plus bas niveau cognitif. Ceci est compatible avec l'absence d'un effet de difficulté de la tâche sur les PE lors de l'étude de l'effet de l'éducation. L'entraînement attentionnel pour sa part vise directement des processus attentionnels complexes (division et modulation de l'attention) ainsi ces effets sont présents directement à un niveau complexe et donc plus tardif du traitement attentionnel.

Nos résultats suggèrent donc qu'il pourrait y avoir des différences quant au type de plasticité induit par des facteurs de réserve et celui induit par des interventions cognitives plus ciblées. Ainsi, le premier type aurait lieu à la limite temporelle entre traitement exogène et endogène, c'est-à-dire dans une étape de traitement mettant en lien les paramètres de stimulation et l'état des processus cognitifs du participant. La deuxième forme de plasticité agirait à un moment plus tardif du traitement de l'information et serait plus dépendant de l'état du participant et de l'impact sur son fonctionnement cognitif. Les résultats obtenus ouvrent la porte à de nouvelles approches sur les effets de plasticité en PE et émet l'idée de la présence d'au moins deux modèles de plasticité en PE dans le vieillissement normal.

### 3 Forces et Limites

Ce travail a plusieurs forces. D'une part, il est le premier à avoir utilisé les potentiels évoqués pour tenter de définir la plasticité cérébrale au cours d'un entraînement attentionnel chez les personnes âgées. De plus, il met en perspective deux facteurs de plasticité différents en faisant appel à une même tâche. Enfin, il permet de comparer trois processus attentionnels distincts. Une autre caractéristique est de ne pas chercher à comparer des personnes âgées aux jeunes mais plutôt à considérer les personnes âgées en tant qu'un groupe autonome.

Dans l'étude sur l'effet de l'éducation, ceci est un avantage car il nous est permis de voir l'effet unique du niveau d'éducation sur les potentiels évoqués, effet que l'on ne peut donc pas attribuer à des différences au niveau des performances comportementales. Cependant, l'utilisation de tâches sensibles au vieillissement, tel que celle testant l'intelligence cristallisée (Christensen, et al., 1997) ou la mémoire épisodique (Fritsch, et al., 2007), serait intéressante afin de voir si des différences comportementales dues au niveau d'éducation s'accompagneraient d'un effet sur la même composante des potentiels évoqués.

Une autre force de ce projet est que nous avons à la fois des données de potentiels évoqués et d'imagerie par résonance magnétique structurelle. Les corrélations que nous avons obtenues sont intéressantes et confirment le lien triangulaire entre les trois variables : niveau d'éducation, P200 et ACC. Cependant, la véritable confirmation pourrait être obtenue en faisant de la localisation de générateur de source. En effet, savoir quelle proportion de la taille de la P200 explique la présence d'un générateur localisé dans le cortex cingulaire antérieur permettrait de confirmer le lien, si cette proportion est élevée. De telles observations ont été faites pour l'attention lors de présentation de stimuli émotionnels. Ainsi, les auteurs (Carretié, Hinojosa, Martin-Loeches, Mercado, & Tapia, 2004) ont observé un générateur dans le cortex cingulaire

antérieur pour la P200 (ainsi que pour la N100 et N200). Il serait d'autant plus intéressant de voir si la force du lien ACC-P200 varie en fonction du niveau d'éducation et si la localisation du générateur diffère selon le niveau d'éducation des participants.

Dans notre étude sur l'entraînement des processus attentionnels, une des forces est d'avoir contrôlé l'effet de pratique des tâches, chose qui n'avait pas été réalisée dans les études précédentes concernant des entraînements en attention divisée fixe et variable (Bherer, et al., 2005; Erickson, et al., 2007; Kramer, et al., 1995). Ce contrôle est d'autant plus important que des effets de pratique ont été rapportés (Milham, et al., 2003; Schapkin, et al., 2007; Weissman, Woldorff, Hazlett, & Mangun, 2002).

Malgré ces forces, nous reconnaissons que ce travail comporte également des limites. Une limite importante de notre étude sur l'effet de l'éducation (Article 1) concerne la façon dont nous avons déterminé le niveau d'étude des deux groupes. S'il est vrai que nos deux groupes ont un niveau d'éducation statistiquement différent, même le groupe de participants ayant un niveau d'éducation bas (11,72 années de scolarité) a un nombre d'années pouvant être considéré comme représentatif de la population québécoise (12.9 années pour les 25-54 ans des Québécois en 1996 ; [www.statcan.gc.ca](http://www.statcan.gc.ca)). Il a d'ailleurs été noté que l'éducation avait un effet protecteur sur les performances de Stroop seulement pour les personnes âgées ayant un niveau d'éducation élevé (plus de 18 années), comparativement à ceux ayant un niveau faible (inférieur à 12 années) ou moyen (entre 12 et 18 années) (Bruyer, Van der Molen, Rectem, & Galvez, 1995). L'ajout d'un groupe de participants ayant un niveau d'éducation très bas (environ 6 années de scolarité) serait intéressant afin de vérifier si, d'une part, ce groupe plus extrême montrerait une différence de

performances aux tâches, et d'autre part, si l'amplitude de la P200 pourrait se révéler encore plus basse que celle de notre groupe jugé comme ayant un niveau d'éducation bas.

La limite la plus importante de l'étude sur les effets d'entraînements cognitifs est le nombre de participants. En effet, le projet comportant de nombreuses rencontres au centre de recherche (11) pour des séances allant jusqu'à 2 h 30 (pré et post sessions), ceci est très exigeant pour des personnes âgées. Ainsi, le recrutement a donc été difficile et ne nous a permis d'inclure qu'un nombre restreint de participants par groupe, même si on retrouve des effets intéressants et cohérents. L'ajout de participants dans chacun des groupes est un des objectifs dans la poursuite de ce projet.

## **4 Perspectives pratiques et futures**

### **4.1 Perspectives pratiques**

Le concept de réserve cognitive est apparu à la suite d'observations de variabilité interindividuelle en lien avec le vieillissement pathologique. En effet, l'apparition des déficits cognitifs associés aux maladies neuro-dégénératives liées à l'âge (trouble cognitif léger, maladie d'Alzheimer ...) est retardée lorsque l'indice de réserve cognitive est élevé (Bruandet, et al., 2008; Roe, et al., 2007; Stern, 2002, 2006). Il est probable que les patients avec un haut taux de réserve montrent aussi une P200 plus importante que ceux ayant une faible réserve. Ainsi, la P200 pourrait faire partie d'un ensemble de marqueurs pronostiques de ces maladies. En effet, Bennys, Portet, Touchon, & Rondouin (2007) ont rapporté des modifications des composantes N200 et P300 selon que les participants étaient des contrôles, atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) ou avec des troubles cognitifs légers (TCL, voir Annexe 2 pour une description de ces

troubles). Ils ont observé l'augmentation de la latence de ces composantes avec l'avancement de la maladie. Ainsi, ils pouvaient distinguer les TCL des contrôles et les MA des TCL avec une sensibilité de 70% et plus. L'effet de l'éducation chez les MA et TCL en potentiels évoqués pourrait potentiellement indiquer la vitesse du déclin associé à des maladies.

D'autre part, l'utilisation d'entraînement cognitif a déjà été appliquée à des populations de personnes âgées ayant des troubles cognitifs légers (Belleville, et al., 2006; Vidovich, Lautenschlager, Flicker, Clare, & Almeida, 2009) et dans la maladie d'Alzheimer (Acevedo & Loewenstein, 2007). Cependant, deux autres populations de patients âgés, les personnes avec démences fronto-temporale (DFT) et démence à corps de Lewy (DCL), pourraient bénéficier de ces entraînements en contrôle attentionnel étant donné qu'un de leurs symptômes cliniques importants est un problème de contrôle attentionnel et de fonctions exécutives. En effet, les critères de diagnostic pour la démence à corps de Lewy sont notamment des hallucinations visuelles avec des déficits attentionnels et visuo-spatiaux (Collerton, Burn, McKeith, & O'Brien, 2003; McKeith et al., 2005; Walker et al., 2000). De plus, ces patients présentent de manière précoce des déficits dans les fonctions exécutives (Calderon et al., 2001). Quant aux personnes atteintes de la variante frontale de la démence fronto-temporale elles sont aussi caractérisées par des déficits des fonctions exécutives (Johns et al., 2009) en plus de déficits dans les processus sémantiques (voir Annexe 1). Ainsi, ces deux populations de patients pourraient être très sensibles aux entraînements cognitifs visant les fonctions exécutives et le contrôle attentionnel. A notre connaissance, aucun programme d'entraînement n'a visé l'amélioration ou plutôt le ralentissement des effets délétères de ces démences sur le fonctionnement cognitif.

## 4.2 Perspectives futures

Les études et résultats présentés dans cette thèse sont originaux et apportent une nouvelle approche dans l'étude de la plasticité cérébrale. Il serait donc intéressant de confirmer ces résultats obtenus par d'autres études.

Ainsi, dans le cas de l'étude de l'effet de l'éducation, une perspective future serait de déterminer l'effet des autres facteurs de réserve cognitive sur les potentiels évoqués. Il a souvent été mentionné dans la littérature le lien étroit entre niveau d'éducation et les autres facteurs de réserve cognitive tels que les interactions sociales, les occupations ainsi que le revenu (Kramer, et al., 2004). Il serait donc intéressant de voir si l'effet de ces facteurs de réserve permettrait de confirmer et généraliser le fait que la P200 ne soit pas spécifiquement sensible au niveau d'éducation mais plus généralement à la réserve cognitive. Ceci permettrait de conclure que la P200 est notamment un indice de fonctionnement cognitif global dans le vieillissement.

Dans le cas des interventions cognitives, une des perspectives futures serait de définir quelle est la durée des séances ainsi que leur nombre pour avoir une amélioration optimale des performances. En effet, Verhaeghen et al. (1992) ont, dans leur revue mis en évidence les caractéristiques des entraînements pouvant moduler leur efficacité. Ainsi, les auteurs notent notamment une plus grande efficacité des entraînements en mémoire si les séances sont courtes (la moyenne étant de 1h49) et si les participants sont entraînés en groupe, tel que dans notre études. Il serait donc intéressant de voir si des séances encore plus courtes mais en plus grand nombre induiraient les mêmes effets que ceux rapportés ici. Une autre perspective de l'étude des effets des interventions cognitives serait l'observation du transfert et de la généralisation des effets de l'entraînement. Nous souhaiterions observer cet effet sur des données comportementales pour des tests cognitifs faisant intervenir des processus similaires (attention et contrôle

attentionnel) de même que plus éloignés des processus entraînés (mémoire de travail, fonctions exécutives). De tels effets de transfert ont déjà été observés chez les personnes âgées et à la suite d'entraînement sur les processus attentionnels (Ball, Edwards, & Ross, 2007; Bherer, et al., 2008; Dahlin, et al., 2008; Edwards et al., 2002; S.-C. Li et al., 2008; Zelinski, 2009). De même, l'observation du transfert sur les données électrophysiologiques serait intéressante ; même si des différences comportementales ne sont pas observées pour les tâches de transfert, une modification au niveau des composantes de PE peut être observée, tel que vu dans l'article 1 de cette thèse.

Enfin, la perspective future de cette thèse en général serait la combinaison de nos deux études. En effet, nos groupes de participants ayant suivi les entraînements ont un niveau d'éducation équivalent. Cependant, il serait intéressant de voir la plasticité associée aux deux facteurs étudiés ici conjointement et ainsi mettre en évidence un effet de potentialisation : les plus éduqués pourraient bénéficier d'avantage des entraînements cognitifs. De tels effets ont déjà été rapportés dans la littérature. En effet, Verhaeghen, Marcoen, & Goossens (1992) ont montré dans une méta-analyse sur les facteurs modulant la taille d'effet d'entraînement en mémoire, que cette taille de l'effet était positivement corrélée à l'état cognitif général dans le vieillissement normal. L'état cognitif général était établi par la présence ou non de programme d'intervention visant le comportement des participants (i.e. relaxation) ou l'attention et la concentration, avant le commencement de l'entraînement en mémoire. Plus récemment, Belleville et al. (2006) ont observé un effet similaire pour les personnes atteintes de troubles cognitifs légers. En effet, la taille de l'effet de l'entraînement de la mémoire épisodique était corrélée positivement avec l'âge et le niveau d'éducation. Ainsi, les personnes les plus jeunes et celles ayant un plus haut niveau d'éducation bénéficiaient plus de l'entraînement en mémoire épisodique. Il semblerait donc

qu'une plus grande réserve cognitive soutiendrait une plus grande disponibilité pour une amélioration induite par un entraînement cognitif. Ainsi, dans notre cas, les participants seraient d'une part orientés vers l'un des trois entraînements offerts et d'autre part, mis dans un sous-groupe en fonction de leur niveau d'éducation. Ainsi, pour chaque entraînement, nous pourrions observer si l'effet est le même quel que soit le niveau de réserve. De plus, nous pourrions voir si au niveau des potentiels évoqués les modifications observées en fonction des deux facteurs sont additionnelles. Les participants ayant un niveau d'éducation élevé qui suivent l'entraînement en attention divisée variable auront-ils des modifications d'amplitude sur les deux composantes mises en évidence ici : la P200 et la N200 ; ceci serait-il observé pour chacune des conditions ? De même au niveau comportemental, est-ce que ce groupe montrerait une amélioration plus importante que tous les autres groupes dans chacun des processus attentionnels étudiés ? Une telle étude nous permettrait de voir si une plasticité cérébrale établie précocement (éducation) module une plasticité intervenant beaucoup plus tardivement et ponctuellement (entraînement).

En résumé, cette thèse vient appuyer l'effet positif d'un haut niveau d'éducation sur le vieillissement normal. De même, les programmes d'entraînements permettent une augmentation des capacités, surtout si les exercices à réaliser lors des séances sont complexes. Ces résultats confirment l'idée générale qu'un environnement stimulant permet d'acquérir de meilleures capacités cognitives. Cet environnement enrichi a un impact qu'il soit présent dès le jeune âge, grâce au système scolaire notamment, ou plus tardivement, avec l'aide d'exercices ou de jeux informatisés.



## **Bibliographie**

- Acevedo, A., & Loewenstein, D. A. (2007). Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20(4), 239-249.
- Adrover-Roig, D., & Barceló, F. (2010). Individual differences in aging and cognitive control modulate the neural indexes of context updating and maintenance during task switching. *Cortex*, 46(4), 434-450.
- Andel, R., Vigen, C., Mack, W. J., Clark, L. J., & Gatz, M. (2006). The effect of education and occupational complexity on rate of cognitive decline in Alzheimer's patients. *Journal of International Neuropsychol Society*, 12(1), 147-152.
- Anderer, P., Semlitsch, H. V., & Saletu, B. (1996). Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 99(5), 458-472.
- Anderson, N. D., Craik, F. I., & Naveh-Benjamin, M. (1998). The attentional demands of encoding and retrieval in younger and older adults: 1. Evidence from divided attention costs. *Psychology and Aging*, 13(3), 405-423.
- Anderson, N. D., Iidaka, T., Cabeza, R., Kapur, S., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. (2000). The effects of divided attention on encoding- and retrieval-related brain activity: A PET study of younger and older adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(5), 775-792.
- Anstey, K., & Christensen, H. (2000). Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review. *Gerontology*, 46(3), 163-177.

- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gomez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15(6), 495-513.
- Baddeley, A. D. (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. D. (1996). Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49(A), 5-28.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417-423.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). *Working memory*. (Bower, G ed.). New York: Academic Press.
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., et al. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 288(18), 2271-2281.
- Ball, K., Edwards, J. D., & Ross, L. A. (2007). The impact of speed of processing training on cognitive and everyday functions. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 62 Spec No 1, 19-31.
- Bekci, B., & Karakas, S. (2009). [Perceptual conflict and response competition: event-related potentials of the stroop effect]. *Turkish Journal of Psychiatry*, 20(2), 127-137.
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2005). Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 22(2), 221-231.
- Belleville, S., Gilbert, B., Fontaine, F., Gagnon, L., Menard, E., & Gauthier, S. (2006). Improvement of episodic memory in persons with mild cognitive impairment and healthy

older adults: evidence from a cognitive intervention program. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22(5-6), 486-499.

Bennett, D. A., Schneider, J. A., Wilson, R. S., Bienias, J. L., & Arnold, S. E. (2005). Education modifies the association of amyloid but not tangles with cognitive function. *Neurology*, 65(6), 953-955.

Bennys, K., Portet, F., Touchon, J., & Rondouin, G. (2007). Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponents in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 24(5), 405-412.

Bherer, L., Belleville, S., & Peretz, I. (2001). Education, Age, and the Brown-Peterson Technique. *Developmental Neuropsychology*, 19(3), 237-251.

Bherer, L., Kramer, A., Peterson, M., Colcombe, S., Erickson, K., & Bécic, E. (2006). Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: Application to attentional control. *Acta Psychologica*, 123(3), 261-278.

Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Bécic, E. (2005). Training effects on dual-task performance: are there age-related differences in plasticity of attentional control? *Psychology and Aging*, 20(4), 695-709.

Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Bécic, E. (2008). Transfer effects in task-set cost and dual-task cost after dual-task training in older and younger adults: further evidence for cognitive plasticity in attentional control in late adulthood. *Experimental Aging Research*, 34(3), 188-219.

- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, 402(6758), 179-181.
- Bruandet, A., Richard, F., Bombois, S., Maurage, C. A., Masse, I., Amouyel, P., et al. (2008). Cognitive Decline and Survival in Alzheimer's Disease according to Education Level. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(1), 74-80.
- Bruyer, R., Van der Molen, M. W., Rectem, D., & Galvez, C. (1995). Effects of age and education on the Stroop interference. *Archives de Psychologie*, 63, 257-267.
- Burke, S. N., & Barnes, C. A. (2006). Neural plasticity in the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(1), 30-40.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, 4(6), 215-222.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100.
- Cabeza, R., Anderson, N., Locantore, J., & McIntosh, A. (2002). Aging Gracefully: Compensatory Brain Activity in High-Performing Older Adults. *NeuroImage*, 17(3), 1394-1402.
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Buddle, 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(4), 364-375.
- Cagney, K. A., & Lauderdale, D. S. (2002). Education, wealth, and cognitive function in later life. *Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(2), P163-172.

- Calderon, J., Perry, R. J., Erzinclioglu, S. W., Berrios, G. E., Dening, T. R., & Hodges, J. R. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 70*(2), 157-164.
- Carlson, M. C., Erickson, K. I., Kramer, A. F., Voss, M. W., Bolea, N., Mielke, M., et al. (2009). Evidence for neurocognitive plasticity in at-risk older adults: the experience corps program. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 64*(12), 1275-1282.
- Carretié, L., Hinojosa, J. A., Martin-Loeches, M., Mercado, F., & Tapia, M. (2004). Automatic attention to emotional stimuli: Neural correlates. *Human Brain Mapping, 22*(4), 290-299.
- Ceponiene, R., Alku, P., Westerfield, M., Torki, M., & Townsend, J. (2005). ERPs differentiate syllable and nonphonetic sound processing in children and adults. *Psychophysiology, 42*(4), 391-406.
- Christensen, H., Anstey, K. J., Parslow, R. A., Maller, J., Mackinnon, A., & Sachdev, P. (2007). The brain reserve hypothesis, brain atrophy and aging. *Gerontology, 53*(2), 82-95.
- Christensen, H., Batterham, P. J., Mackinnon, A., anstey, K., Wen, W., & Sachdev, P. (2009). Education, atrophy, and cognitive change in an epidemiological sample in early old age. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *American Journal of Geriatric Psychiatry, 17*(3), 218-226.
- Christensen, H., Korten, A. E., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Jacomb, P. A., Rodgers, B., et al. (1997). Education and decline in cognitive performance: compensatory but not protective. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 12*(3), 323-330.

- Clare Kelly, A. M., Hester, R., Foxe, J. J., Shpaner, M., & Garavan, H. (2006). Flexible cognitive control: Effects of individual differences and brief practice on a complex cognitive task. *NeuroImage*, 31(2), 866-886.
- Cole, M. W., & Schneider, W. (2007). The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. *NeuroImage*, 37(1), 343-360.
- Collerton, D., Burn, D., McKeith, I., & O'Brien, J. (2003). Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 16(4), 229-237.
- Corbetta, M., Miezin, F. M., Dobmeyer, S., Shulman, G. L., & Petersen, S. E. (1991). Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *The Journal of Neuroscience*, 11(8), 2383-2402.
- Dahlin, E., Nyberg, L., Bäckman, L., & Neely, A. S. (2008). Plasticity of executive functioning in young and older adults: Immediate training gains, transfer, and long-term maintenance. *Psychology and Aging*, 23(4), 720-730.
- de Jaeger, C., & Cherin, P. (2009). Intérêt des potentiels évoqués cognitifs dans l'étude du vieillissement chez l'homme. *Médecine & Longévité*, 1(1), 44-55.
- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 819-825.
- Dufouil, C., Alperovitch, A., & Tzourio, C. (2003). Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neurology*, 60(5), 831-836.

- Edwards, J. D., Wadley, V. G., Myers, R. S., Roenker, D. L., Cissell, G. M., & Ball, K. K. (2002). Transfer of a speed of processing intervention to near and far cognitive functions. *Gerontology, 48*(5), 329-340.
- Eldar, S., & Bar-Haim, Y. (2009). Neural plasticity in response to attention training in anxiety. *Psychological Medicine, 40*(04), 667.
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, O., Larsen, V. A., et al. (2010). Effects of Memory Training on Cortical Thickness in the Elderly. *NeuroImage, 52*(4), 1667-1676.
- Eppinger, B., Kray, J., Mecklinger, A., & John, O. (2007). Age differences in task switching and response monitoring: evidence from ERPs. *Biological Psychology, 75*(1), 52-67.
- Erickson, K., Colcombe, S., Wadhwa, R., Bherer, L., Peterson, M., Scalf, P., et al. (2007). Training-induced plasticity in older adults: effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiology of Aging, 28*(2), 272-283.
- Erickson, K., Ringoho, M., Colcombe, S., & Kramer, A. (2005). A structural equation modeling analysis of attentional control: an event-related fMRI study. *Cognitive Brain Research, 22*(3), 349-357.
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Wadhwa, R., Bherer, L., Peterson, M. S., Scalf, P. E., et al. (2007). Training-induced plasticity in older adults: Effects of training on hemispheric asymmetry. *Neurobiology of Aging, 28*(2), 272-283.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychol (Amst), 101*(2-3), 267-291.
- Fernandes, M., Pacurar, A., Moscovitch, M., & Grady, C. (2006). Neural correlates of auditory recognition under full and divided attention in younger and older adults. *Neuropsychologia, 44*(12), 2452-2464.



- Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*, 45(1), 152-170.
- Fritsch, T., McClendon, M. J., Smyth, K. A., Lerner, A. J., Friedland, R. P., & Larsen, J. D. (2007). Cognitive functioning in healthy aging: the role of reserve and lifestyle factors early in life. *Gerontologist*, 47(3), 307-322.
- Fritsch, T., McClendon, M. J., Smyth, K. A., & Ogrocki, P. K. (2002). Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia. *International Psychogeriatrics*, 14(4), 347-363.
- Gagnon, L., Belleville, S., Gilbert, B., & Fontaine, F. (2006). Training of attentional control in older persons with mild cognitive impairment. Paper presented at the The Cognitive Aging Conference.
- Galluzzi, S., Lanni, C., Pantoni, L., Filippi, M., & Frisoni, G. B. (2008). White matter lesions in the elderly: pathophysiological hypothesis on the effect on brain plasticity and reserve. [Review]. *Journal of the Neurological Sciences*, 273(1-2), 3-9. Epub 2008 Jul 2031.
- Georgioukaristianis, N., Tang, J., Mehmedbegovic, F., Farrow, M., Bradshaw, J., & Sheppard, D. (2006). Age-related differences in cognitive function using a global local hierarchical paradigm. *Brain Research*, 1124(1), 86-95.
- Gordon, B. A., Rykhlevskaia, E., Brumback, C. R., Lee, Y., Elavsky, S., Konopack, J. F., et al. (2008). Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level, and education. *Psychophysiology*, 45(5), 825-838.
- Grégoire, J., & Van der Linden, M. (1997). Effect of age on forward and backward digit spans. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 4(2), 140-149.

- Hahn, B., Wolkenberg, F., Ross, T., Myers, C., Heishman, S., Stein, D., et al. (2008). Divided versus selective attention: Evidence for common processing mechanisms. *Brain Research*, 1215, 137-146.
- Hartley, A. A., & Maquestiaux, F. (2007). Success and failure at dual-task coordination by younger and older adults. *Psychology and Aging*, 22(2), 215-222.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior : a Neuropsychological Theory*. New York: Wiley.
- Holtzer, R., Stern, Y., & Rakitin, B. C. (2005). Predicting Age-Related Dual-Task Effects With Individual Differences on Neuropsychological Tests. *Neuropsychology*, 19(1), 18-27.
- Jäncke, L. (2009). The plastic human brain. *Restorative neurology and neuroscience*, 27, 521-538.
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., et al. (2009). Executive functions in frontotemporal dementia and Lewy body dementia. *Neuropsychology*, 23(6), 765-777.
- Johnson, J. A., & Zatorre, R. J. (2006). Neural substrates for dividing and focusing attention between simultaneous auditory and visual events. *NeuroImage*, 31(4), 1673-1681.
- Jonkman, L. M., Sniedt, F. L. F., & Kemner, C. (2007). Source localization of the Nogo-N2: A developmental study. *Clinical Neurophysiology*, 118(5), 1069-1077.
- Kaplan, R., Cohen, R., Moscufo, N., Guttman, C., Chasman, J., Buttaro, M., et al. (2009). Demographic and biological influences on cognitive reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(7), 868-876.
- Koch, K., Wagner, G., Vonconsbruch, K., Nenadic, I., Schultz, C., Ehle, C., et al. (2006). Temporal changes in neural activation during practice of information retrieval from short-term memory: An fMRI study. *Brain Research*, 1107(1), 140-150.

- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 59(9), M940-957.
- Kramer, A. F., Hahn, S., & Gopher, D. (1999). Task coordination and aging: explorations of executive control processes in the task switching paradigm. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Acta Psychol (Amst)*. 101(2-3), 339-378.
- Kramer, A. F., Larish, J. F., & Strayer, D. L. (1995). Training for attentional control in dual task settings: a comparison of young and old adults. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 1(1), 50-76.
- LaBerge, D. (1998). L'attention comme intensification de l'activité corticale. *Revue de neuropsychologie*, 8(1), 53-81.
- Li, S.-C., Schmiedek, F., Huxhold, O., Röcke, C., Smith, J., & Lindenberger, U. (2008). Working memory plasticity in old age: Practice gain, transfer, and maintenance. *Psychology and Aging*, 23(4), 731-742.
- Li, Z., Moore, A. B., Tyner, C., & Hu, X. (2009). Asymmetric connectivity reduction and its relationship to "HAROLD" in aging brain. *Brain Research*, 1295, 149-158.
- Liao, Y.-C., Liu, R.-S., Teng, E. L., Lee, Y.-C., Wang, P.-N., Lin, K.-N., et al. (2005). Cognitive Reserve: A SPECT Study of 132 Alzheimer's Disease Patients with an Education Range of 0-19 Years. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 20(1), 8-14.
- Loose, R., Kaufmann, C., Auer, D., & Lange, K. W. (2003). Human prefrontal and sensory cortical activity during divided attention tasks. *Human Brain Mapping*, 18(4), 249-259.
- Lupien, S., & Lecours, A. R. (1993). Toutes chose n'étant pas égales par ailleurs: réflexion sur l'accroissement des différences interindividuelles avec l'âge. *Revue de Neuropsychologie*, 3, 3-35.

- Mager, R., Bullinger, A. H., Brand, S., Schmidlin, M., Scharli, H., Muller-Spahn, F., et al. (2007). Age-related changes in cognitive conflict processing: an event-related potential study. *Neurobiology of Aging*, 28(12), 1925-1935.
- McCandliss, B. D., Posner, M. I., & Givon, T. (1997). Brain plasticity in learning visual words. *Cognitive Psychology*, 33, 88-110.
- McDowd, J. M. (1986). The effects of age and extended practice on divided attention performance. *Journal of gerontology*, 41(6), 764-769.
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., et al. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65(12), 1863-1872.
- Mejia, S., Pineda, D., Alvarez, L. M., & Ardila, A. (1998). Individual differences in memory and executive function abilities during normal aging. *International Journal of Neuroscience*, 95(3-4), 271-284.
- Melara, R. D., Rao, A., & Tong, Y. (2002). The duality of selection: excitatory and inhibitory processes in auditory selective attention. *Journal of experimental psychology, Human perception and performance*, 28(2), 279-306.
- Milham, M. P., Banich, M. T., Claus, E. D., & Cohen, N. J. (2003). Practice-related effects demonstrate complementary roles of anterior cingulate and prefrontal cortices in attentional control. *NeuroImage*, 18(2), 483-493.
- Milham, M. P., Erickson, K. I., Banich, M. T., Kramer, A. F., Webb, A., Wszalek, T., et al. (2002). Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. *Brain and Cognition*, 49(3), 277-296.

- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "Frontal Lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
- Mozolic, J. L., Long, A. B., Morgan, A. R., Rawley-Payne, M., & Laurienti, P. J. (2009). A cognitive training intervention improves modality-specific attention in a randomized controlled trial of healthy older adults. *Neurobiology of Aging*, in press.
- Mueller, V., Brehmer, Y., von Oertzen, T., Li, S.-C., & Lindenberger, U. (2008). Electrophysiological correlates of selective attention: A lifespan comparison. *BMC Neuroscience*, 9(1), 18.
- Muller-Gass, A., Stelmack, R., & Campbell, K. (2006). The effect of visual task difficulty and attentional direction on the detection of acoustic change as indexed by the Mismatch Negativity. *Brain Research*, 1078(1), 112-130.
- Nebel, K., Wiese, H., Stude, P., Degreiff, A., Diener, H., & Keidel, M. (2005). On the neural basis of focused and divided attention. *Cognitive Brain Research*, 25(3), 760-776.
- Nebes, R., Meltzer, C., Whyte, E., Scanlon, J., Halligan, E., Saxton, J., et al. (2006). The Relation of White Matter Hyperintensities to Cognitive Performance in the Normal Old: Education Matters. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 13(3-4), 326-340.
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2009). The neurobiology of brain and cognitive reserve: Mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Progress in Neurobiology*, 89(4), 369-382.
- Norman, D., & Shallice, T. (1986). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In S. R. Davidson, G., and Shapiro, D. (Ed.), *Consciousness and Self Regulation: Advances in Research and Theory* (Vol. 4, pp. 1-18). New York, NY.

- Omoto, S., Kuroiwa, Y., Li, M., Doi, H., Shimamura, M., Koyano, S., et al. (2001). Modulation of event-related potentials in normal human subjects by visual divided attention to spatial and color factors. *Neuroscience Letters*, 311(3), 198-202.
- Omoto, S., Kuroiwa, Y., Otsuka, S., Baba, Y., Wang, C., Li, M., et al. (2010). P1 and P2 components of human visual evoked potentials are modulated by depth perception of 3-dimensional images. *Clinical Neurophysiology*, 121(3), 386-391.
- Owen, A. M., Hampshire, A., Grahn, J. A., Stenton, R., Dajani, S., Burns, A. S., et al. (2010). Putting brain training to the test. *Nature*, 465(7299), 775-778.
- Papp, K., Walsh, S., & Snyder, P. (2009). Immediate and delayed effects of cognitive interventions in healthy elderly: A review of current literature and future directions. *Alzheimer's and Dementia*, 5(1), 50-60.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1991). Les mécanismes de l'attention et l'expérience consciente. *Revue de Neuropsychologie*, 2, 85-115.
- Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1992). Attention and conscious experience. In A. D. M. M. D. Rugg (Ed.), *The neuropsychology of consciousness* (pp. 91-112). London: Academic.
- Prakash, R., Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Kim, J. S., Voss, M. W., & Kramer, A. F. (2009). Age-related differences in the involvement of the prefrontal cortex in attentional control. *Brain and Cognition*, 71(3), 328-335.
- 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(Pt 9), 1964-1983.

- Ramachandran, V. S. (2005). Plasticity and functional recovery in neurology. *Clinical Medicine*, 5(4), 368-373.
- Reuter-lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 245-251.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Mikels, J. (2006). The aging brain: implications of enduring plasticity for behavioral and cultural change. In P. Baltes, P. A. Reuter-Lorenz & F. Roesler (Eds.), *Lifespan Development and the brain: The perspective of biocultural co-constructivism* (Vol. 1). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L., & Miller, A. C. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one, especially as you age. *Psychological Science*, 10(6), 494-500.
- Riddle, D. R., Sonntag, W. E., & Lichtenwalner, R. J. (2003). Microvascular plasticity in aging. *Ageing Research Reviews*, 2(2), 149-168.
- Roe, C. M., Xiong, C., Miller, J. P., & Morris, J. C. (2007). Education and Alzheimer disease without dementia: support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*, 68(3), 223-228.
- Rosselli, M., Tappen, R., Williams, C., & Salvatierra, J. (2006). The relation of education and gender on the attention items of the Mini-Mental State Examination in Spanish speaking Hispanic elders. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(7), 677-686.
- Roux, F., & Ceccaldi, M. (2001). Does Aging Affect the Allocation of Visual Attention in Global and Local Information Processing? *Brain and Cognition*, 46(3), 383-396.
- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K., & Polk, M. J. (2004). Declining executive control in normal aging predicts change in functional status: the Freedom House Study. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(3), 346-352.

- Royall, D. R., Palmer, R., Chiodo, L. K., & Polk, M. J. (2005). Executive control mediates memory's association with change in instrumental activities of daily living: the Freedom House Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(1), 11-17.
- Rubia, K., Smith, A. B., Woolley, J., Nosarti, C., Heyman, I., Taylor, E., et al. (2006). Progressive increase of frontostriatal brain activation from childhood to adulthood during event-related tasks of cognitive control. *Human Brain Mapping*, 27(12), 973-993.
- Rueda, M. R., Rothbart, M. K., McCandliss, B. D., Saccomanno, L., & Posner, M. I. (2005). Training, maturation, and genetic influences on the development of executive attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(41), 14931-14936.
- Salthouse, T. A., Rogan, J. D., & Prill, K. A. (1984). Division of attention: age differences on a visually presented memory task. *Memory & Cognition*, 12(6), 613-620.
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 625-633.
- Schapkin, S. A., Falkenstein, M., Marks, A., & Griefahn, B. (2007). Practice-related effects in a Go-Nogo task. *Perceptual and Motor Skills*, 105(3 Pt 2), 1275-1288.
- Seo, S. W., Im, K., Lee, J. M., Kim, S. T., Ahn, H. J., Go, S. M., et al. (2009). Effects of demographic factors on cortical thickness in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, in press.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 298(1089), 199-209.
- Shen, I. H., Shieh, K. K., & Ko, Y. H. (2006). Event-related potential as a measure of effects of report order and training on identification of multidimensional stimuli. *Perceptual and Motor Skills*, 102(1), 197-213.



- Singhal, A., & Fowler, B. (2004). The differential effects of Sternberg short- and long-term memory scanning on the late Nd and P300 in a dual-task paradigm. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 21(1), 124-132.
- Skinner, E. I., Fernandes, M. A., & Grady, C. L. (2009). Memory Networks Supporting Retrieval Effort and Retrieval Success Under Conditions of Full and Divided Attention. *Experimental Psychology (formerly "Zeitschrift für Experimentelle Psychologie")*, 56(6), 386-396.
- Smith, G. E., Housen, P., Yaffe, K., Ruff, R., Kennison, R. F., Mahncke, H. W., et al. (2009). A Cognitive Training Program Based on Principles of Brain Plasticity: Results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 57(4), 594-603.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., et al. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1114-1124.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychology Society: JINS*, 8(3), 448-460.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(2), 112-117.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., et al. (2005). Brain Networks Associated with Cognitive Reserve in Healthy Young and Old Adults. *Cerebral Cortex*, 15(4), 394-402.

- Stiles, J. (2000). Neural plasticity and cognitive development. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S., Review]. *Developmental Neuropsychology*, 18(2), 237-272.
- Szameitat, A. J., Lepsien, J., von Cramon, D. Y., Sterr, A., & Schubert, T. (2005). Task-order coordination in dual-task performance and the lateral prefrontal cortex: an event-related fMRI study. *Psychological Research*, 70(6), 541-552.
- Takeuchi, H., Sekiguchi, A., Taki, Y., Yokoyama, S., Yomogida, Y., Komuro, N., et al. (2010). Training of working memory impacts structural connectivity. *The Journal of Neuroscience*, 30(9), 3297-3303.
- Teipel, S. J., Meindl, T., Wagner, M., Kohl, T., Burger, K., Reiser, M. F., et al. (2009). White matter microstructure in relation to education in aging and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 17(3), 571-583.
- Thomsen, T., Specht, K., Hammar, A., Nytingnes, J., Ersland, L., & Hugdahl, K. (2004). Brain localization of attentional control in different age groups by combining functional and structural MRI. *NeuroImage*, 22(2), 912-919.
- Tremblay, K. L., & Kraus, N. (2002). Auditory training induces asymmetrical changes in cortical neural activity. *Journal of Speech, Language and Hearing research*, 45(3), 564-572.
- van Boxtel, G. J., van der Molen, M. W., Jennings, J. R., & Brunia, C. H. (2001). A psychophysiological analysis of inhibitory motor control in the stop-signal paradigm. *Biological Psychology*, 58(3), 229-262.
- Van der Linden, M., & Hupet, M. (1994). *Le vieillissement cognitif*. Paris: P.U.F.
- Van Gaal, S., Lamme, V. A., Fahrenfort, J. J., & Ridderinkhof, K. R. (2010). Dissociable Brain Mechanisms Underlying the Conscious and Unconscious Control of Behavior. *Journal of Cognitive Neuroscience*.

- Van Gerven, P. W., Meijer, W. A., & Jolles, J. (2007). Education does not protect against age-related decline of switching focal attention in working memory. *Brain and Cognition*, 64(2), 158-163.
- van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiology and Behavior*, 77(4-5), 477-482.
- Vance, D. E., Roberson, A. J., McGuinness, T. M., & Fazeli, P. L. (2010). How Neuroplasticity and Cognitive Reserve Protect Cognitive Functioning. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*, 23, 1-8.
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 849-857.
- Verhaeghen, P., Marcoen, A., & Goossens, L. (1992). Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a meta-analytic study. *Psychology and Aging*, 7(2), 242-251.
- Verhaeghen, P., Steitz, D., Sliwinski, M., & Cerella, J. (2003). Aging and dual-task performance: a meta-analysis. *Psychology and Aging*, 18(3), 443-460.
- Verhaeghen, P., Steitz, D. W., Sliwinski, M. J., & Cerella, J. (2003). Aging and dual-task performance: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 18(3), 443-460.
- Vidovich, M. R., Lautenschlager, N. T., Flicker, L., Clare, L., & Almeida, O. P. (2009). The PACE study: a randomised clinical trial of cognitive activity (CA) for older adults with mild cognitive impairment (MCI). *Trials*, 10, 114.
- Villeneuve, S., & Belleville, S. (2010). [Cognitive reserve and neuronal changes associated with aging]. *Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 8(2), 133-140.

- Voelcker-Rehage, C., Stronge, A., & Alberts, J. (2006). Age-related Differences in Working Memory and Force Control under Dual-task Conditions. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 13(3-4), 366-384.
- Vogel, E. K., & Luck, S. J. (2000). The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*, 37(2), 190-203.
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255-274.
- Walker, M. P., Ayre, G. A., Cummings, J. L., Wesnes, K., McKeith, I. G., O'Brien, J. T., et al. (2000). Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *Neurology*, 54(8), 1616-1625.
- Wang, Y., Song, Y., Qu, Z., & Ding, Y. (2010). Task difficulty modulates electrophysiological correlates of perceptual learning. *International Journal of Psychophysiology*, 75(3), 234-240.
- Watter, S., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (2001). The n-back as a dual-task: P300 morphology under divided attention. *Psychophysiology*, 38(6), 998-1003.
- Weissman, D. H., Woldorff, M. G., Hazlett, C. J., & Mangun, G. R. (2002). Effects of practice on executive control investigated with fMRI. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 15(1), 47-60.
- West, R. (2004). The effects of aging on controlled attention and conflict processing in the Stroop task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(1), 103-113.
- West, R., & Moore, K. (2005). Adjustments of cognitive control in younger and older adults. *Cortex*, 41(4), 570-581.
- Whalley, L., Deary, I., Appleton, C., & Starr, J. (2004). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*, 3(4), 369-382.

- Whiting, W. L. (2003). Adult Age Differences in Divided Attention: Effects of Elaboration During Memory Encoding. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 10(2), 141-157.
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Koepke, K. M., et al. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*, 296(23), 2805-2814.
- Yesavage, J. A., & Rose, T. L. (1983). Concentration and mnemonic training in elderly subjects with memory complaints: a study of combined therapy and order effects. *Psychiatry Research*, 9(2), 157-167.
- Zelinski, E. M. (2009). Far transfer in cognitive training of older adults. *Restorative neurology and neuroscience*, 27(5), 455-471.

# **ANNEXES**

## **Annexe n° 1**

# **False Recognition in Lewy-Body Disease and Fronto- Temporal Dementia**

de Boysson, C., Belleville, S., Phillips, N. A., Johns, E. K., Goupil, D., Souchay,  
C., Bouchard, R. & Chertkow, H.

### Abstract

The primary goal of this study was to evaluate the false recognition phenomenon in persons with fronto temporal dementia (FTD) and in persons with Lewy body disease (LBD). Patients with LBD ( $n=10$ ) or FTD ( $n=15$ ) and their matching controls ( $n=30$ ) went through the Deese-Roediger-McDermott (DRM) paradigm to induce false recognition. Patients were first presented with items semantically related to a non-presented critical target. The critical target was later included in a word list shown to patients to assess level of recognition. Both groups of patients showed a reduced level of false recognition of the critical target when controlling for their overall level of false alarms. This reduction was greater in persons with LBD than those with FTD. Correlational analyses between performance on neuropsychological tests and the DRM variables indicated that the reduced DRM effect was associated with semantic memory deficits in patients with FTD and with executive deficits in those with LBD. This supports current models suggesting that those cognitive components contribute to the false recognition effect.

**Keywords:** Fronto-temporal dementia, Lewy-body disease, false recognition, DRM, memory



### **Acknowledgements**

This research was supported by the Fond de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), and the Quebec Research Network on Aging (Cognition axis) in order to create a patient registry for memory impairment. We would like to acknowledge the contribution of the teams from the Lady Davis Institute for Medical Research, the Centre de Recherche de l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal and the Concordia University all of which contributed to the coordination of this project.

## Introduction

The reconstructive nature of memory is now a well-recognized phenomenon. Not only do people forget events, but they also reconstruct and create new ones on the basis of their fragmented memories. This inherent characteristic of typical memory is known as false memory (Anderson, 1981; Krantz et al., 1971). There is ample evidence that the phenomenon of false memory is robust in healthy young adults who show a high level of false recognition in paradigms that promote memory reconstruction. The effect is modified by Alzheimer's disease (Budson et al., 2002), with patients showing a reduced level of false recognition compared to healthy controls. However, nothing is known about the false recognition effect in age-related dementia other than Alzheimer's disease. The goal of this study was to fill this gap by studying false memory in patients with fronto-temporal dementia and Lewy-body dementia while attempting to elucidate whether other cognitive processes contribute to possible false memory modifications in these two dementias. False memory can be studied through different paradigms. Here, we will focus on the Deese-Roediger-McDermott (DRM) false recognition paradigm in which false recognitions are induced (Roediger III, & McDermott, 1995). In this paper, current models of false memory will first be explored along with their empirical support, in an attempt to predict the nature and source of false memories in dementia. We will then present a brief overview of the empirical work that has carried out in Alzheimer's disease, and a brief description of dementia of Lewy-body disease and fronto-temporal dementia.

*Theories for the level of false recognition*

The DRM (Deese-Roediger-McDermott) paradigm involves the presentation of lists of words that are all related to a non-presented lure (e.g. presented words: *hot, wet, ice, winter...*; non-presented lure: *cold*). When participants are later tested for their recognition of the lure, they show a high level of false recognition. Different theories have been proposed to account for this robust phenomenon and each imply that different cognitive components contribute to the phenomenon. The fuzzy-trace theory (Reyna, & Brainerd, 1992, 1995; Brainerd, & Reyna, 1998) suggests that presenting a list of semantically related words induces the memorization of specific characteristics of each word (representing the item-specific information) but also of their common characteristics (assumed to be general gist of the information or the general idea conveyed by the list). As the critical lure represents the general idea of the list, it seems familiar to the participants and is thus falsely recognized. Empirically, the effect is partly due to the fact that the paradigm involves numerous word lists, which reduces veridical memory of each item. In this view, the false memory effect is dependent on a competition between episodic memory and semantic memory. In contrast, some have proposed that episodic memory is necessary for participants to encode and memorize the general meaning of the list of related words (Hudon et al, 2006; Verfaellie, Schacter, & Cook, 2002). This view is consistent with findings that memory impaired patients exhibit both reduced veridical memory and false memory when correcting for level of false alarms (in AD, Hudon et al, 2006; in amnesic patients, Verfaelli et al., 2002). The activation/monitoring theory (McDermott, & Watson, 2001; Roediger III, & McDermott, 2000) suggests that the false memory effect reflects an automatic process based on the fact that all words of the list are part of the same semantic network (Collins, & Loftus, 1975). Since a similar network is activated by each word in the list, the critical lure is also activated and becomes over-activated when the list continues to be presented. In this view, the false-recognition effect would depend on the spread of activation within the semantic network. Finally, there is some empirical

evidence suggesting that executive functions may contribute to the reduction of the false recognition effect (Budson et al., 2002; Butler, McDaniel, Dornburg, Price, & Roediger III, 2004). In a study by Budson et al. (2002), it was shown that across repetitive trials, patients with frontal lobe lesions showed an increase of their false recognition performances whereas controls were able to reduce them. Thus, these results suggest that the increasing level of false recognition across trials was due to an impairment of frontal lobe functions.

To summarize, current accounts of the false-recognition (FR) effect suggest that the phenomenon depends on a balance between episodic memory (true recognition) and semantic memory, and that executive functions may contribute to the FR effect by monitoring the balance between these memory processes. Age-related neurodegenerative disorders impair the aforementioned cognitive processes and this should result in a predictable impact on the nature and the extent of false memory effect as discussed below.

#### *Alzheimer's Disease.*

The majority of research on false recognition and dementia has been done on individuals suffering from Alzheimer's Disease (AD). Given that patients with dementia are prone to false alarms (by recognizing un-presented unrelated distractors), the most recent studies of these populations have used corrected scores to control for the patients' tendency to produce false alarms. This is critical because the presence of a positive response bias will artificially increase the level of recognition, both true and false. When controlling for false alarms, Hudon et al. (2006) reported a reduced false recognition effect in patients with AD compared to the control subjects, which was interpreted as resulting from an impaired ability to memorize the general gist of a word list. On the other hand, Watson, Balota and Sergent-Marshall (2001), who did not

control for the level of false alarms, reported comparable levels of false recognition for non-studied critical lures in AD relative to healthy aging. Budson et al. (2002) later reported data that could reconcile those two different findings. They reported that the level of false recognition after a single list exposure was lower in AD patients than in controls, but that across repeated trials, veridical recognition increased and false recognition decreased in controls while false recognition increased in AD patients to the same degree as veridical recognition. The authors suggested that episodic memory serves to reduce the false recognition effect in healthy controls. Due to their impaired memory, this would not be the case in AD patients who would rely on semantic meaning, which would be reinforced across repeated trials.

Overall, there is evidence that false recognition is reduced in AD. Studies have suggested that this could arise from the patients' inability to extract and/or memorize the essence of the presented list. Even though executive deficits are present in dementia (Collette, Delrue, Van der Linden, & Salmon, 2001; Lambon, Patterson, Graham, Dawson, & Hodges, 2003), their contribution to the reduced false recognition effect in AD is unclear as it was not directly measured.

#### *Lewy-body Disease and fronto-temporal Dementia*

Lewy-body disease (LBD) (McKeith et al. 2004 for a review; Dieudonné, Marquis, Ergis, & Verny, 2006) is associated with an abnormal aggregates of Lewy bodies in the limbic system and neocortical regions. Patients affected by LBD are known to have parkinsonian motor disturbances and visual hallucinations with deficits on attention-based tests, and in their visual-spatial ability (McKeith, 2005; Walker, 2000; Collerton, Burn, McKeith, & O'Brien, 2003). In addition, in the early stages of the disease, patients with LBD show significant impairment in

executive functions tests (Calderon et al. 2001). In a comparison study, Downes et al. (1998-1999) studied patients with LBD and Parkinson's disease (PD) presenting with similar level of dementia. They observed that in seven out of eight tasks, LBD patients were significantly more impaired than PD patients, which indicates an important frontal dysfunction. Metzler-Baddeley (2007) did a review on LBD compared to AD and PD patients. Her review shows that LBD patients are generally more impaired than AD patients on visual-perception and construction tasks. LBD patients also present deficits in attention and executive functions that appear more severe and more pervasive than in AD. Impairment in memory is equivalent or more severe in LBD than in AD though interpretation is complicated by the potential contribution of executive and attention deficit to performance in attention-demanding memory tasks.

Fronto-temporal dementia (FTD) describes a group of patients presenting with atrophy of the frontal and temporal lobes associated with the presence of Pick bodies (Neary, & Snowden, 1996). At the beginning of the disease, FTD patients show a predominance of either temporal or frontal deficits, which has led to a distinction between the temporal and the frontal variant of the disease. While FTD patients typically suffer from atrophies of both the frontal and temporal lobes (Neary, & Snowden, 1996), they would be classified as suffering from the frontal or temporal variant depending on which one prevails. Thus, the pathology often extends beyond the frontal and temporal lobes and additional symptoms may be found (Graff-Radford, & Woodruff, 2007). In the research cohort we studied, most FTD patients were classified as suffering the frontal variant based on initial clinical symptoms. In this variant, patients suffer from executive dysfunction (Johns et al., in press) but they often show semantic deficits as well, particularly as the disease progresses (Kertesz, McMonagle, Blair, Davidson, & Munoz, 2005; Lezak, Howieson, & Loring, 2004). Thus, patients presenting a FTD have executive deficits and to a

lesser degree, semantic deficits. Despite the fact that patients with LBD and FTD suffer from executive and semantic deficit, no study has assessed the false recognition effect in these clinical populations.

### *Objectives*

One general objective of this study is to contribute to better understanding similarities and differences in the memory deficits that characterize different age-related neurodegenerative disorders. As the false recognition effect has been extensively studied in AD patients, the goal of this study was to examine the false recognition effect in persons with other types of dementia: Lewy-body Disease (LBD) and fronto-temporal dementia (FTD). This was done by relying on the classical semantic Deese-Roediger-McDermott (DRM) paradigm in which participants were asked to learn lists of items that were semantically related to a critical target that was not presented. To favour encoding and to control for the possibility of a floor effect in memory impaired patients, we provided participants with two study trials each composed of a study phase and a recognition phase. In addition, true recognition (TR), weakly-related false recognition (WR) and false recognition (FR) scores were corrected by using the overall level of false alarms to non-presented unrelated lures. This was done to control for a potential response bias and for the patient's propensity for false alarms. Because those patients are demented and thus suffer from a range of cognitive impairment, a second goal was to assess whether other cognitive deficits were associated and/or contributed to the false recognition effect. This is important because FR has been noted to depend on a number of cognitive systems including episodic memory, semantic memory and executive functions. The FR scores were therefore correlated

with neuropsychological measures of naming, verbal memory and executive functions. It was expected that in LBD the impaired level of FR would be positively correlated with the impairment on executive task, but that in FTD it would be correlated with their executive and/or naming deficit. To appraise the aforementioned relations, correct recognition (TR) of the presented items and false alarms (FA) to unrelated lures was also correlated with neuropsychological measures of those cognitive components.

## **Method**

### *Participants*

This study was part of a larger research program supported by the Fond de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) and the Québec Research Network on Aging (Cognition axis). The goal of which was to create a patient registry for memory impairment across the province of Québec. Patients from the registry were recruited from different memory clinics and academic clinical centres from the province of Québec, Canada. In order to be included in the registry, patients underwent a common assessment protocol of clinical, cognitive, and imaging measurements. This study used the data collected by the registry from patients who suffer from fronto-temporal dementia and Lewy-body disease. The data presented here include the results of 10 patients with Lewy-body disease and 15 with fronto-temporal dementia, 11 of which had frontal alterations (frontal variant or Progressive Non-Fluent Aphasia, PNFA). Participating physicians met each patient as part of their standard clinical assessment. During this first appointment, the physicians completed physical and mental status evaluations, which included the Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) for all



participants, and the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) (Nasreddine et al., 2005) for the control group. Patients were then met over two sessions for a more thorough neuropsychological assessment that included memory tests (Grober and Buchke - Grober, & Buschke, 1987), language (Boston Naming, Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983) and executive functions (Stroop Victoria - Spreen, & Strauss, 1998; Hayling - Bugess, & Shallice, 1997). Subjects with FTD met the Neary, Snowden and Mann (2005) diagnosis criteria and subjects with LBD met the McKeith et al., (2004) diagnosis criteria.

A group of healthy older adults was used as control participants. They were recruited using poster advertising and through visits to senior centres in the same communities as the patients. They were matched for age to each group of patients.

Exclusion criteria is as follows and was applied to all participants: other serious health problems, chronic psychiatric disorders as well as other classic excluding dysfunctions (cerebrovascular disease, head trauma, cerebral infection, metabolic dysfunction, thyroid dysfunction, B12/folic deficiency, epilepsy psychosis, schizophrenia, intoxication or alcohol abuse). The information on medical condition was obtained from the physical examinations, and in the case of the control participants, from a self-reported questionnaire. In addition to the general exclusion criteria, healthy older adults who fell below the MMSE cut-offs (adjusted for age and education) for dementia were also excluded.

Participants were Anglophone or Francophone, as French and English are both languages used in Quebec. They were tested in their primary language (proportion of primary language subjects in each group is shown in Table 1). Patients were tested in the referral clinic. Healthy

controls were tested either at Concordia University (Anglophone controls) or at the Institut universitaire de gériatrie de Montréal (Francophone controls).

Informed consent was obtained from all participants or from a member of their family. Ethical approval for this study was obtained by each participating clinic or institute.

### *DRM task*

Twelve study lists of 12 semantically related words were created for the study phase. All lists were taken from Roediger III and McDermott (1999) for the English version and from Belleville et al. (2003), and Hudon et al. (2006) for the French version. Each list was composed of words semantically related to a critical target. The list corresponding to each target was obtained by taking the first 12 semantic associates of the target listed in word association. The words of each list were presented in decreasing order of association, starting with the word most associated to the target.

For the recognition phase, a single list of 36 studied and 36 non-studied items was given to the participants. The 36 studied items were comprised of three words from each of the 12 lists that were presented; since the words of each list were classified according to their degree of semantic link to the critical target, we chose words in the same position on each of the list. For an example referring to the target word *cold*, the word in the first position would be *hot*, a word in the sixth position would be *wet* and a word in the eighth position would be *chilly*. The 36 non-studied items were of three types: 12 critical targets (e.g. *cold*), 12 weakly related words (e.g. *frost*) and 12 unrelated words (e.g. *suit*). The weakly related items of the semantic condition were

taken from each association list and were situated in position 13 of the presented list (even weaker link than the presented words). The unrelated words were unrelated to any of the critical targets. The 72 selected items were divided into two sets that were used for two recognition trials. Each set comprised 18 studied items, six critical targets, six weakly related non-studied items and six unrelated non-studied items.

To promote encoding, the paradigm consisted of two study trials with two different recognition sets. In Trial 1, participants were instructed to listen carefully to the 12 lists of words. They were told that their memory would be tested subsequently. The lists were recorded on a CD by a female voice and played to the participants. Words were read at a rate of about 1.5s per word. The presentation of the 12 lists was followed by a 30 second interference task during which participants were asked to count backwards starting from 100. Then, the recognition phase of Test 1 began with one recognition set. Participants were instructed to decide whether the words they heard had been studied or unstudied items. Recognition lists were recorded on a CD by the same female voice used for encoding. Responses were made verbally and were noted by the examiner. There was no time limit for responding to each word of the recognition phase. Trial 2 began immediately after the recognition phase of Trial 1. In this trial, participants were presented with the same 12 study lists, which were once again followed by the interference task. The participant's recognition was then tested using the second recognition set. This procedure was used to avoid testing two presentations of lures during the recognition phase, as well as to minimize study-test sources of confusion (Budson, et al., 2002). The order in which the two recognition sets were presented was counterbalanced across participants.

*Neuropsychological Measures of Semantic Memory, Episodic Memory and Executive Functions*

To assess the relationship between performance on the DRM paradigm and cognitive functions, patients were tested with neuropsychological tests reflecting semantic knowledge, executive functions and episodic memory.

The 15-item version of the Boston Naming Test (Kaplan, et al., 1983) has been associated with verbal ability tests and is often used in dementia assessment as a sensitive indicator of semantic integrity (Kaplan, et al., 1983; Goodglass, & Kaplan, 2001). In the short version of the Boston Naming Test, participants are asked to name aloud a subset of 15 line-drawings of common objects (fruits and vegetables or animals). The short version is part of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) battery which is used to assess Alzheimer patients (Lezak et al., 2004). The score is based on the number of items correctly named without cues. The test has been shown to be a valid and reliable measure of naming capacities in brain-damaged patients (Lezak, et al., 2004). Its French version has been validated by Thuillard Colombo and Assal (1992).

The Hayling test (Burgess, & Shallice, 1997 for the English version; Belleville et al, 2006 for the French version) reflects frontal lobe function, particularly the inhibition of potent semantic responses. Sentences with the last word missing (e.g. the prisoners escaped from the...) are read aloud to patients, who will then complete the sentence. They either provide the correct missing word (in the above example, *prison*), which is known as the automatic condition, or they provide an incorrect word, which is irrelevant to the context (in the above example, *chocolate*) which is known as the inhibition condition. In both conditions, time to respond is measured for each sentence with a stopwatch and the response time is registered. The inhibition condition is

the condition of interest for this study, in this condition, errors were scored according to their relation to the logical word that was asked to be inhibited. Thus, there are two types of errors: related errors (e.g. *prison* in the previous example) and somewhat related errors (e.g. *police* in the previous example). Related errors (type A errors) are weighted with three points and somewhat related errors (type B errors) with one point. Completely unrelated items are weighted with 0 points. An overall score is computed by adding all the scores obtained in the Inhibition condition. The time taken to complete the sentence is also taken into account in both conditions: automatic (part 1) and inhibition (part 2) completion.

The Stroop Victoria Task (Spreen, & Strauss, 1998) is a well-known test that gives a reliable assessment of executive functions. In the Stroop Victoria Test, participants are asked to name the colour of 24 items (four different colours) printed on glossy paper arranged in three different sets. In the first set, participants have to name the printed colour of the dots; in the second set they must name the printed colour of a given word on the page (e.g.: '*When*' printed in blue; answer = blue), and in the last set they are asked to name the printed colour of the name of a colour which is printed in a non-congruent color (e.g.: '*red*' printed in blue; answer = blue).

And finally, the Buschke Free and Cued Recall (Grober, & Buschke, 1987) was used to diagnose verbal episodic memory deficits. In this test participants memorize a set of 16 pictures with and without semantic retrieval cues. Pictures are visually presented four at a time on a sheet paper, and encoding is guided by the examiner who provides patients with semantic orientation cues (e.g., if the image to encode was a shoe, the examiner would ask the patient to indicate and name 'the piece of clothing'). This is followed by immediate cued-retrieval of the four images. When participants successfully encode and retrieve all 16 pictures, they are asked to count backwards for 20 seconds. They are then asked to recall all the presented pictures in any order

(free recall) and then with a given cue (cued recall) for missed items. The same procedure (interference task, free recall and cued recall) was repeated for three other trials. The variable used in this study was the sum of the final total score of the three trials. The dependent variable used here is the free recall of the fourth trials.

## Results

### *Demographic data and preliminary analyses*

Demographic data are presented in Table 1. A Chi-square analysis indicated that the groups were comparable in term of gender,  $\chi^2=4.316$ ,  $p=0.116$ , and language,  $\chi^2=1.340$ ,  $p=0.512$ , distribution. A one-way ANOVA indicated a general main effect of Age,  $F(2,54)=3.326$ ,  $p=0.044$ ), and a main effect of Education,  $F(2,54)=6.590$ ,  $p=0.003$ ). Bonferonni post-hoc mean comparisons indicated that persons with LBD were less educated than healthy controls. However, when comparing groups on Age, Bonferroni post-hoc mean comparisons did not reveal significant differences in spite of a general Age effect. Because of group effects on Age and Education, all analyses were run with the two factors as covariates to assess if it modified the outcomes.

Statistical analyses were also computed on scores for the MMSE (Mini-Mental State Examination) to assess the disease severity of the two patients groups. Results indicated a significant group effect on the MMSE,  $F(2,53)=18,132$ ,  $p<0,001$ ; Bonferroni post-hoc analysis indicated that the two groups of patients were significantly different from the controls, however, they were not different one from another.

As shown in Table 2, statistics were realized on neuropsychological tests evaluating different cognitive functions involved in the false recognition effect: the Boston Naming, the Hayling, the Stroop, and the Grober and Buschke tests. Data indicate that in most measures both groups of patients were impaired in relation to controls. FTD patients were specifically impaired relative to controls on the automatic condition of the Hayling ( $p < 0.001$ ) and LBD patients specifically on the Stroop for time ( $p = 0.043$ ); both group of patients differed from controls at score ( $p = 0.02$ ) on this test.

Because two different recognition sets were used with either one or two study trials, a preliminary analysis was carried out to examine whether there was a recognition set effect on the corrected false recognition variable. The ANOVA included group as a between-subject variable and recognition set as a within-subject variable. The ANOVA indicated there was no significant recognition set effect,  $F(1,52) = 0.951$ ,  $p = 0.334$ , and no Recognition set x Group interaction,  $F(2,52) = 0.907$ ,  $p = 0.410$ . As a result, all the following statistics were computed by combining the results of the two recognition sets. Given that participants were tested in their mother tongue (English or French), another preliminary analysis was done to examine the effect of language on the main variable. Group and Language were included as between-subject variables and false recognition as a dependant variable in the ANOVA. There was no significant main effect nor significant interaction of Language by Group, indicating that the language used for testing had no effect on performance. Thus, we collapsed all the data together.

### *DRM Analyses*

*False alarms.* A first analysis examined if the group differed on the overall level of false alarms. The proportion of false alarms in healthy controls was 5.55 ( $SE = 4.39$ ), whereas it was of

46.66, ( $SE=7.70$ ), for the LBD and of 37.77 ( $SE=6.43$ ) for the FTD. A significant group effect  $F(2,54)=15.877$ ,  $p<0.001$  was indicated by the one-way ANOVA. More false alarms were produced in patients with LBD and FTD than healthy controls  $p<0.001$ , as indicated by a post-hoc comparisons. As LBD and FTD produced a high level of false alarms, corrected true recognition and false recognition scores were used in the following analyses. Patients groups did not differ from each other. The same results were found when using Age and Education as covariates.

#### *Corrected True Recognition*

Corrected true recognition scores were obtained by subtracting the proportion of false alarms for unrelated lures from the proportion of true recognition of studied words (proportion of true recognition of presented items – proportion of false alarm). Levels of corrected true recognition are presented in Table 3. A one-way ANOVA using Group (healthy controls, LBD and FTD) as a between-subject variable,  $F(2,54)=29.104$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.528$  confirmed that both groups of patients performed at a lower level than healthy older adults. The Bonferroni tests indicated that both patients with LBD and with FTD recognized fewer studied words than did healthy controls,  $p<0.001$ . Similar results were found when using Age and Education as covariate.

#### *Corrected false recognition of critical lure*

Corrected false recognition was obtained by subtracting the proportion of false recognition of unrelated lures (proportion of false alarms) from the proportion of false recognition of critical lures. Table 3 shows the level of corrected false recognition for the critical lure in the three groups of participants. The ANOVA indicated a significant group effect,



$F(2,54)=44.345$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.630$ . Bonferroni tests revealed that the two patient groups produced a lower level of false recognition than healthy controls,  $p<0.001$  in both cases, and that LBD patients showed a lower level of false recognition effect than FTD patients,  $p<0.05$ . Results were unchanged when using Age and Education as covariates.

#### *Corrected weakly related lure*

Corrected weakly related lure was obtained by subtracting the proportion of false recognition of unrelated lures (proportion of false alarms) from the proportion of weakly related lure recognition of studied words (proportion of false recognition for weakly related lures – proportion of false alarms). As was found in previous studies (Roediger III, & McDermott, 1995), the level of uncorrected false recognition for weakly related lures was higher than for unrelated lures (false alarm) but lower than false recognition levels for critical lures. The ANOVA on weakly related lures indicated a significant group effect,  $F(2,54)= 3.481$ ,  $p=0.038$ ,  $\eta^2=0.118$ , as LBD patients produced fewer false recognition responses for weakly related lures than healthy controls,  $p<0.05$ . However, the Group effect was no longer significant when controlling for Age and Education.

#### *Correlations*

As seen in Table 4, there are no observable negative correlations between the proportion of false recognition and true recognition (corrected or not). This indicates that the memory capacity of any group of participants does not impact on their performance in this paradigm.

In order to assess whether other cognitive processes (semantic memory, executive functions and/or episodic memory) are associated with the loss of the false recognition effect in each patient group, correlations were generated using the corrected levels of the false recognition effect for critical lures and selected neuropsychological tests. Thus, we computed the correlation coefficient of the level of corrected false recognition with the total correct responses in the Boston Naming Test, the type of errors (A or B) of the inhibition condition of the Hayling test, the time and number of errors of the Stroop test using a score that takes into account performance on the three conditions to control for speed and/or naming deficits ( $\text{Color} - (\text{Words} + \text{Dots})/2$ ), and the fourth free recall performance of the Grober and Buschke test.

Table 5 and Figure 1 show the results of the correlational analyses for the patients with LBD between neuropsychological tests and level of corrected false recognition and true recognition. A marginally significant negative correlation was found between false recognition of the critical lure and the number of type A errors in the Hayling test ( $r = -0.606$ ,  $p = 0.063$ ), indicating that patients with more severe executive deficits produced fewer false recognition responses.

Correlations in persons with FTD are shown in Table 6 and Figure 2 and 3. There was a significant positive correlation between false recognition of the critical lure and the Boston Naming task in persons with FTD,  $r = 0.549$ ,  $p < 0.05$ . The direction of the correlation indicates that for this group lower naming performance was associated with a lower false recognition effect.

## Discussion

Our results are fairly straightforward; patients with LBD and patients with FTD both show a reduced false recognition effect compared to controls. While both groups showed a reduced false recognition effect relative to controls, this reduction was larger in those with LBD than in those with FTD. The two groups also demonstrated a reduced level of true recognition and an increased level of false alarms compared to healthy controls. Importantly, our results in healthy older adults were consistent with those found in the literature; older adults falsely recognized the critical lures and the proportion of false recognition responses is similar to those that have been published previously (Budson et al., 2002; Hudon et al, 2006). This indicates that our procedure is sound in measuring this classical effect. In order to determine whether impaired cognitive processes cause these low false recognition effects in the patient groups, we computed correlations between false recognition, true recognition and performance on target neuropsychological measures. In persons with LBD, lower executive performance was associated with a low level of corrected false recognition. For FTD, a positive correlation was found between false recognition and the Boston Naming test.

One important question is how these data compare with what has been previously reported on AD. The paradigm and correction procedure used here is very similar to that used in a past study with patients suffering from Alzheimer disease and in persons with mild cognitive impairment (Hudon et al, 2006). It is thus possible to compare directly the level of false recognition of the three groups of patients. Interestingly, the AD patients examined by Hudon et al. (2006) showed a level of false recognition (and true recognition) very similar to that produced here by our group of FTD participants. In turn, persons with LBD produced lower levels of the false recognition effect than both FTD and Hudon's group of AD patients. Observable

differences between the two groups exist in the level of education as well as the time and performances on the Stroop test. This combination could lead to weaker performances in the LBD patients. However, it is also likely that persons with LBD suffer from a severe reduction of the DRM effect due to their combination of impaired semantic and executive deficits. This point is reinforced by the fact that this group is the only one with impaired performances for the weakly related lure of the DRM task.

The false recognition effect resulting from the DRM paradigm was suggested to depend on a number of different processes including semantic memory, episodic memory and executive functions. Because the effect may depend on the integrity of any of the aforementioned processes, this may increase its sensitivity to different types of dementia or cognitive impairment. The results of this study indicate that false recognition effect measured with the DRM procedure is a sensitive effect, which is largely impaired in many dementia types. However, semantic and inhibition deficits, amongst other things, might reduce this effect. The correlational pattern found in LBD patients indicates a negative correlation between the DRM effect and executive deficits. Severe executive deficits may prevent their ability to process the essence of the semantically related lists. On the other hand, the combination of impairment in executive functioning and semantic memory appears to be related to the low-level of false recognition exhibited by persons with FTD as they have an important deficit in executive functions and a correlation is present with their semantic memory. This combination might account for the patient's difficulty activating the network induced by the related words presented on the lists.

This study provides interesting data regarding the false recognition effect in dementia, yet one should be aware of its limitations. Most notably, only 10 patients with LBD and 15 with FTD were included. Notably however, all comparisons were significant for the ANOVA because

effect sizes were large. However, power may be an issue for the correlations analyses and one of them just missed significance. Examination of the figures indicates however that outliers did not drive the correlations. Another possible limitation is that LBD patients were recruited exclusively from memory clinics (rather than motor disorder clinics), and therefore may be a group of LBD patients more likely to demonstrate cognitive deficits than LBD patients overall. The presence of a high level of false alarms indicates a major response bias. While correcting the score for this bias is crucial, this may make the task less sensitive to the false recognition effect. Only two trials were used and it would be interesting to increase the number of repetitive presentation trials (Budson et al., 2002). Finally, in alignment with the work of Butler et al. (2004) future studies could compare phonologically related word lists and hybrid lists with semantically related lists. This might help to elucidate the implication of semantic memory in the false memory effect of FTD patients.

The present study is the first to examine false recognition in patients with FTD and LBD. The results clearly indicated the presence of an impairment compared to controls for both patient groups. However, the magnitude of the impairment was much larger in those with LBD than in those with FTD. Reduced FR was associated with a semantic deficit in persons with FT and to executive deficits in those with LBD. As a result of studying patients with FTD and LBD, this study indicates that the false recognition effect measured with the DRM procedure is a sensitive effect, which is largely impaired in many dementia types. However, the reduction of the effect may be the result of a range of different factors including semantic and inhibition deficits. From a clinical point of view, this study contributes to a greater understanding of the cognitive profile of patients with FTD and LBD by showing that an impairment that appears to differ only in terms of magnitude might actually reflect qualitatively different processes.

**Table 1.**

*Demographic and Clinical Variables in fronto-temporal dementia (FTD), Lewy-body dementia (LBD), and controls.*

Variable	<u>Control</u>		<u>LBD</u>		<u>FTD</u>		Group effect
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	significance level
N	30		10		15		
Age	72.00	0.99	73.9	1.95	67.86	1.99	<i>p</i> =0.044
Education	13.20	0.42	9.7*	1.12	10.93	0.93	<i>p</i> =0.003
Sex <sup>a</sup>	40	--	70	--	66.67	--	n.s.
Language <sup>b</sup>	60	--	80	--	66.67	--	n.s.
MMSE	29.03	0.55	23.7*	1.00	24.28*	0.80	<i>p</i> <0.001
MOCA	27.07	0.35	--	--	--	--	--

Note 1 . MMSE = Mini-mental State Examination; MOCA = Montréal Cognitive Assessment; <sup>a</sup>Sex is given as percent male. <sup>b</sup>Language is given as percent French. \*\**p* < .001.

Note 2. \* *p* < 0.05 for pairwise comparisons; relative to controls

**Table 2.***Performance of LBD and FTD Patients and Normal Elderly Controls on Tests*

Tests	<u>Controls</u>		<u>LBD</u>		<u>FTD</u>		Group Differences ( $p < .05$ )
	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	<i>M</i>	<i>SE</i>	
Boston naming	13.8	0.42	10.60*	0.73	8.53*	0.60	all patients $\neq$ controls
Hayling test							
Time part 1 (Automatic condition)	9.071	8.23	48.55	14.26	85.52*	14.26	FTD $\neq$ controls
Time part 2 (Inhibition condition)	41.19	17.25	182.61*	29.88	146.12*	29.88	all patients $\neq$ controls
type A errors (related)	0.20	0.52	7.3*	0.90	7.9*	0.90	all patients $\neq$ controls
type B errors (somewhat related)	2.67	0.40	4.5	0.69	3.9	0.69	no group difference
Stroop task							
(Color –(Words+Dots)/2)							
time	10.33	5.19	48.25*	9.47	17.90	7.33	LBD $\neq$ controls
error	0.47	0.70	11.20*	1.21	5.47*	0.99	all patients $\neq$ controls
Buschke Free Recall 4	12.1	0.52	4.4*	0.91	5.86*	0.77	all patients $\neq$ controls

Note. \*  $p < 0.05$  for pairwise comparisons; relative to controls

**Table 3.**

*Proportion of recognition in each condition (False Alarm, True recognition, false recognition and Weakly-related recognition)*

Mean (SD)	Groups of participants		
	Controls	LBD	FTD
False Alarm (FA)	5.56 (4.39)	46.67* (7.70)	37.78* (6.43)
True Recognition (H-FA)	65.93 (8.61)	8.61* (7.10)	30.74* (5.80)
False Recognition (FR-FA)	68.05 (3.59)	7.50* (6.23)	27.78* (5.09)
Weakly-Related False Recognition (WR-FA)	13.89 (2.87)	-0.83* (4.98)	7.22 (4.06)

Note. \*  $p < 0.05$  for pairwise comparisons; relative to controls

For the False Recognition condition, LBD and FTD were also different from one another ( $p=0.044$ )



**Table 4.**

*Correlations between proportion of true and false recognition, corrected and not corrected.*

Groups		FR	cFR
LBD	TR	.650*	
	cTR		.742*
FTD	TR	.802*	
	cTR		.888*
Controls	TR	.272	
	cTR		.248

FR: False Recognition; cFR: corrected False Recognition; TR: True Recognition; cTR: corrected true recognition

Note. \*  $p < 0.05$

**Table 5.***Correlations between neuropsychological tests and the performances for LBD*

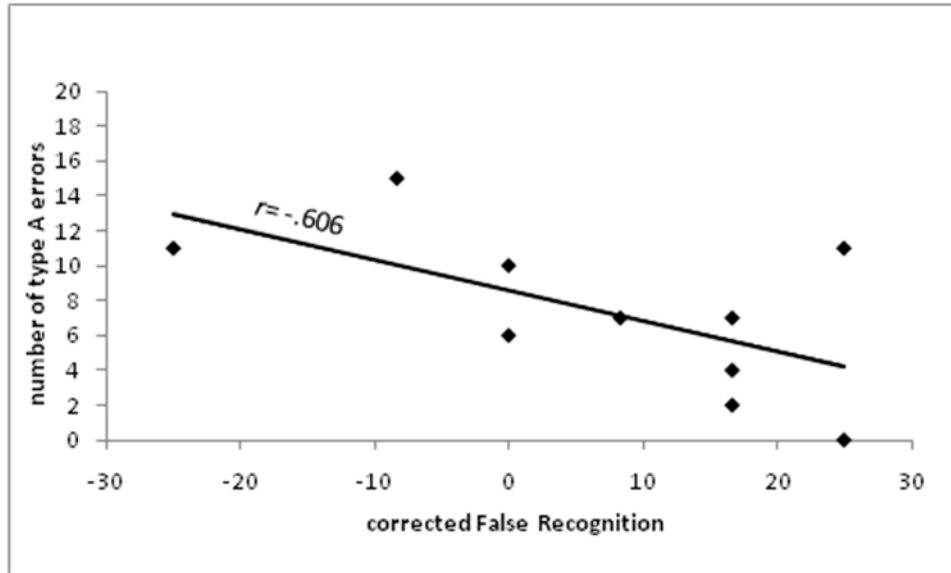
	<u>cFR</u>	<u>cTR</u>
Boston naming (semantic)	0.132	-0.134
Hayling type A errors	-.606*	-0.507
Hayling type B errors	0.435	0.444
Buschke free recall 4	-0.287	-0.499
Stroop Colors-(Words+Dots)/2 Time	-0.220	-0.196
Stroop Colors-(Words+Dots)/2 Score	0.205	0.262
MMSE	-0.09	-0.400

Note: \*\*  $p < 0.05$ , \*  $0.051 \leq p \leq 0.065$

cFR: corrected False Recognition; cTR: corrected true recognition

**Figure 1.**

Scatter plot showing the negative correlation between the number of Type A errors on the Hayling test and corrected FR in LBD patients



**Table 6.***Correlations between neuropsychological tests and the performances for FTD*

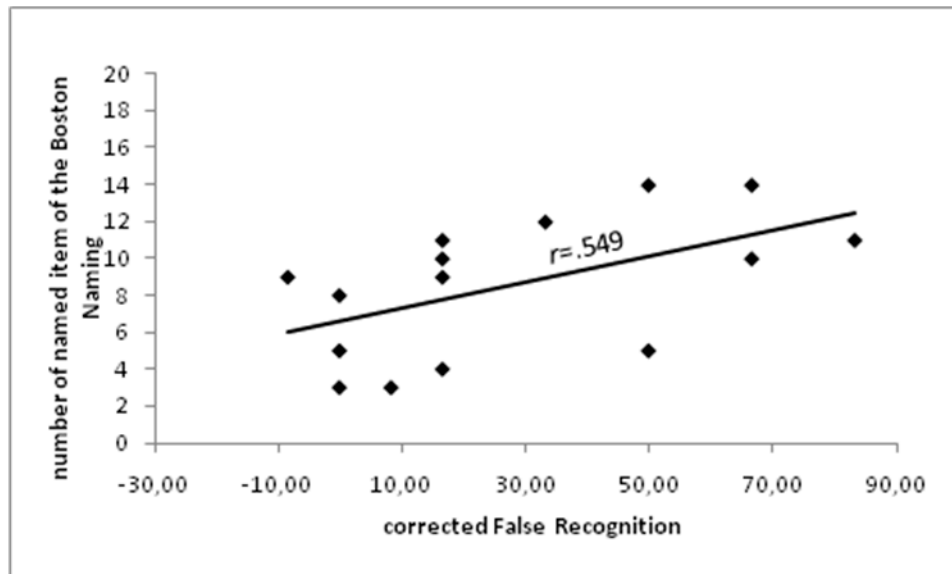
	<u>cFR</u>	<u>cTR</u>
Boston naming (semantic)	0.549**	0.314
Hayling type A errors (n=10)	-0.252	-0.265
Hayling type B errors (n=10)	0.336	0.359
Buschke free recall 4	0.088	0.150
Stroop Colors-(Words+Dots)/2 Time	0.101	0.001
Stroop Colors-(Words+Dots)/2 Score	-0.341	-0.333
MMSE (n=14)	0.530*	0.503

Note: \*\*  $p < 0.05$ , \*  $0.051 \leq p \leq 0.065$

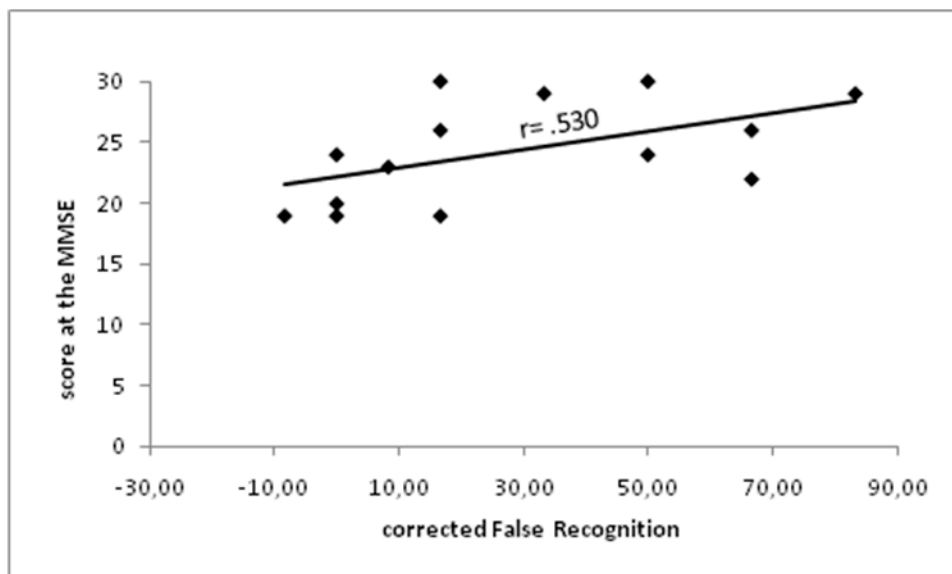
cFR: corrected False Recognition; cTR: corrected true recognition

**Figure 2.**

Scatter plot showing the positive correlation between naming and corrected FR in persons with FTD

**Figure 3.**

Scatter plot showing the positive correlation between score on the MMSE and corrected FR in FTD patients



## References

- Anderson, N. H. (1981). *Foundations of information integration theory*. New York: Academic.
- Belleville, S., Caza, N., & Peretz, I. (2003). A neuropsychological argument for a processing view of memory. *Journal of memory and language, 48*, 686-703.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. (2006). Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition, 62*, 113-119.
- Brainerd, C. J., & Reyna, V. F. (1998). Fuzzy-trace theory and children's false memories. *Journal of Experimental Child Psychology, 71*(2), 81-129.
- Budson, A. E., Sullivan, A. L., Mayer, E., Daffner, K. R., Black, P. M., & Schacter, D. L. (2002). Suppression of false recognition in Alzheimer's disease and in patients with frontal lobe lesions. *Brain, 125*(Pt 12), 2750-65.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1997). *The Hayling and Brixton Tests*. Bury St. Edmunds: Thames Valley Test Company Limited.
- Butler, K. M., McDaniel, M. A., Dornburg, C. C., Price, A. L. & Roediger III, H. L. (2004). Age differences in veridical and false recall are not inevitable: the role of frontal lobe function. *Psychonomic Bulletin and Review, 11*(5), 921-925.
- Calderon, J., Perry, R. J., Erzinclioglu, S. W., Berrios, G. E., Dening, T. R., & Hodges, J. R. (2001). Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *Journal of Neurological Neurosurgery and Psychiatry, 70*, 157-164.

- Collerton, D., Burn, D., McKeith, I., O'Brien, J. (2003) Systematic Review and Meta-Analysis Show that Dementia with Lewy Bodies Is a Visual-Perceptual and Attentional-Executive Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16, 229-237.
- Collette, F., Delrue, G., Van der Linden, M. & Salmon, E. (2001). The relationships between executive dysfunction and frontal hypometabolism in Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 47, 272-275.
- Collins, A. M. & Loftus, E. F. (1975). A spreading activation theory of semantic memory. *Psychological Review*, 82, 407-428.
- Dieudonné, B., Marquis, C., Ergis, A. M., & Verny, M. (2006) La démence à corps de Lewy : diagnostique clinique et neuropsychologique. In C. Belin, A.M. Ergis, O. Moreaud (Eds.), *Actualité sur les démences : aspects cliniques et neuropsychologiques*. Solal, Marseille : Collection neuropsychologie.
- Downes, J. J., Priestley, N. M., Doran, M., Ferran, J., Ghadiali, E. , & Cooper, P. (1998-1999). Intellectual, mnemonic, and frontal functions in dementia with Lewy bodies: a comparison with early and advanced Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, 11, 173-183.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of outpatients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Barresi, B. (2001). *The assessment of aphasia and related disorders* (3<sup>rd</sup> ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.
- Graff-Radford, N. R., Woodruff, B. K. (2007). Frontotemporal dementia. *Seminars in Neurology*, 27(1), 48-57.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3, 13-36.

- Howard, D., Patterson, K. (1992). *Pyramids and palm trees: a test of semantic access from pictures and words*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Hudon, C., Belleville, S., Souchay, C., Gély-Nargeot, M. C., Chertkow, H. & Gauthier, S. (2006). Memory for gist and detail information in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 20(5), 566-77.
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., ... Chertkow, H. (in press). Executive function in frontotemporal dementia and Lewy body dementia, *Neuropsychology*.
- Kaplan, E. F., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia: Lea and Febiger.
- Kertesz, A., McMonagle, P., Blair, M., Davidson, W., & Munoz, D. G. (2005). The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*, 128, 1996–2005.
- Krantz, D. H., Luce, R. D., Tversky, A. (1971). *Foundations of measurement*. New York: Academic.
- Lambon R., M. A., Patterson, K., Graham, N., Dawson, K. & Hodges, J. R. (2003). Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain*, 126, 2350-2362.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B. & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Lovell, M., Franzen, MD, & Golden, CJ. (1987) Statistical techniques in Neuropsychology, IV: Analysis of Covariance. *The international Journal of Clinical Neuropsychology*, 9, 49-55.
- McDermott, K.B. & Watson, J.M. (2001). The rise and fall of false recall: the impact of presentation duration. *Journal of Memory and Language*, 45, 160–176.



- McKeith, I., Mintzer, J., Aarsland, D., Burn, D., Chiu, H., Cohen-Mansfield, J., ... Reid, W. on behalf of the International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. (2004). Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurology*, 3, 19-28.
- McKeith, I. (2005). Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurology*, 4, 735-42.
- Metzler-Baddeley, C. (2007). A review of cognitive impairments in dementia with Lewy bodies relative to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Cortex*, 43, 583-600.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... L., Chertkow H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 695-9.
- Neary, D., Snowden, J., & Mann, D. (2005). Frontotemporal dementia. *Lancet Neurology*, 4, 771-780.
- Neary, D., Snowden, J. (1996). Fronto-temporal dementia: Nosology, neuropsychology, and neuropathology. *Brain Cognition*, 31, 176-87.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 2277-2284.
- Reyna, V. F., & Brainerd, C. J. (1992). A fuzzy-trace theory of reasoning and remembering: paradoxes, patterns, and parallelism. In A. Healy, S. Kosslyn, & R. Shiffrin (Eds.), *From learning processes to cognitive processes: Essays in honor of William K. Estes, Vol 2* (pp. 235-259). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Reyna, V. F., & Brainerd, C. J. (1995). Fuzzy-trace theory: An interim synthesis. *Learning and Individual Differences*, 7, 1-75.

- Roediger III, H. L., & McDermott, K. B. (1995). Creating false memories: Remembering words not presented in lists. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition*, *21*, 803-814.
- Roediger III, H. L., & McDermott, K. B. (1999). False alarms about false memory: *Psychological Review* *106*, 406-410.
- Roediger III, H. L. and McDermott, K. B. (2000). Tricks of memory. *Current Directions In Psychological Science*, *9*, 123-127.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *Compendium of Neuropsychological Tests* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Thuillard Colombo, F., Assal, G. (1992). Le test de dénomination de Boston : Adaptation française et versions abrégées. *Revue Européenne de Psychologie Appliquée*, *1*, 67-73.
- Verfaellie, M., Schacter, D. L. and Cook, S. P. (2002). The effect of retrieval instructions on false recognition: Exploring the nature of the gist memory impairment in amnesia. *Neuropsychologia*, *40*, 2360-2368.
- Walker, M. P., Ayre, G. A. & Cummings, J. L. (2000). Quantifying fluctuation in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and vascular dementia, *Neurology*, *54*, 1616–1624.
- Watson, J. M., Balota, D. A., Sargent-Marshall, S. D. (2001). Semantic, phonological, and hybrid veridical and false memories in healthy adults and in dementia of the Alzheimer's type. *Neuropsychology*, *15*, 254-267.

## **Annexe n° 2**

### **Le trouble cognitif léger ou mild cognitive impairment**

Belleville, S., de Boysson, C., Labelle, M-A., Sylvain-Roy, S. et Urfer, F-M.

In Lemaire P. & Dujardin K. (Eds.), Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique (p. 169-186). Paris : Masson.

La maladie d'Alzheimer (MA) est associée à des changements neuropathologiques caractéristiques dont les plus marqués sont une atrophie corticale au niveau macroscopique, ainsi que la présence de dégénérescences neurofibrillaires et de plaques séniles au niveau microscopique. L'histopathologie post-mortem du cerveau demeure à ce jour le seul moyen de confirmer un diagnostic de MA. Aucun marqueur biologique ne permet encore d'établir avec certitude le développement de la MA chez le patient. Le diagnostic repose donc sur un ensemble de critères cliniques établis par le NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; McKhann et al., 1984) ou l'APA (American Psychiatric Association DSM IV, 1994). Ces critères comprennent l'apparition progressive d'un déficit touchant la mémoire et au moins un autre domaine cognitif et dont la sévérité est telle que la réalisation des activités de la vie quotidienne s'en trouve perturbée. En outre, les difficultés observées ne doivent pas pouvoir mieux s'expliquer par une autre cause ou maladie, physiologique ou psychologique.

### **1. Maladie d'Alzheimer et Trouble cognitif léger**

On s'entend pour dire que la fiabilité du diagnostic de la MA a augmenté considérablement dans les dernières décennies. Ce raffinement du diagnostic a été rendu possible grâce à l'étude des marqueurs cliniques de la MA mais aussi par les efforts déployés dans la formation des cliniciens appelés à poser le diagnostic. Malgré ces progrès importants, les critères utilisés actuellement ne permettent généralement de poser le diagnostic de MA que trop tardivement, ce qui limite considérablement les possibilités de prise en charge pharmacologique et non-pharmacologique des patients. Le diagnostic précoce de la MA, s'il est souhaitable, pose pourtant de nombreux défis. Une des plus grandes difficultés, celle de différencier la MA en

cours de développement du déclin attendu dans le vieillissement normal, est complexifiée par l'installation graduelle des symptômes. De plus, bien que consensuels, les critères utilisés pour poser le diagnostic de MA et le point de rupture où le clinicien juge que le patient rencontre ces critères sont largement arbitraires. En effet, il est maintenant reconnu que les premiers signes de la MA peuvent précéder de plusieurs années la date du diagnostic (Elias et al., 2000). La Figure 1 illustre le développement de la MA et sa différenciation par rapport au vieillissement normal. Elle représente le déclin graduel des fonctions cognitives qui caractérise la MA mais qui caractérise aussi, bien que dans une moindre mesure, le vieillissement normal. Le diagnostic de MA y est illustré comme un niveau de déclin qui se distingue nettement de ce qui serait attendu dans un contexte de vieillissement normal. La Figure 1 illustre aussi la période durant laquelle le patient présente des symptômes (et possiblement la maladie) sans pourtant que les critères de la MA ne soient rencontrés. Cette période a fait l'objet d'un très grand nombre d'études dans les dernières années. Bien que plusieurs dénominations aient été proposées pour y faire référence, le terme trouble cognitif léger ou mild cognitive impairment (MCI) semble s'imposer dans la communauté scientifique (Flicker et al, 1991; Petersen et al, 1999; Gauthier et al, 2006). L'objectif de ce chapitre est de discuter de la notion de MCI et d'en présenter les principales manifestations cognitives.

## **2. Mild cognitive impairment**

En 1999, Petersen proposait une série de critères visant à identifier les personnes à haut risque de développer la MA. Pour être considérées comme présentant un trouble cognitif léger ou MCI, les personnes âgées devaient présenter une plainte mnésique confirmée par des déficits aux tests objectifs de mémoire. Leur fonctionnement cognitif global devait toutefois demeurer normal. Ce critère reposait sur l'observation que, malgré des atteintes marquées de la mémoire

épisode, les personnes avec MCI obtenaient des scores tout à fait normaux à l'échelle globale d'intelligence de Wechsler ainsi qu'au Mini-mental. Enfin, l'atteinte de mémoire ne devait pas non plus s'accompagner d'une altération significative de l'autonomie fonctionnelle. Malgré leur difficulté de mémoire, les personnes avec MCI ne devaient pas rencontrer les critères de la démence.

### **3. Valeur pronostique du MCI**

Plusieurs études ayant suivi longitudinalement des personnes répondant aux critères du MCI ont montré qu'elles ont un risque élevé de développer une démence dans les années subséquentes (Petersen et al, 1999 ; 2001 ; Kluger et al, 1999). En effet, alors que le risque annuel de développer la MA dans la population générale est estimé annuellement à 1.5% (notez que ce risque augmente de façon importante avec l'âge), il est de l'ordre de 15% chez les personnes avec MCI recrutées dans les milieux cliniques (Petersen et al, 1999; Kluger et al, 1999). Après trois ans, ce sont 50% des personnes avec MCI qui auront développé une démence, et 80% d'entre eux après 5 ans. Ce taux de progression tend toutefois à plafonner et peu d'études rapportent un taux de progression de 100% lors du suivi longitudinal des personnes avec MCI, même lorsqu'il s'étend sur une longue période (voir Blanchet et al, 2002). Il est intéressant de noter que les personnes avec MCI ont un risque nettement plus élevé de développer une démence que les personnes présentant une plainte subjective mais sans atteinte objective (O'Brien et al, 1992; Bowen et al, 1997). Bowen et collaborateurs ont noté un taux annuel de progression de 6 % chez des personnes présentant une plainte de mémoire. Bien que légèrement plus élevé que le taux de progression rencontré dans la population normale, ce taux demeure inférieur à celui observé chez les personnes avec MCI. Ce résultat confirme l'importance d'appuyer la plainte avec une évaluation objective de la mémoire des personnes avec MCI. La plainte subjective, si

elle constitue un point d'appel pour une évaluation formelle, ne peut être considérée comme pathognomonique de la phase préclinique de la MA. Nous discuterons plus longuement de ce point plus loin à la section 5 de ce chapitre.

Il est important de noter que certaines études montrent des taux de progression vers la démence nettement plus faibles que les taux rapportés plus haut. Ainsi, dans les résultats d'une étude populationnelle publiés par Ritchie, Artero et Touchon (2001), seuls 11 % des personnes répondant aux critères de MCI ont développé la MA après 3 années. Les résultats ont aussi montré qu'une forte proportion des participants qui n'ont pas développé la MA avait un profil cognitif instable dans le temps et tendait à se normaliser lors des suivis. L'étude de Ritchie rappelle l'importance de clarifier et de formaliser les critères du MCI. Il est en effet possible que différents éléments méthodologiques comme le type de test utilisé ou le seuil statistique retenu pour déterminer la présence d'un déficit modifient substantiellement les résultats obtenus. Des différences dans le type d'échantillon pourraient aussi expliquer les divergences dans les taux de progression. On note en effet de plus forts taux de progression et de stabilité diagnostique dans les études faisant appel à un échantillon constitué de participants recrutés dans des milieux cliniques (échantillon clinique) que dans les études faisant appel à un échantillon constitué de participants recrutés dans la communauté (échantillon épidémiologique). On peut penser que les participants formant les échantillons cliniques ont une atteinte plus stable en raison de l'évaluation clinique dont ils ont bénéficié avant le recrutement, ce qui n'est pas le cas dans une étude populationnelle. L'échantillon épidémiologique pourrait amener les chercheurs à identifier comme MCI des personnes qui ont toujours eu une mémoire faible ou encore, des personnes qui présentent une performance déficitaire aux tests de façon transitoire et/ou pour des raisons circonstancielles.

#### **4. Caractérisation cognitive du MCI**

L'évaluation des fonctions cognitives joue un rôle clé dans l'identification des personnes avec MCI. D'abord, l'atteinte cognitive fait partie des critères de définition du MCI et elle doit reposer sur une quantification objective au moyen de tests neuropsychologiques. Bien qu'il serait possible de faire appel à l'entretien clinique ou à des échelles de démences générales (type MMSE) pour objectiver l'atteinte, ces mesures sont généralement peu sensibles et peu spécifiques aux atteintes légères observées chez les personnes avec MCI. La distinction entre le vieillissement normal et le MCI est particulièrement difficile à établir et exige une évaluation sophistiquée à l'aide d'outils cliniquement et théoriquement valides. Il faut aussi distinguer la plainte associée à des facteurs psychologiques de la plainte associée à une atteinte cognitive objective. Enfin, des études récentes indiquent que les personnes avec MCI peuvent bénéficier de programmes d'intervention visant à optimiser leur fonctionnement par l'utilisation de stratégies cognitives et mnésiques (ex : Belleville et al., 2006 ; Belleville, 2006 ; sous presse). Or la mise sur pied de ce type de programme doit reposer sur une évaluation fine et élaborée de la cognition des patients susceptibles d'en bénéficier. Les prochaines sections visent à faire le point sur les composantes cognitives les plus susceptibles d'être altérées lors de la phase MCI, soit la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et les fonctions exécutives.

##### **4.1. La mémoire épisodique**

La mémoire épisodique permet l'encodage et la récupération d'informations liées à un contexte spatio-temporel donné. Elle est touchée très tôt dans la maladie d'Alzheimer, ce qui explique qu'autant d'études se soient penchées sur cet aspect de la cognition (voir Ergis, Gély-Nargeot, & Van der Linden, 2005). Les études s'intéressant à la mémoire épisodique chez les personnes avec MCI ont permis de mettre en évidence des déficits dans différentes tâches faisant appel à du matériel verbal (ex : listes de mots, histoires) ou non-verbal (Della Sala et al., 2005;



Ivanoui et al., 2005; Kawas et al., 2003; Loewenstein et al., 2004; Moulin et al., 2004; Petersen et al., 1997; 1999). De façon générale, les performances des personnes avec MCI sont inférieures de 1.5 à 2 écart-types par rapport aux personnes âgées normales, mais se situent au-dessus des performances des personnes avec la MA (Petersen et al., 1999).

Des études récentes ont tenté d'identifier certains des mécanismes à l'origine des déficits de mémoire épisodique observés dans le MCI. Pour y arriver, les conditions d'encodage et de récupération ont été manipulées afin d'isoler les composantes jouant un rôle dans le déclin mnésique. Dans une de ces études, les auteurs ont présenté un grand nombre d'items afin d'augmenter la sensibilité de leur tâche (Adams et al., 2007). Les participants devaient retenir 48 mots dans une condition qui orientait l'encodage vers les propriétés sémantiques des items (par exemple, pour encoder le mot « palmier », présenté visuellement parmi trois autres items, l'examineur demandait « montrez moi l'arbre »). Après un compte à rebours de 20 sec suivait un rappel indicé catégoriel (par exemple, l'examineur demandait de rappeler le mot qui était un arbre). Cette tâche a montré une bonne capacité à discriminer les adultes âgés en bonne santé de ceux avec un MCI (Adams et al., 2007). Dans une autre étude, la même tâche de rappel indicé a été comparée au rappel libre et à la reconnaissance visuelle (Ivanoui et al., 2005). C'est le rappel indicé qui parvenait le mieux à prédire le diagnostic des participants.

Un déficit en rappel indicé pourrait révéler une difficulté à utiliser les indices d'encodage et de récupération chez les personnes avec MCI. Ainsi, les tâches favorisant un encodage profond et utilisant des indices lors des rappels pourraient être particulièrement utiles pour le diagnostic précoce de la MA. Des résultats appuyant cette hypothèse ont été trouvés dans notre laboratoire (Hudon et al., 2006) avec une tâche de rappel indicé de la batterie Memoria (Belleville et al., 2002). La tâche visait à comparer la performance en rappel libre dans une condition favorisant l'encodage sémantique et dans une condition où aucune aide n'était apportée lors de l'encodage.

Pour faciliter l'encodage catégoriel dans la condition avec orientation, l'expérimentateur nommait les catégories sémantiques des mots à mémoriser. Dans la condition sans orientation, les participants encodaient tout simplement les mots en les lisant à voix haute, sans qu'aucune référence ne soit faite à leur catégorie. Les personnes avec MCI ont obtenu des résultats comparables à ceux des adultes âgés normaux dans la condition sans orientation mais des résultats déficitaires dans la condition avec orientation à l'encodage. Ainsi, l'utilisation d'une orientation sémantique a favorisé l'encodage chez les personnes âgées normales mais n'a pas aidé les personnes avec MCI. Cela suggère chez ces dernières un déficit marqué de l'encodage des propriétés des items même en situation de support externe.

Un autre appui en faveur d'un déficit de l'encodage est fourni par des études rapportant une atteinte en reconnaissance. Dudas et al. (2005), dans une tâche de reconnaissance de visages, ont rapporté que les personnes avec MCI montraient une meilleure reconnaissance des visages que les personnes atteintes de MA mais que leur performance était inférieure à celle des participants contrôles. En reconnaissance de matériel verbal, certaines études ont montré un niveau de performance normal (ex: Hudon et al, 2006), alors que d'autres rapportent un déficit (ex: Perri et al. 2005; Bennett et al, 2006). Ainsi, Bennett et collaborateurs (2006) ont comparé des personnes avec MCI et des âgés normaux lors d'une tâche de rappel libre verbal, une tâche de reconnaissance classique (Oui/Non) et une tâche de reconnaissance à choix forcé parmi trois alternatives. Les personnes avec MCI étaient touchées dans toutes les tâches mais c'est la reconnaissance classique (Oui/Non) qui permettait de prédire avec le plus de précision le groupe d'appartenance des participants.

Les déficits observés en rappel indicé et en reconnaissance suggèrent que les personnes avec MCI ont des difficultés à encoder efficacement les informations lors de la phase

d'apprentissage, un phénomène qualitativement similaire à ce qui est rencontré dans la MA (pour une revue voir Lekeu & Van der Linden, 2005).

Afin d'évaluer l'encodage des propriétés générales d'une information (le gist) chez les patients avec MCI, Hudon et collaborateurs (2006) ont utilisé une tâche de mémoire de texte qui permettait de distinguer le rappel des informations principales du rappel des idées secondaires (Memo-text; Cadilac et al., 1997). Il est important de noter que la tâche utilisée a été construite en s'appuyant sur un modèle théorique du processus de discours (Kintsch & van Dijk, 1978) et que le texte n'était pas surchargé en informations détaillées, en ce sens qu'il comprenait un nombre équivalent d'items ayant trait aux idées générales que d'items portant sur les détails. Dans cette étude, tous les participants rapportaient plus d'informations générales que de détails. De plus, les personnes avec MCI étaient touchées de façon similaire pour les deux types d'informations, tout comme les personnes atteintes de MA, même si ces dernières rapportaient généralement moins d'items. Les personnes avec MA et MCI, tout comme les participants normaux, rapportaient plus d'idées générales que de détails, ce qui indique qu'elles sont sensibles à la structure hiérarchique d'un texte. De plus, l'étude montre que les personnes avec MCI diffèrent quantitativement des personnes avec la MA, puisqu'elles rapportent plus d'items mais qu'elles ne diffèrent pas qualitativement des personnes avec la MA, puisque les deux types d'informations sont touchés de façon équivalente.

Dans le même article, Hudon et collaborateurs (2006) présentent les résultats d'une étude utilisant le paradigme de fausses reconnaissances de Deese-Roediger-McDermot qui servait à mesurer la sensibilité des personnes avec MCI au contexte sémantique général d'une liste de mots. Dans ce paradigme, les participants devaient mémoriser une liste de mots reliés à un mot thème qui lui, n'était pas présenté dans la liste. Ainsi pour le mot thème *froid*, la liste pouvait contenir les items *chaud*, *neige*, *hiver*, *glace* etc. Après avoir appris plusieurs listes de ce type, il

était demandé aux participants de reconnaître les items appris (dans l'exemple précédent, l'item *chaud*) parmi une liste de distracteurs (dans l'exemple précédent, l'item *table*). Parmi ces distracteurs étaient glissés les mots thèmes non-présentés (dans l'exemple précédent, l'item *froid*). Les adultes normaux croient à tort que les mots thèmes faisaient partie de la liste apprise. Cet effet serait causé par la création d'un contexte sémantique général qui influence le jugement lors de la reconnaissance. Après avoir corrigé pour le biais de réponse, l'étude rapporte un taux moins élevé de fausses reconnaissances du mot thème chez les personnes avec la MA comparativement aux participants âgés normaux (Hudon et al, 2006). Les personnes avec MCI ont quant à elles obtenu un taux de fausses reconnaissances comparable à celui des contrôles. Ainsi, il semblerait que la MA altère la capacité à traiter et à mémoriser le contexte sémantique général d'une liste mais que cette capacité soit intacte chez les personnes avec MCI. Cette étude indique que dans certaines conditions, les personnes avec MCI sont sensibles aux dimensions sémantiques ou schématiques générales du matériel, bien qu'elles n'arrivent pas à les utiliser comme support pour leur encodage en mémoire épisodique.

Une explication du déficit à utiliser les informations sémantiques lors de l'encodage pourrait être qu'il résulte d'une difficulté à établir des liens entre les différentes informations et indices associés à l'épisode. En effet, plusieurs études ont rapporté chez les personnes avec MCI des déficits de mémoire associative, définie comme la capacité de former une association entre deux mots ou entre un mot et son contexte (visuel ou spatial) pendant la phase d'encodage (Collie et al., 2002; Dudas et al., 2005; Nordahl et al, 2005). De la même façon, Loewenstein et collaborateurs (2004) ont montré un déficit de la mémoire de source, mesurée en demandant au participant de rappeler la liste d'origine d'un mot. Ces données supportent l'idée d'un déficit d'encodage des items avec leur contexte, un déficit associé au dysfonctionnement de l'hippocampe (Collie et al., 2002). On peut en effet considérer que l'indice offert lors de

l'encodage sémantique forme une partie du contexte d'apprentissage que le participant MCI ne peut associer à l'item.

Par ailleurs, des études ont montré que les personnes avec MCI étaient particulièrement sensibles à l'interférence proactive (Loewenstein et al., 2004) et rétroactives (Della Sala et al., 2005; Loewenstein et al., 2004). Dans l'étude de Loewenstein et collaborateurs, les participants devaient mémoriser une liste de 10 mots communs, puis une seconde liste de 10 mots sémantiquement reliés aux premiers. Cette procédure permettait, lors du rappel de la seconde liste, de mesurer si la première liste de mots interférait avec l'apprentissage du matériel subséquent (interférence proactive). Il était par la suite demandé aux participants de rappeler la première liste afin de mesurer si la seconde liste interférait avec le rappel du matériel précédemment encodé (interférence rétroactive). Les personnes atteintes de la MA et celles avec un MCI ont se sont montrés plus sensibles à l'interférence proactive et rétroactive que les participants contrôles. L'impact de l'interférence proactive était plus important chez les personnes avec la MA que chez les personnes avec MCI, alors que l'impact de l'interférence rétroactive était similaire entre les deux groupes. Encore une fois, cette sensibilité à l'interférence, particulièrement l'interférence rétroactive, pourrait provenir d'un problème d'encodage du contexte. Ainsi, on pourrait penser que l'encodage du contexte temporel de présentation du matériel ferait défaut, ce qui amènerait les participants à confondre les deux listes.

Le rappel différé et le taux d'oubli, c'est-à-dire le degré de perte de l'information avec le passage du temps, ont été examinés pour évaluer les capacités de stockage des personnes avec MCI. En effet, alors que certaines études n'observent pas de déficit en rappel immédiat (ex : Della Sala et al., 2005), le rappel différé est systématiquement touché (Petersen et al., 1999; Hudon et al., 2006; Ivanoui et al., 2005; Masur, Fuld, Blau, Crystal, & Aronson, 1990 ; Della Sala

et al., 2005; Ivanoui et al., 2005; Loewenstein et al., 2004). De plus, quelques études montrent un déficit plus important en rappel différé qu'en rappel immédiat (ex: Maruff et al. 2004). Moulin et collaborateurs (2004) ont quant à eux observé un effet d'oubli plus rapide avec le temps chez les personnes avec MCI que chez les participants âgés normaux. Ces deux informations (déficit en rappel différé et oubli accéléré) sont compatibles avec un déficit d'encodage de l'information. Contrairement à l'étude de Moulin et collaborateurs, Grober and Kawas (1997) n'ont trouvé aucun effet d'oubli accéléré dans le MCI. La divergence des résultats pourrait s'expliquer par des différences méthodologiques entre les études. Grober et Kawas ont utilisé des données épidémiologiques et ils ont classé rétrospectivement les participants comme ayant un MCI s'ils développaient la MA dans les trois années suivantes. Il est donc impossible de déterminer avec certitude si les participants rencontraient les critères du MCI lors de leur première évaluation. En revanche, Moulin et collaborateurs ont recruté leurs participants dans une clinique de mémoire et ils ont utilisé les critères classiques du MCI pour classer leur participants. Or, tel qu'il a été discuté plus haut, les échantillons constitués en milieu clinique sont généralement plus homogènes et les patients présentent des déficits plus marqués (Petersen, 2003).

Un dernier aspect qui mérite d'être abordé est celui de l'effet du type de matériel à mémoriser sur la performance dans le MCI. De manière générale, les patients atteints de la MA présentent des déficits pour une variété de matériel, verbal comme non-verbal. L'effet envahissant de ce déficit de mémoire chez les personnes avec MCI pourrait être remis en cause. En effet, certains auteurs ont proposé que la mémoire non-verbale paraît la plus fragile dans le MCI, particulièrement sur la base de la capacité de reconnaissance. La reconnaissance semble systématiquement déficitaire lorsqu'elle est évaluée avec du matériel non-verbal comme des visages ou des formes visuelles abstraites, alors que le pattern est plus incohérent avec du matériel verbal. Dans une étude longitudinale, Ivanoui et collaborateurs (2005) ont observé que le

sous-groupe de personnes avec MCI qui progressaient ensuite vers la MA présentait des déficits en mémoire épisodique verbale et visuelle. Ces déficits s'observaient jusqu'à cinq ans avant qu'ils ne rencontrent les critères de la MA. En revanche, ceux qui ne progressaient pas vers la MA ne présentaient des déficits qu'avec le matériel verbal. Ces données suggèrent que les personnes avec MCI qui développeront la MA se distinguent de ceux qui resteront stables sur la base de l'atteinte pour le matériel visuel. Une autre interprétation possible est celle de la dépendance du matériel non-verbal à l'initiation du contrôle ou à la demande en stratégie attentionnelle. L'atteinte pour ce type de matériel pourrait s'expliquer par le fait qu'il peut s'observer tant en présence de difficultés de mémoire qu'en présence de difficultés en contrôle stratégique. Cette dernière hypothèse est compatible avec un déficit des fonctions exécutives et du contrôle attentionnel de la mémoire de travail dans le MCI. Ce point est développé dans la prochaine section.

#### **4.2. La mémoire de travail et les fonctions exécutives**

La mémoire de travail (MdeT) est un système de contrôle attentionnel impliqué dans le maintien et la manipulation mentale de l'information. Le modèle prédominant de la MdeT (Baddeley & Hitch, 1974) postule l'existence de trois sous-systèmes : la boucle phonologique, impliquée dans le maintien à court terme d'informations verbales, le calepin visuo-spatial, permettant le maintien d'informations visuelles et spatiales et l'administrateur central, considéré comme un système de contrôle attentionnel. La MdeT constitue l'une des fonctions cognitives les plus sévèrement atteintes dans la MA et ce, dès le début de la maladie (Belleville et al., 1996; 2003 ; voir Belleville & Bélanger, 2006, pour une revue de la littérature). La taille de l'empan de mots et de séquences visuo-spatiales est réduite chez les individus avec la MA. La capacité d'empan est également touchée dans des tâches complexes de MdeT qui nécessitent de maintenir de l'information tout en la manipulant (Baddeley et al., 1986; 2001; Morris, 1986; Belleville et

al., 1996; 2003). Peu d'études ont évalué directement la MdeT chez les individus avec MCI, ce qui est surprenant compte tenu de la sensibilité de cette composante cognitive à la phase précoce de la MA.

Les résultats de certaines études utilisant une approche psychométrique sont compatibles avec la présence d'une atteinte de la MdeT chez les personnes avec MCI. Ainsi, certaines difficultés ont été rapportées aux sous-tests *Code* et *Cubes* de l'Échelle d'Intelligence de Wechsler pour Adultes (Flicker et al., 1991; Goldman et al., 1999), de même qu'au sous-test *Contrôle mental* de l'Échelle Clinique de Mémoire de Wechsler (Tierney et al., 1996). Ces atteintes pourraient s'expliquer par une difficulté à maintenir différents éléments en MdeT ou par des difficultés de manipulation active de l'information. Par exemple, le sous-test *Code* exige du patient qu'il maintienne en MdeT les symboles correspondant à chaque chiffre (de 1 à 9) afin de pouvoir fournir un maximum de réponses correctes dans le délai alloué. De la même façon, dans une des épreuves du sous-test *Contrôle Mental*, le patient doit nommer les mois de l'année en ordre inverse. Les atteintes mentionnées pourraient aussi provenir d'une difficulté à organiser son comportement dans une situation complexe. Par exemple, le sous-test *Cubes* exige du patient qu'il organise les étapes de sa construction de manière à reproduire adéquatement un modèle le plus rapidement possible. Ces tâches ne sont toutefois pas des indicateurs purs de la MdeT. De plus, comme plusieurs de ces tâches sont chronométrées, les atteintes observées pourraient s'expliquer par un ralentissement psychomoteur. En effet, certaines études ont montré une performance déficitaire des personnes avec MCI dans des tâches de motricité complexe, de vitesse, et de dextérité manuelle fine (Kluger et al., 1997; Levinoff et al., 2005; mais voir Goldman et al., 1999).

Plus récemment, nous avons évalué la MdeT chez des personnes avec MCI et nous avons comparé leur performance avec celle de personnes avec la MA et celle de personnes âgées saines



(Belleville et al., 2007). Cette étude avait pour but de déterminer si différentes composantes du contrôle attentionnel de la MdeT sont sélectivement atteintes dans le MCI ou si les composantes altérées sont les mêmes que celles qui sont déficitaires dans la MA. À cette fin, trois composantes ont été évaluées : l'attention divisée, la manipulation et l'inhibition sémantique. Une version adaptée de la procédure de Brown-Peterson, tirée de la batterie Mémoire (Belleville et al., 2002), a été utilisée pour mesurer l'attention divisée. Cette procédure impliquait le rappel de trois consonnes après un court délai (0-10-20-30 secondes) durant lequel le participant devait effectuer des additions simples. La manipulation a été évaluée à l'aide de la procédure de rappel alphabétique, qui exigeait de réorganiser mentalement une courte série de mots afin de la rapporter en ordre alphabétique (Belleville et al., 1998). L'inhibition sémantique a été mesurée avec le paradigme de Hayling dans lequel le participant devait compléter des phrases avec un mot qui n'était pas relié sémantiquement au contenu de la phrase (Burgess & Shallice, 1996; 1997). Ces trois tâches ont été sélectionnées parce que les personnes avec MA y montrent des atteintes très importantes (Belleville et al., 1996; 2003; 2006). Ces tâches pourraient donc être particulièrement sensibles aux formes plus précoces de la MA, comme le MCI.

Trois groupes de participants ont été recrutés pour cette étude: des personnes avec MA, des personnes avec MCI et des personnes âgées en santé. Des atteintes dans toutes les tâches ont été observées chez les individus avec MA, confirmant l'existence d'un déficit global de la MdeT dans cette maladie. Contrairement aux personnes avec MA dont l'atteinte touchait l'ensemble des tâches, les personnes avec MCI montraient des atteintes sélectives. Ainsi, leur performance à la tâche de Hayling était normale, indiquant une capacité d'inhibition sémantique préservée à cette tâche. À l'opposé, la performance à la tâche de Brown-Peterson des personnes avec MCI était largement déficitaire par rapport aux personnes âgées saines. Par contre, ces déficits ne concernaient que le rappel après le délai le plus long (30 s), tandis que dans la MA, la

performance était déficitaire pour chacun des délais. Enfin, dans la tâche de rappel alphabétique, la performance des personnes avec MCI était inférieure à celle des personnes âgées normales, toutefois cette différence n'atteignait pas le seuil de signification statistique.

Toutes les personnes avec MCI ayant participé à cette étude de Belleville et collaborateurs (2007) ont par la suite été suivies annuellement dans le but d'identifier celles dont le fonctionnement cognitif déclinerait de façon importante ou celles qui progresseraient vers la MA. Ce suivi a permis d'examiner, rétrospectivement, si le sous-groupe de personnes avec MCI dont le fonctionnement cognitif se détériorait présentait au départ une atteinte plus sévère ou plus étendue de la MdeT. Les résultats indiquent une atteinte significative à la tâche de rappel alphabétique chez ce sous-groupe, contrairement aux personnes avec MCI dont la condition était demeurée stable. Il semble donc qu'une atteinte du rappel alphabétique puisse prédire un déclin cognitif ultérieur, ou encore que cette atteinte reflète en fait un stade plus avancé dans le continuum du MCI vers la MA.

D'autres études ont montré une atteinte de la MdeT dans le MCI. Alescio-Lautier et collaborateurs (2007) ont montré que les individus avec MCI ont un empan visuel normal, mais présentent des atteintes lorsque la reconnaissance visuelle et visuo-spatiale à court terme a lieu après un court délai (1 à 30 secondes) occupé par une tâche causant de l'interférence. De plus, Dannhausser et collaborateurs (2005) ont noté un déficit à une tâche d'attention divisée impliquant la détection simultanée de chiffres et de lettres présentés dans des modalités différentes (visuelle pour les lettres et auditive pour les chiffres). Enfin, les personnes avec MCI ont des difficultés à inhiber une réponse inappropriée dans une tâche demandant d'identifier la direction d'une flèche-cible entourée de flèches pointant dans la direction opposée (Wylie et al., 2007).

Par ailleurs, certaines études proposent que la présence d'anomalies vasculaires dans le MCI pourrait être liée à l'ampleur des déficits de la MdeT. En se basant sur les caractéristiques neuroradiologiques identifiées avec l'imagerie par résonance magnétique, Nordahl et al. (2005) ont distingué deux sous-groupes de personnes avec MCI: un premier composé d'individus présentant une importante atrophie hippocampique et un second constitué de personnes ayant des anomalies significatives de la matière blanche. L'hypothèse de Nordahl et ses collaborateurs était que le premier groupe représentait un prodrome de la MA tandis que le second groupe correspondait à un prodrome de la démence vasculaire sous-corticale. Si tel est le cas, les deux groupes devraient se distinguer sur le plan cognitif, le premier se caractérisant par des atteintes de la mémoire épisodique et le second se caractérisant par des atteintes de la MdeT. Les deux groupes ont donc été comparés sur la base de leurs performances à diverses tâches mesurant ces composantes cognitives. Les résultats ont montré une atteinte de la mémoire épisodique chez les deux groupes. Toutefois, seul le groupe avec anomalies vasculaires présentait un déficit des capacités de mise à jour de la MdeT, telles que mesurées par la tâche de N-back. Notre équipe de recherche est arrivée à des résultats plus nuancés (Labelle et al., 2007) en utilisant un ensemble de tâches pour évaluer les différents aspects de la MdeT chez des personnes avec MCI et des personnes rencontrant les critères du MCI d'origine vasculaire sous-corticale (Frisoni et al., 2002). Nous avons trouvé chez les deux groupes un déficit comparable à la tâche de Brown-Peterson et une performance normale à la tâche de rappel alphabétique. Toutefois, les performances à la tâche de Stroop, qui mesure l'inhibition verbale, étaient davantage atteintes chez les personnes avec MCI d'origine vasculaire que chez les personnes âgées normales ou chez les personnes avec MCI d'origine non-vasculaire. À la lumière de ces résultats, il semble que l'atteinte des fonctions de la MdeT diffère en fonction de la présence ou non d'anomalies

vasculaires. La présence de telles anomalies paraît en effet augmenter la sévérité de l'atteinte exécutive.

### **4.3. La mémoire sémantique**

La mémoire sémantique réfère à l'ensemble des connaissances acquises sur les personnes, sur le monde et sur les objets emmagasinées indépendamment de leur contexte d'acquisition. Elle concerne différentes catégories d'information dont les catégories abstraites et concrètes et parmi celles-ci, les vivants et les non-vivants. Elle comprendrait également les connaissances associées aux personnes connues – proches ou célèbres – tant leur visage, que leur nom et les informations sémantiques les concernant. La MA se caractérise par une atteinte portant sur l'ensemble de ces catégories sémantiques (pour une revue, voir Chertkow et al. 1990, et plus récemment, Adlam et al. 2006). Étant donné l'atteinte marquée de la mémoire sémantique dans la MA, on peut s'attendre à ce que les personnes avec MCI produisent aussi des erreurs dans les tâches de nature sémantique. Un certain nombre d'études rapportent en effet des atteintes à ce niveau. Ainsi, les personnes avec MCI ont des déficits dans des tâches de fluence catégorielle dans lesquelles elles doivent énumérer le plus grand nombre d'items membres d'une catégorie particulière, par exemple, la catégorie des animaux. Economou et al. (2007) ont montré chez les personnes atteintes de MA à un stade précoce de même que chez celles avec MCI que la fluence catégorielle pour les animaux étaient touchée. Les résultats des personnes avec MCI étaient inférieurs à ceux des contrôles mais supérieurs à ceux obtenus par les personnes avec la MA. La réalisation de la tâche de fluence catégorielle repose certes sur la présence d'un réseau sémantique intact, mais elle exige également que le participant soit en mesure de déployer une recherche active en mémoire et d'inhiber les candidats inadéquats. Puisque la fluence catégorielle dépend en partie des fonctions exécutives, l'atteinte observée dans le MCI pourrait s'expliquer par un déficit exécutif plutôt que par une détérioration du réseau sémantique. En ce sens, Kramer et

collaborateurs (2006) ont observé que les personnes avec MCI présentaient une fluence catégorielle diminuée ainsi que des déficits des fonctions exécutives (stroop condition interférence). D'autres types d'atteintes rapportées récemment chez les personnes MCI sont toutefois plus difficiles à interpréter comme relevant des fonctions exécutives et pourraient signaler une altération précoce des connaissances sémantiques.

L'atteinte sémantique ne se limite en effet pas au seul test de fluence catégorielle. Adlam et son équipe (2006) ont étudié la mémoire sémantique chez les personnes atteintes de la MA et de MCI avec différents type de test (ex: fluence catégorielle, dénomination, association mot-image, savoirs sur les objets). Ils rapportent que les personnes avec MCI sont touchées dans une tâche de dénomination d'objets, dans un test évaluant les connaissances sur les objets ainsi qu'en fluence catégorielle. Duong et collaborateurs (2006) ont proposé un protocole distinguant la mémoire sémantique automatique (mesurée par des tâches de décision lexicale et d'amorçage sémantique) et la mémoire sémantique intentionnelle (mesurée par des tâches de dénomination d'images). Comme les deux composantes de la mémoire sémantique sont altérées dans la MA, les auteurs ont voulu savoir s'il en était de même chez les personnes avec MCI. Les résultats indique que les personnes avec MCI n'était déficitaire que dans les tâches faisant appel à la mémoire sémantique intentionnelle.

Des résultats intéressants ont aussi été rapportés lorsqu'est manipulée la nature des items sur lesquels porte le jugement sémantique. Ainsi, des auteurs ont rapporté la présence de difficultés dans la dénomination d'items peu fréquents chez les personnes avec MCI (Adlam et al. 2006). Ces personnes montrent aussi des difficultés à dénommer des personnes célèbres (Dudas et al, 2005), leurs déficits dans cette tâche étant aussi important que celui observé chez les personnes atteintes de la MA. De même, Estevez-Gonzalez et al. (2004) ont évalué la reconnaissance des visages de personnes célèbres chez des personnes normales et des personnes

avec MCI. Ils ont ensuite examiné les résultats des MCI qui ont évolué vers la MA dans les deux ans qui ont suivi. Ils ont trouvé que ceux qui avaient évolué vers la MA avaient des résultats inférieurs à ceux qui étaient demeurés stables.

## **5. L'histoire naturelle du MCI dans le continuum avec la démence**

La MA se caractérise par un déclin graduel des fonctions cognitives. Le MCI se situant la plupart du temps en continuité avec la MA, on s'attend à ce que les fonctions cognitives se détériorent aussi de façon graduelle pendant cette période. On en connaît toutefois peu sur l'histoire naturelle du MCI, c'est-à-dire sur la façon dont les atteintes cognitives se modifient au cours de la période pendant laquelle les personnes répondent aux critères du MCI. On ne croit bien sûr pas qu'il y ait une conversion abrupte du MCI vers la MA, mais peu d'études ont porté sur la façon dont les difficultés cognitives se déploient pendant cette période. Or on sait que les anomalies neuropathologiques augmentent pendant la MA tant sur le plan de leur sévérité, que du nombre de régions affectées. D'un point de vue théorique, une meilleure connaissance de l'histoire naturelle des atteintes cognitives pendant la phase du MCI est susceptible d'apporter des informations complémentaires à l'étude de l'effet des lésions non-évolutives sur la cognition. En effet, la dynamique des atteintes cognitives au fur et à mesure de l'accumulation des lésions renseigne sur les modèles de réorganisation cérébrale. Ce type d'informations permet ainsi de connaître la façon dont le cerveau vieillissant compense les lésions d'apparition graduelle. D'un point de vue clinique, l'étude de l'histoire naturelle du MCI pourrait permettre de mieux comprendre les raisons qui sous-tendent l'hétérogénéité actuelle du syndrome sur le plan pronostique et permettre de proposer des critères plus adéquats et plus stables. L'objectif de cette dernière section est donc de faire le point sur l'histoire naturelle du MCI, c'est-à-dire, sur la façon

dont les atteintes cognitives s'installent et évoluent pendant cette phase très précoce de la maladie.

Certains auteurs soutiennent que la mémoire épisodique est la seule fonction cognitive affectée dans MCI et que seule la sévérité de cette atteinte augmenterait pendant la phase du MCI. Pour ces auteurs, la séquence d'atteinte commencerait par des anomalies de la mémoire épisodique, puis du contrôle exécutif et enfin du langage et/ou de la perception (Perry & Hodges, 1999). Les déficits exécutifs, langagiers et perceptifs n'apparaîtraient que lorsque le patient entrerait dans la phase clinique de la MA (Perry & Hodges, 1999; Petersen, 2003). Plusieurs études montrent que cela n'est toutefois pas le cas. Certaines données pertinentes pour mieux comprendre l'histoire naturelle de personnes avec MCI proviennent de l'étude des variables cognitives qui prédisent le développement ultérieur de la MA. Les études réalisées à ce jour rapportent que ce sont les personnes qui, en plus des déficits de mémoire épisodique, présentent des déficits des fonctions exécutives qui sont le plus à risque de progresser vers la MA (Tierney et al., 1996; Petersen et al., 1997; Kluger et al., 1999; Chen et al., 2000). Cela suggère que ces deux domaines cognitifs sont atteints tôt dans la MA et dans les phases qui la précèdent.

Dans une étude longitudinale portant sur un groupe de personnes avec MCI et un autre avec la MA, Lambon Ralph et collaborateurs (2003) ont montré que les changements cognitifs survenant chez le MCI étaient graduels mais relativement importants sur le plan de la mémoire épisodique, pour ensuite atteindre le domaine du langage et de la perception visuelle. Bien que des profils distincts aient pu être identifiés dans le MCI, une certaine forme d'homogénéité a été observée dans l'évolution des patients. Malheureusement, l'évolution des déficits de la MdeT et des fonctions exécutives n'a pas été mesurée dans cette étude, ce qui ne permet pas de savoir si ces domaines étaient touchés aussi rapidement que la mémoire épisodique.

Bennett et collaborateurs (2002) ont suivi annuellement pendant 6 ans 211 personnes avec MCI et 587 individus atteints de la MA. En se basant sur les résultats obtenus lors d'une évaluation cognitive extensive, ils ont calculé des scores composites reflétant la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, la MdeT, la vitesse perceptuelle et les habiletés visuo-spatiales. Au premier temps de mesure, ils ont trouvé des déficits dans chacun des domaines évalués. Par contre, l'importance du déclin cognitif observé lors des six évaluations annuelles subséquentes variait selon le domaine cognitif. Les personnes avec MCI montraient un déclin cognitif plus important que les personnes âgées saines sur le plan de la mémoire épisodique, de la mémoire sémantique et, dans une moindre mesure, sur le plan de la mémoire de travail.

Bref, on connaît encore peu de choses sur le rythme et le patron du déclin cognitif pendant la phase du MCI. Les quelques études disponibles suggèrent un rythme de déclin qui varie en fonction des domaines cognitifs mesurés. Toutefois, elles sont nettement insuffisantes et sont jusqu'à maintenant axées sur les grands domaines de la cognition et ne portent pas une attention particulière aux domaines les plus fins de la cognition. Il reste aussi à déterminer si les différences individuelles dans le rythme et la nature du déclin cognitif dépendent de facteurs individuels, génétiques ou environnementaux et s'il est possible d'en modifier le cours (voir Belleville et al, sous presse).

## **6. Retour sur la notion de MCI**

Bien que le concept de MCI ait suscité un très grand nombre de travaux, les critères sur lesquels il repose et son utilité clinique sont loin de faire consensus. Des critiques ont ainsi été formulées à propos de certains critères initialement proposés par Petersen (Ritchie et Touchon, 2000 ; Belleville, 2002 ; Blanchet et al, 2002 ; Ritchie, 2004). L'une de ces critiques porte sur la spécificité de l'atteinte cognitive, décrite comme ne portant que sur la mémoire. Plusieurs travaux



récents révèlent en effet qu'une atteinte importante des fonctions exécutives est déjà présente dans le MCI (ex : Belleville et al., 2007; Chen et al., 2000; Tierney et al., 1996). De plus, un certain nombre d'études rapportent que les personnes ayant un déficit unique de mémoire sont moins à risque de développer la MA que les personnes dont plus d'un domaine cognitif est touché (ex : Ritchie et al., 2001).

Pour rendre compte de la variabilité des patrons cognitifs observés dans le MCI, Petersen et Morris (2005) ont proposé une nouvelle classification qui tient compte des deux grandes formes de MCI, une forme amnésique et une forme non-amnésique. Cette classification distingue aussi les personnes avec MCI dont l'atteinte ne couvre qu'un champ cognitif (domaine unique) et ceux dont l'atteinte couvre plus d'un champ cognitif (domaine multiple). La combinaison des deux caractéristiques permet d'identifier quatre formes de MCI 1) amnésique domaine unique dont l'atteinte ne concerne que la mémoire ; 2) amnésique domaine multiple dont l'atteinte concerne la mémoire et au moins un autre domaine cognitif ; 3) non-amnésique domaine unique dont l'atteinte touche un seul domaine cognitif, autre que la mémoire, comme le langage ou les fonctions exécutives ; 4) non-amnésique domaine multiple, qui concerne plusieurs domaines cognitifs autres que la mémoire. Petersen et collaborateurs ont aussi formulé l'hypothèse que différentes étiologies sous-tendaient les différentes formes de MCI. Selon Petersen et Morris, la forme amnésique – domaine unique ou domaines multiples – serait plus susceptible d'être un précurseur de la MA.

La présence d'une plainte subjective est un autre critère du MCI ayant fait l'objet de critiques. D'abord, il a été montré que la plainte subjective est peu fiable chez les personnes avec MA, celle-ci n'étant pas associée à l'importance des atteintes de mémoire (Kashiwa et al., 2005; Starkstein et al., 2006; Clément, Belleville & Gauthier, sous presse). Des résultats similaires ont été obtenus chez les personnes avec MCI, qui rapportaient moins de difficultés que leur proche

(Vogel et al, 2005) et chez qui aucune relation n'était observée entre l'importance de la plainte celle des atteintes cognitives (Carr et al., 2000; Derouesne et al., 2004; Farias et al., 2005; Jungwirth et al., 2004). Ces résultats suggèrent que la plainte pourrait être un indicateur peu fiable de la gravité des déficits dans la MA, voire même dans le MCI. Ces personnes auraient des difficultés à poser un jugement précis sur leurs compétences mnésiques (voir Perrotin, Belleville et Isingrini, 2007) et souffrirait d'anosognosie. Ces résultats pourraient remettre en doute la pertinence de la plainte comme critère du MCI.

Une étude menée dans nos laboratoires confirme ces conclusions tout en les nuancant (Clément, Belleville & Gauthier, sous presse). Dans cette étude, la présence et la sévérité de la plainte ont été évaluées chez des personnes avec MCI à l'aide d'un questionnaire détaillé couvrant différents domaines de la vie quotidienne (Questionnaire d'Auto-Évaluation de la Mémoire; van der Linden et al, 1989). Cette mesure contraste avec celles utilisées dans la plupart des études rapportées plus haut qui mesuraient la plainte avec de courts questionnaires, parfois même avec une simple question générale. Lorsqu'elles étaient comparées à des personnes âgées normales, les personnes avec MCI manifestaient une plainte plus importante, particulièrement dans les domaines reflétant le fonctionnement de la mémoire épisodique (ex : le souvenir des événements, du contenu des conversations ou du contenu des livres et de films). Dans ces domaines, leur niveau de plainte était d'ailleurs similaire à celui observé chez des personnes avec la MA. Par contre, aucun domaine de la plainte n'était associé à leurs performances aux tests objectifs de mémoire. Seuls les fonctions exécutives et l'atteinte cognitive générale étaient associés à deux domaines de la plainte, soit la mémoire des conversation et la mémoire du contenu des livres et des films. Chez les personnes avec MA, aucune mesure objective n'était reliée aux différents domaines de la plainte. Il semble donc que les personnes avec MCI présentent une plainte de mémoire importante mais que leur plainte repose sur une évaluation de

leur performance cognitive générale et non sur une évaluation de l'efficacité même de leur mémoire. Nos résultats indiquent aussi que le niveau de plainte n'augmente plus lorsque les personnes avec MCI évoluent vers la MA et qu'il cesse alors de refléter leur niveau d'atteinte cognitive général. Ces résultats sont cohérents avec ceux faisant appel à des mesures de métamémoire qui demandent aux participants d'estimer leur performance à des tâches de mémoire épisodique. Nous avons observé que les personnes avec MCI avaient tendance à surestimer leur performance (Perrotin, Belleville & Isingrini, 2007).

Certains auteurs sont allés jusqu'à remettre en question la pertinence du concept même de MCI. Ces auteurs considèrent essentiel de reconnaître le plus précocement possible les personnes avec la MA mais ils sont d'avis que le MCI est un concept flou, hétérogène et instable dans le temps. Ainsi, avec sa définition actuelle, le MCI ne permettrait pas d'identifier les personnes qui sont dans une phase pré-clinique de la MA. Certains ont plutôt proposé de modifier les critères de la MA afin d'inclure dans cette entité clinique les personnes qui présentent une atteinte de la mémoire épisodique (qui n'est pas compensée par les indices sémantiques), ainsi qu'une altération neurobiologique (Dubois et al., 2007). Cette approche nous apparaît intéressante mais prématurée. En effet, à ce jour, les données soutenant la validité diagnostique des critères proposés par Dubois et collègues sont nettement insuffisantes. La présence de faux positifs, c'est-à-dire de personnes recevant le diagnostic de MA en l'absence de la maladie, est un problème considérable dans le cas d'une maladie mortelle. Tel qu'il sera discuté dans la section suivante, une proportion notable des personnes répondant aux critères du MCI ne développera pas de démence malgré un suivi prolongé (Petersen, 2003). Or il est actuellement impossible d'affirmer que cela n'est pas aussi le cas avec les critères proposés par Dubois et collaborateurs. Puisqu'il demeure à ce jour impossible d'identifier les personnes dans la phase préclinique de la MA sans marge d'erreur et que des résultats probants appuyant la supériorité diagnostique des critères de

Dubois et collaborateurs sont encore à venir, le concept de MCI nous apparaît encore pertinent en recherche et en clinique (voir Chertkow et al, sous presse).

## **7. Résumé et conclusion**

Au cours des dernières années, le nombre d'études portant sur le MCI a connu un accroissement exponentiel. Un grand nombre de ces études ont adopté une approche clinique globale ou alors une approche psychométrique conventionnelle de l'évaluation neuropsychologique. Bien qu'utiles, ces études sont peu informatives sur la nature des processus cognitifs altérés dans le MCI. Un nombre grandissant d'études plus récentes font appel à l'approche de la neuropsychologie cognitive qui s'inspire des modèles du traitement de l'information pour mettre sur pied des modes d'évaluation de la cognition. En isolant différentes composantes cognitives susceptibles de se distinguer sur le plan de leur sensibilité aux stades les plus précoces de la MA, l'approche de la neuropsychologie cognitive contribue de façon originale et utile à la caractérisation du MCI. Ces études ont permis de proposer certains mécanismes sous-tendant le dysfonctionnement cognitif des personnes avec MCI et d'identifier certaines tâches particulièrement sensibles au MCI. Il reste encore à déterminer si ces tâches permettent de distinguer lesquelles parmi ces personnes développeront la MA. Dans la plupart des cas, en effet, la capacité à prédire la progression future vers la MA de ces tests n'a pas été évaluée. Ces études ont également permis, dans certains cas, d'évaluer si le MCI se situe sur un continuum de sévérité avec la MA. Ainsi, certaines études portant sur la mémoire épisodique rapportent des atteintes qualitativement similaires entre MCI et MA, les deux groupes se distinguant presque essentiellement par la sévérité moindre des atteintes des personnes avec MCI comparativement à celle avec la MA. Sur le plan exécutif toutefois, on note un nombre relativement important de compétences entièrement préservées chez les personnes avec MCI bien

qu'elles soient sévèrement atteintes chez celles avec la MA. Il est donc possible que l'atteinte exécutive connaisse une évolution plus abrupte pendant la phase du MCI, c'est-à-dire qu'elle serait partielle en début d'évolution, mais gagnerait rapidement en sévérité à mesure que le patient approche de la MA. Cette différence dans le patron des atteintes est intéressante, car elle permet d'appréhender l'histoire naturelle de la MA et d'illustrer la façon dont les composantes fines de la cognition s'altèrent au fur et à mesure de la progression des anomalies neurobiologiques.

Sur le plan clinique, les études portant sur le MCI nous apparaissent comme capitales. L'impact social de la MA est immense et les personnes atteintes par la maladie ainsi que leurs proches espèrent que des interventions efficaces leur soient proposées. Il existe peu d'intervention pharmacologique efficace actuellement (pour une revue de la question, voir Gauthier et al, 2006), mais on sait que certaines interventions cognitives permettent d'augmenter le fonctionnement mnésique et le bien-être des personnes avec MCI (Belleville et al, 2006 ; Belleville, 2006 ; sous presse ; Massoud et al, sous presse). Évidemment, ces interventions, qu'elles soient pharmacologiques ou non-pharmacologiques, devront être offertes le plus tôt possible dans l'évolution de la maladie. Le diagnostic précoce permet également au patient et à la famille de se préparer à la maladie, à ses conséquences et aux choix qu'ils devront faire à un moment où la personne atteinte peut en comprendre tous les enjeux. De plus, il pourrait permettre aux personnes atteintes qui le désirent de s'exprimer et d'apporter leur propre éclairage sur la maladie et sur la façon dont elles s'adaptent à leurs déficits. Un tel changement d'optique est susceptible de contribuer au sentiment de contrôle et de dignité des personnes atteintes. Il est susceptible de permettre également des avancées fort importantes dans la façon dont la maladie est perçue socialement. Pour l'instant, l'existence d'un concept syndromique tel que le MCI permet de répondre à ces objectifs sans courir le risque de donner un diagnostic de MA à un

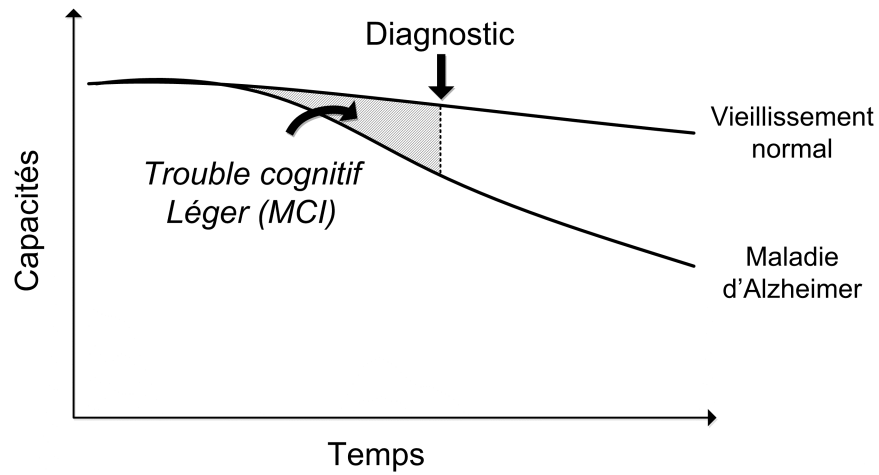
patient qui pourrait ne pas développer la maladie. Nous croyons qu'il s'agit là d'un compromis souhaitable compte tenu de l'état actuel des connaissances.

## **Remerciements**

Sylvie Belleville reçoit est chercheur national du Fond de la Recherche en Santé du Québec. Stéphanie Sylvain-Roy reçoit une bourse de maîtrise du Conseil de la Recherche en Sciences Naturelles et en Génie du Canada.

**Figure 1.**

Illustration de la progression des difficultés cognitives dans le vieillissement normal et de la place du MCI dans la progression des symptômes vers une Maladie d'Alzheimer.





## References

- Adam, S., Van der Linden, M., Ivanoiu, A., Juillerat, A.-C., Bechet, S., & Salmon, E. Optimization of encoding specificity for the diagnosis of early Alzheimer's disease: the RI-48 task. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* (2007), 29(5) : 477-487.
- Adlam, A.L., Bozeat, S., Arnold, R., Watson, P., Hodges, J.R. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex* (2006), 42(5) : 675-684.
- Alescio-Lautier, B., Michel, B. F., Herrera, C., Elahmadi, A., Chambon, C., Touzet, C., & Paban, V. Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: Role of attention. *Neuropsychologia* (2007), 45(8) : 1948-1960.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4<sup>th</sup> ed. (1994) Washington, DC: APA.
- Baddeley, A.D., Baddeley, H.A., Bucks, R.S., & Wilcock, G.K. Attentional control in Alzheimer's disease. *Brain* (2001), 124(8) :1492-1508.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. Working memory. In G. H. Bower (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation; New York: Academic Press* (1974), (8): 47-90.
- Baddeley, A.D., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S., & Spinnler, H. Dementia and working memory. *Q. J. Exp. Psychol. A* (1986), 38(4) : 603-618.
- Belleville, S. & Bélanger, S. Maladie d'Alzheimer : Mémoire de travail, fonctions exécutives et attention. In A.M. Ergis (Ed.) *Actualités sur les Démences : Aspects Cliniques et Neuropsychologiques* Solal, Marseille (2006) : 35-50.
- Belleville, S., Chatelais, J., Fontaine, F., & Peretz, I. *Mémoria: Batterie informatisée d'évaluation de la mémoire pour Mac et PC* Montréal : Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (2002).

- Belleville, S., Chertkow, H. & Gauthier, S. Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, (2007), 21(4) : 458-469
- Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia* (1996), 34(3) : 195-207.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Caza, N. Effect of normal aging on the manipulation of information in working memory. *Mem. Cognit.* (1998), 26(3) : 572-83.
- Belleville, S., Rouleau, N., & Van der Linden, M. Use of the Hayling task to measure inhibition of prepotent responses in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn.* (2006), 62(2) : 113-119.
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology* (2003), 17(1) : 69-81.
- Bennett, I.J., Golob, E.J., Parker, E.S., & Starr, A. Memory evaluation in mild cognitive impairment using recall and recognition tests. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* (2006), 28(8) : 1408-1422.
- Bennett, D.A., Wilson, R.S., Schneider, J.A., Evans, D.A., Beckett, L.A., Aggarwal, N.T., Barnes, L.L., Fox, J.H., & Bach, J. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* (2002), 59(2) : 198-205.
- Blanchet, S., McCormick, L., Belleville, S., Gély-Nargeot, M.-C., Joannette, Y. Les troubles cognitifs légers de la personne âgée : revue critique. *Revue Neurologique (Paris)* (2002), 158(1) : 29-39.

- Bowen, J., Teri, L., Kukull, W., McCormick, W., McCurry, S.M., Larson, E.B. Progression to dementia in patients with isolated memory loss. *Lancet* (1997) 15 : 763-765.
- Burgess, P.W., & Shallice, T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* (1996), 34(4) : 263-272.
- Burgess, P.W., & Shallice, T. *The Hayling and Brixton test* Hartcourt Assessment. The Psychological Corporation (1997).
- Cadilhac, C., Gély-Nargeot, M.-C., Virbel, J., & Nespoulous, J.L. De l'essentiel aux détails : le rappel des structures narratives par des sujets âgés normaux et déments. In J. Lambert & J.-L. Nespoulous (Eds). *Perception auditive et compréhension du langage*. Solal, Marseille, (1997) : 295-317.
- Carr, D.B., Gray, S., Baty, J., Morris, J.C., The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology* (2000), 55 :1724-1727.
- Chen, P., Ratcliff, G.D., Belle, S.H., Cauley, J.A., DeKosky, S.T., & Ganguli, M. Cognitive tests that best discriminate between presymptomatic AD and those who remain nondemented. *Neurology* (2000), 55(12) : 1847-1853.
- Chertkow, H., Bub, D. Semantic memory loss in dementia of alzheimer's type. *Brain* (1990), 113(2) : 397-417.
- Chertkow, H. Introduction: The Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia, *Alzheimer's and Dementia* (2007), 3(4) : 262-265.
- Clément, F., Belleville, S. & Gauthier, S. Cognitive complaint in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Journal of the Internatioanl Neuropsychological Society* (sous presse).
- Collie, A., Myers, C., Schnirman, G., Wood, S., & Maruff, P. Selectively impaired associative learning in older people with cognitive decline. *J. Cogn. Neurosc.i*(2002), 14(3) : 484-492.

- Dannhauser, T.M., Walkerm Z., Stevens, T., Lee, L., Seal, M., & Shergill, S.S. The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain* (2005), 128(6) : 1418-1427.
- Della Sala, S., Cowan, N., Beschin, N., & Perini, M. Just lying there, remembering: Improving recall of prose in amnesic patients with mild cognitive impairment by minimising interference. *Memory* (2005), 13(3-4) : 435-440.
- Desrouesné, C., Rapin, J.R., Lacomblez, L. Plainte mnésique chez 200 sujets répondant aux critères de l'*age-associated memory impairment* : corrélats psychoaffectifs et cognitifs. *Psychologie et NeuroPsychiatrie du vieillissement* (2004), 2(1) : 67-74.
- Dubois, B., Feldman, H., Jacova, C., DeKosky, S., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S. Jicha, G. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The lancet neurology* (2007), 6(8) : 734-746.
- Dudas, R.B., Clague, F., Thompson, S.A., Graham, K.S., & Hodges, J.R. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* (2005), 43(9) : 1266-1276.
- Duong, A., Whitehead, V., Hanratty, K., Chertkow, H. The nature of lexico-semantic processing deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* (2006), 44(10) : 1928-1935.
- Economou, A. Papageorgiou, S.G., Karageorgiou, C., Vassilopoulos, D. Nonepisodic Memory Deficits in Amnesic MCI. *Cognitive and Behavioral Neurology* (2007), 20(2) : 99-106.
- Elias, M.F., Beiser, A., Wolf, P.A., Au, R., White, R.F., & D'Agostino, R.B. The preclinical phase of Alzheimer's disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch. Neurol.* (2000), 57(6) : 808-813.
- Ergis, A.M., Gély-Nargeot, M-C. & Van der Linden, M. *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer*. Solal, Marseille, (2005) : 1-387.

- Estévez-Gonzalez, A., Garcia-Sanchez, C., Boltes, A., Otermin, P., Pascual-Sedano, B., Gironell, A., Kulisevsky, J. Semantic Knowledge of Famous People in Mild Cognitive Impairment and Progression to Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (2004) 17 : 188-195
- Farias, S.T., Mungas, D., Jagust, W. Degree of discrepancy between self and other-reported everyday functioning by cognitive status: dementia, mild cognitive impairment, and healthy elders. *International Journal of Geriatric Psychiatry* (2005), 20(9): 827-834.
- Flicker, C., Ferris, S.J., & Reisberg, B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* (1991), 41(7) : 1006-1009.
- Frisoni, G.B., Galluzzi, S., Bresciani, L., Zanetti, O. & Geroldi, C. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: Clinical characteristics and outcome. *J. Neurol* (2002), 249(10) : 1423-1432.
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R.C., Richie, K., Broich, K., Belleville, S., Brodaty, H., Bennett, D., Chertkow, H., Cummings, J.L., de Leon, M.J., Feldman, H., Ganguli, M., Hampel, H., Scheltens, P., Tierney, M.C., Whitehouse, P., & Winblad, B. Mild cognitive impairment. *Lancet* (2006), 367(9518) : 1262-1270.
- Goldman, W.P., Baty, J.D., Buckles, V.D., Sahrman, S., & Morris, J.C. Motor dysfunction in mildly demented AD individuals without extrapyramidal signs. *Neurology* (1999), 53(5) : 956-962.
- Grober, E., & Kawas, C. Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychol. Aging* (1997), 12(1) : 183-188.
- Hudon, C., Belleville, S., Souchay, C., Gély-Nargeot, M.-C., Chertkow, H., & Gauthier, S. Memory for gist and detail information in Alzheimer's disease and Mild cognitive impairment. *Neuropsychology* (2006), 20(5) : 566-577.

- Ivanoiu, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A.-C., Mulligan, R., & Seron, X. Memory evaluation with a new cued recall test in patient with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Neurol.* (2005), 252, (1) : 47-55.
- Jungwirth, S., Fischer, P., Weissgram, S., Kirchmeyr, W., Bauer, P., Tragl, KH. Subjective memory complaints and objective memory impairment in the Vienna-Transdanube aging community. *Journal of the American Geriatrics Society* (2004), 52(2) : 263-268.
- Kawas, C.H., Corrada, M.M., Brookmeyer, R., Morrison, A., Resnick, S.M., Zonderman, A.B., & Arenberg, D. Visual memory predicts Alzheimer's disease more than a decade before diagnosis. *Neurology* (2003), 60(7) : 1089-1093.
- Kashiwa, Y., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Nakamura, K., Ueda, H., Fukui, K. Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (2005), 59(6) : 697-704.
- Kintsch, W., & Van Dijk, T.A. Toward a Model of Text Comprehension and Production. *Psychol. Rev.* (1978), 85(5) : 363-394.
- Kluger, A., Ferris, S.H., Golomb, J., Mittelman, M.S., Reisberg, B. Neuropsychological Prediction of Decline to Dementia in Nondemented Elderly. *J. of Geriatric Psychiatry and Neurology* (1999), 12(4) : 168-179.
- Kluger, A., Gianutsos, J.G., Golomb, J., Ferris, S.H., & Reisberg, B. Motor/psychomotor dysfunction in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease: diagnostic and differential diagnostic features. *Int. Psychogeriatr.* (1997), 9(1) : 307-316.
- Kramer, J.H., Nelson, A., Johnson, J.K., Yaffe, K., Glenn, S., Rosen, H.J., Miller, B.L. Multiple Cognitive Deficits in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (2006), 22 : 306-311.

- Labelle, M.-A., Belleville, S., Bocti, C., Massoud, F., Mellah, S., Villeneuve, S., Joncas, S., Gilbert B., Fontaine, F., Enriquez, A., & Gauthier, S. *Caractérisation de la mémoire de travail et des fonctions exécutives dans le trouble cognitif léger d'origine vasculaire* (2007).. Colloquium for the 25th anniversary of the Centre de recherche Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montréal, Canada.
- Lambon Ralph, M.A., Patterson, K., Graham, N., Dawson, K., & Hodges, J.R. Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain* (2003), 126(11) : 2350-2362.
- Lekeu, F. & Van der Linden, M. Le fonctionnement de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. In A.M. Ergis, M.C. Nargeot & M. Van der Linden (Eds.) *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer*, Solal, Marseille, (2005) : 73-117.
- Levinoff, E., Saumier, D., & Cherkow, H. Focused attention deficits in patients with Alzheimer's deficits and mild cognitive impairment. *Brain Cogn.*(2005), 57(2) : 127-130.
- Loewenstein, D.A., Acevedo, A., Luis, C., Crum, T., Barker, W., & Duara, R. Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* (2004), 10(1) : 91-100.
- Maruff, P., Collie, A., Darby, D., Weaver-Cargin, J., Masters, C., & Currie, J. Subtle memory decline over 12 months in mild cognitive impairment. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* (2004), 18(3-4) : 342-348.
- Massoud, F., Belleville, S., Bergman, H., Kirk, J., Chertkow, H., Nasreddine, Z., Joannette, Y., Freedman, M. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia : Part B, therapy. *Alzheimer's and Dementia* (2007), 3(4) : 283-291.

- Masur, D.M., Fuld, P.A., Blau, A.D., Crystal, H., & Aronson, M.K. Predicting development of dementia in the elderly with the selective reminding test. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* (1990), 12(4) : 529-538.
- Morris, R.G. Short-term forgetting in senile dementia of the Alzheimer's type. *Cognitive Neuropsychologia*(1986), 3 : 77-97.
- Moulin, C.J.A., James, N., Freeman, J.E., & Jones, R.W. Deficient acquisition and consolidation : intertrial free recall performance in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*(2004), 26(1) : 1-10.
- Nordahl, C.W., Ranganath, C., Yonelinas, A.P., DeCarli, C., Reed, B.R., & Jagust, W.J. Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* (2005), 43(11) : 1688-1697.
- O'Brien, J.T., Beats, B., Hill, K. Do subjective memory complaints precede dementia? A three-year follow-up of patients with supposed 'benign senescent forgetfulness'. *Int J Ger Psychiatry* (1992), 7(7); 481-486.
- Perri, R., Carlesimo, G.A., Serra, L., Caltagirone, C., & The Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease. Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment, *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* (2005), 27(8) : 1033-1055.
- Perrotin, A., Belleville, S., Isingrini, M. Metamemory monitoring in mild cognitive impairment: Evidence of a less accurate episodic feeling-of-knowing. *Neuropsychologia* (2007), 45(12) : 2811-2826.
- Perry, R.J., & Hodges, J.R. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain* (1999), 122(3) : 383-404.



- Petersen, R.C. *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's disease* (2003). Oxford: University Press.
- Petersen, R.C., Stevens, J.C., Ganguli, M., Tangalos, E.G., Cummings, J.L., DeKosky, S.T. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review), *Neurology* (2001), 56 : 1133-1142.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Kokmen, E., & Tangalos, E.G. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.* (1997), 9(1) : 65-69.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*(1999), 56(3) : 303-308.
- Ritchie, K., Artero, S., Touchon, J. Classification criteria for mild cognitive impairment. *Neurology* (2001), 56 : 37-42
- Ritchie, K. Mild Cognitive impairment: an epidemiologic perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*(2004), 6(4) : 401-408.
- Starkstein, S.E., Jorge, R., Mizrahi, R., Robinson, R.G. A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (2006), 77 : 719-725.
- Tierney, M.C., Szalai, J.P., Snow, W.G., Fisher, R.H., Nores, A., Nadon, G., Dunn, E., & George-Hyslop, P.H. Prediction of probable Alzheimer's disease in memory-impaired patients: A prospective longitudinal study. *Neurology*(1996), 46(3) : 661-665.
- Van der Linden, M., Wijns, C., Von Frenkell, R., Coyette, F., & Seron, X. (1989). *Un questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire (qam)*. Bruxelles: Editest.

Vogel, A., Hasselbalch, S.G., Gade, A., Ziebell, M., Waldemar, G. Cognitive and functional neuroimaging correlate for anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* (2005), 20(3) : 238-246.

Wylie, S.A., Ridderinkhof, K. R., Eckerle, M. K., & Manning, C. A. Inefficient response inhibition in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* (2007), 45(7) : 1408-1419.