HAL
open science

Biomarqueurs d'imagerie fonctionnelle de la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal

Céline Charroud

To cite this version:

Céline Charroud. Biomarqueurs d'imagerie fonctionnelle de la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal. Neurobiologie. Université Montpellier, 2015. Français. NNT : 2015MONTS006 . tel-01315948

HAL Id: tel-01315948

https://theses.hal.science/tel-01315948v1

Submitted on 13 May 2016

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

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

Collège Doctoral du Languedoc-Roussillon

THÈSE

Pour obtenir le grade de Docteur

Délivrée par l'**Université Montpellier**

Préparée au sein de l'école doctorale
Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé

de l'unité de recherche INSERM U1198
Et de l'Institut d'Imagerie Fonctionnelle et Humaine (I2FH)

Spécialité : **Biologie santé - Neurosciences**

Présentée par **Céline CHARROUD**

Biomarqueurs d'imagerie fonctionnelle de la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal

Soutenue le **15 octobre 2015** devant le jury composé de

Tasnime Akbaraly, CR, INSERM U1198, Montpellier	Directeur de thèse
Nicolas Menjot de Champfleur, MCU-PH, CHRU, Montpellier	Codirecteur de thèse
Michèle Allard, PU-PH-MD, CHU Pellegrin, Bordeaux	Rapporteur
Damien Galanaud, PU-PH, GH Pitié Salpêtrière, Paris	Rapporteur
Audrey Gabelle, MCU-PH, CHRU Montpellier	Invité
Emmanuelle Le Bars, PhD, CHRU, Montpellier	Invité

Inserm · CHRU Montpellier Centre Hospitalier Régional Universitaire · UM2 Université Montpellier 2 Sciences et Techniques

RESUME : Biomarqueurs d'imagerie fonctionnelle de la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal.

Le vieillissement cérébral normal est caractérisé par un déclin progressif de la capacité de traitement des informations en particulier dans le système de la mémoire de travail. Il apparaît donc essentiel d'explorer l'organisation corticale cérébrale sous-jacente au mécanisme de la mémoire de travail dont l'évaluation est rendu possible par l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Les objectifs de ce travail ont consisté à identifier, dans une large cohorte d'individus âgés en bonne santé, les réorganisations des réseaux neuronaux en relation avec (i) l'augmentation de la difficulté d'une tâche de mémoire de travail, (ii) l'âge des individus au cours de la tâche et (iii) la performance de la tâche pendant un état de repos. Trois cent quatre-vingt participants âgés (82 ans, 56% femmes) issus de la cohorte des Trois Cités de Montpellier ont été sélectionnés pour réaliser un examen d'IRMf comprenant une tâche de DIR (reconnaissance d'item en élément différé) et un état de repos. La tâche de DIR s'organisait en trois phases : (i) présentation – une, trois ou six lettres – (ii) rétention – écran blanc – et (iii) réponse – après la présentation d'une lettre cible, le participant indique si cette lettre cible faisait partie ou non de l'ensemble de départ. Dans une première partie, après avoir localisé les régions activées lors des trois phases de la tâche, nos analyses de covariance ont pu identifier, simultanément à la difficulté croissante de la tâche, une augmentation de l'activation dans les réseaux du central exécutif et de saillance pendant les trois phases de la tâche ainsi qu'une diminution dans le réseau du mode par défaut pendant la phase de stimulation et dans les régions limbiques et des ganglions de la base pendant la phase de rétention. Ces résultats suggèrent une interaction entre les réseaux d'augmentation et de diminution. Dans une deuxième partie, nous avons exploré l'effet de l'âge sur l'augmentation de l'activité simultanément avec la difficulté croissante de la tâche. Pendant la phase de stimulation, une réduction de l'activation dans le lobule pariétal gauche a été identifiée chez les individus très âgés par rapport aux individus âgés jeunes suggérant la mise en jeu d'un décalage antéro-postérieur lorsque l'âge augmente. Dans une troisième partie, les réseaux impliqués dans la mémoire de travail (central exécutif, saillance et mode par défaut) ont été mis en évidence pendant l'état de repos. Notre travail a montré que la connectivité fonctionnelle et la performance sont corrélées par : (i) une réduction au sein des réseaux de saillance et du mode par défaut suggérant une altération des processus mémoriels et attentionnels et (ii) une augmentation au sein du réseau du central exécutif évoquant l'implication d'un processus compensatoire. L'ensemble de ces résultats indiquent la présence de réorganisations cérébrales des réseaux neuronaux (saillance, central exécutif et mode par défaut) sous-tendant la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal.

Mots clés : vieillissement ; mémoire à court terme ; imagerie par résonance magnétique ; neuroimagerie fonctionnelle ; cartographie cérébrale ; réserve cognitive.

ABSTRACT: Biomarkers of functional imaging of working memory in normal brain aging.

Normal brain aging is characterized by a progressive decline in information processing ability in particular in the system of working memory. Therefore, it is essential to examine neural substrates underlying the working memory system which can be assessed by functional magnetic resonance imaging (fMRI). The aim of our work is to explore, in a large cohort of healthy elderly individuals, reorganizations in the networks in relation to (i) increase task load during a DIR (delayed item recognition) task, (ii) age during increase DIR task load and (iii) the performance in the DIR task during a resting state. Three hundred and eighty elderly participants (82 years, 56% women) from the Three-City cohort in Montpellier have been selected to perform an fMRI exam including a DIR task and a resting state. DIR task consisted of three phases: (i) stimulation – presentation of one, three or six letters - (ii) retention - blank screen to hold the stimulus items in mind - and (iii) probe - after the presentation of a target letter, the participant indicates whether or not this probe matched a letter in the study array. In the first work, using a covariance analysis, we observed, when the difficulty of the DIR task increases, simultaneously increased activation in salience and central executive networks during three phases separately of the DIR task and decreased activation in DMN during stimulation phase and in limbic regions and deep grey nuclei during retention phase. It may be hypothesized that salience and central executive networks interact in a complex way with DMN and limbic regions and deep grey nuclei. In the second work, age effects on load-dependent increases activations of the task were explored. Reduced activation in the left parietal lobe was identified in very old individuals compared to young old individuals during the stimulation phase suggesting an involvement of posterior–anterior shift with increasing age. In the third work, networks implicated in working memory (central executive, salience and the default mode networks) were highlighted by independent component analysis during the resting state. Our findings have confirmed that the functional connectivity and performance are related by: (i) a decreased in the both salience and the default mode networks and (ii) an increased in the central executive network. We can suggest that the decreased functional connectivity within the salience and the default mode networks could be due attentional and memory processes alterations and/or altered motivation. The increased functional connectivity within the central executive network could be related to compensatory mechanisms meanwhile elders would perform more poorly. All of these studies indicate that brain reorganizations of neural networks (salience, central executive and default mode) underlying working memory in normal brain aging.

Keywords: aging; memory, short term; functional neuroimaging; magnetic resonance imaging; brain mapping; cognitive reserve.

INSERM U1198 Mécanismes moléculaires dans les démences neurodégénératives, Université Montpellier et EPHE, France
I2FH (Institue d'imagerie fonctionnelle humaine), service de neuroradiologie, Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier, France

Remerciements

Aux membres du jury

Je remercie Mme Allard, Mr Galanaud et Mme Gabelle pour avoir accepté d'être les rapporteurs/invités de cette thèse. Je suis très reconnaissante pour vos nombreuses remarques et suggestions qui ont permis d'améliorer la qualité de ce manuscrit.

Aux directeurs de thèse

A Tasnime Akbaraly

Je te remercie pour avoir accepté de diriger ce travail de thèse et pour ton soutien financier. Même si ce champ de la neuroimagerie ne t'était pas familier, tu as eu le courage de placer ta confiance en mes capacités en m'autorisant à participer à un projet aussi ambitieux qui inclut un recrutement exceptionnel de 380 sujets. A tes côtés, j'ai appris à être moins scolaire et plus autonome. Tu as poussé mon esprit analytique afin de provoquer une constante remise en question, mais nécessaire pour évoluer dans le domaine de la recherche. Tu m'as ainsi aidé à développer des objectifs de recherches originaux et à approfondir mes interprétations. Encore merci pour le temps et l'investissement que tu as placé autour de ce projet. Je te souhaite tout le meilleur pour cet heureux évènement à venir.

A Nicolas Menjot de Champfleur

Je tiens à t'exprimer mes plus vifs remerciements pour m'avoir pris sous ton aile et encadré mon travail de thèse. Tu n'as ménagé aucun effort pour me prodiguer, avec gentillesse et bonne humeur, des conseils toujours pertinents. Rapidement, tu as su identifier les faiblesses de mon travail et user de ta pédagogie pour améliorer la précision et la structuration de mes idées. Même si je sais que ton temps était précieux, tu as continuellement répondu présent à mes diverses sollicitations ce qui m'a permis d'être en constante avancement. Ta patience, ton efficacité et ton œil avisé ont été un atout majeur dans ce travail et dans la rédaction des articles. Je te souhaite, ainsi qu'à toute ta famille, Sophie, Victor et Oscar, une vie remplie de joie dans cette toute nouvelle et magnifique maison.

Au codirecteur de Thèse

A Emmanuelle Le Bars

Je t'adresse toute ma gratitude pour avoir accepté de codiriger ce travail. Tu as été à l'origine de cette proposition de thèse et tu as facilité mon insertion professionnelle en me retournant différentes annonces de post doctorat. Ta vivacité d'esprit, ta disponibilité et ton amitié m'ont accompagné tout au long de cette expédition. Tu as eu le recul nécessaire pour faire avancer mes projets et tu as souvent guidé mes interprétations sous un autre angle. Je me plais à répéter que ton sens de la recherche scientifique et ta compétence ont propulsé mes travaux vers des horizons originaux.

Aux compagnons de thèse

De nombreuses rencontres ont eu lieu dans cette salle de recherche ! Je me dois de faire un long discours sur toutes les personnes formidables que j'ai eu l'honneur de croiser : Jérémy, Victor, Liesjet, Vincent, Jérôme, Anthony B, Anthony G, Jonathan, Salma, Clara, Meriem, Naila, Nicolas, Martin, Joris, Cyril, Matthieu, Marie Hélène, François, Lauranne et toutes celles que je n'aurais malheureusement pas mentionnées ici… Par votre présence, vous avez permis de rendre le quotidien plus heureux.

Anthony B, merci pour tes conseils en resting-state et sur les voyages ! J'ai bien pris note ! J'espère que tu auras tous les financements que tu souhaites et que tu continueras dans la recherche.

Anthony G, j'espère que tu réaliseras les articles que tu désires. Surtout pas de découragement, à force de chercher ont fini toujours par trouver ! Je croise les doigts pour que ta thèse soit couronnée de succès ;)

Liesjet, enfin une fille dans l'équipe ! Ta rencontre a été un vrai bonheur et grâce à ton énergie, tes encouragements et ta gentillesse, tu as été d'un précieux soutien surtout en cette fin de thèse. Non, non je ne suis pas fatiguée ☺ Je te souhaite plein de bonheur !!

Vincent, j'ai eu la chance de croiser ton chemin mais je n'ai aucun doute sur le fait qu'on se rencontrera à nouveau sur Suisse. Je te remercie pour avoir pris le temps de relire mes travaux, pour toutes nos discussions et pour tes nombreux conseils. Attention à footix, je serai attristée d'apprendre qu'il n'a plus de voix !

Victor, encore merci pour tous ces moments de rage, mais tu resteras mon équipier de choix dans quake ! Il ne faut pas relâcher nos efforts et essayer de ternir la réputation de l'incontournable Mobilettator ! Je te souhaite vraiment bon courage pour la thèse que tu entames. Heureusement, si besoin, tu as un expert à tes côtés !

En parlant du loup, mention spéciale à Jérémy, dit Mobilette, mon acolyte de thèse. Je souhaitais t'exprimer un grand MERCI, pour ta simple présence de tous les jours. Notre entente n'a jamais connue de faille et, j'en suis certaine, perdurera encore très longtemps ! Tu as suivis toutes ces années riches en rebondissements (quoi ? j'ai dit Crescendo ?) et tu as su m'écouter, me guider et me conseiller dans les moments difficiles. Ton humour et toutes ces références ont été une vrai bouffée d'air fraîche… euh… frais :D Merci mille fois pour tes « cours » d'informatique ! D'ailleurs « plus de virus » te dis qu'elle n'a toujours pas installé d'antivirus ! Maintenant que nos thèses s'achèvent, il va falloir que tu contribues encore plus (toujours plus !!) à mes entrainements aux jeux vidéo ! Car, bien entendu, je ne peux pas écrire ces remerciements, sans évoquer les multiples séances de « video game ». Quelle frustration d'assister impassible, au sacre quotidien de Mobilette. Heureusement, en se serrant tous les coudes, nous avons parfois réussi à destituer l'indétrônable Jérémy ! Merci pour toutes ces parties de CS, trackmania, minecraft et bien d'autres encore qui ont permis de nombreux moment de rire et de détente !

C'est avec une petite larme que je quitterai cette salle et sa bonne humeur. Toutefois, pour soutenir les rescapés et les futurs prodiges qui s'y installeront, je m'autorise un petit mot pour les « séniors », notre seule requête serait d'avoir une fenêtre :P

A mes amis,

Je ne vous remercierai jamais assez pour m'avoir encouragé, écouté et soutenu. Une pensée particulière à Pauline, Mylène, Alejandro, Marie-Laure, Nicolas, Michel et Sylvie. Vous avez toujours été présents pour me guider et vous m'avez prodigué de nombreux conseils très pertinents. Bien que totalement involontaire, mais finalement pas négligeable, le chocolat fut également un ami précieux pour mon moral. Son soutien fut inconditionnel, dommage qu'il fallait se limiter quand même à quelques carrés ;-)

A ma famille,

Enfin, les mots les plus simples étant les plus forts, j'adresse toute mon affection à ma famille : oncles, tantes, cousins, cousines et à la patriarche de cette grande famille, ma grand-mère.

Une pensée particulière à ma mère qui a dû supporter mes joies mais aussi ma mauvaise humeur pendant ces longues années de thèse. Vivre dans ce petit studio n'a pas été toujours simple mais fut également sources de beaucoup de fous rires. Cette période de notre vie restera mémorable !!

Pour terminer ces remerciements, une tendre pensée pour toi, papa. Tu n'as malheureusement pas pu assister à l'aboutissement de mon travail mais tu as toujours été convaincu de ma réussite. Ton esprit raisonne dans mon cœur pour guider chacun de mes pas et me donner la persévérance de continuer face à l'adversité.

Table des matières

Table des abréviations **11**
Table des figures **13**
Introduction **16**

PARTIE 1 ..... **21**
Cadre théorique **21**
1. Contexte général du travail de thèse 24
1.1. Mémoire de travail : définition et mesures 24
1.2. Mémoire de travail et vieillissement 27
1.3. Objectif général 29
2. Contexte spécifiques des travaux de thèse : Neuroimagerie fonctionnelle et mémoire de travail 30
2.1. Emergences et principes des techniques de neuroimagerie fonctionnelle 30
2.2. Techniques d'imagerie fonctionnelle appliquée à la mémoire de travail 33
2.2.1. Paradigme d'activation 33
2.2.1.1. Corrélats cérébraux fonctionnels de la mémoire de travail 35
2.2.1.2. Corrélats cérébraux fonctionnels de la mémoire de travail et vieillissement… 37
2.2.2. Paradigme de « repos » 39
2.2.2.1. Historique 39
2.2.2.2. Réseaux du repos – concept du réseau du mode par défaut 40
2.2.2.3. Corrélats cérébraux fonctionnels du réseau du mode par défaut 41
3. Le stade prodomal de la démence 42
4. Objectifs des travaux de thèse 44

PARTIE 2 ..... **47**
Matériels et méthodes **47**
1. Population – cohorte CRESCENDO 50
2. Acquisition des données d'imagerie 55
2.1. Tâche de reconnaissance d'item en élément différé (DIR) 56
2.2. Etat de repos 58
3. Sélection des sujets 58
4. Prétraitement des données 59
5. Outils d'analyse statistique 61
5.1. Modèle linéaire généralisé – GLM 61
5.2. Analyse en variables canoniques de tendances ordinales – OrtCVA 63
5.3. Analyse en Composantes Indépendantes – ACI 66

PARTIE 3 ..... **69**
Réseaux neuraux impliqués dans le processus de mémoire de travail : étude en tâche de reconnaissance d'item en élément différé. **69**
1. Introduction 71
2. Matériels et Méthodes 73
3. Résultats 76
4. Discussion 88

PARTIE 4 ..... **99**
Effet de l'âge sur l'organisation des corrélats cérébraux fonctionnels impliqués dans l'augmentation de la difficulté de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé **99**
1. Introduction 101
2. Matériels et Méthodes 102
3. Résultats 104
4. Discussion 106

PARTIE 5 ..... **111**
Réorganisations de la connectivité fonctionnelle sur les réseaux de l'état de repos. **111**
1. Introduction 113
2. Matériel et Méthodes 114
3. Résultats 118
4. Discussion 123

PARTIE 6 ..... **129**
Discussion générale, conclusion et perspectives **129**
1. Discussion et conclusion générale 131
   1.1. Synthèse des principaux résultats 131
   1.2. Forces et limites 133
2. Perspectives 136
   2.1. Objectifs et hypothèses 136
   2.2. Matériels et méthodes 137
   2.3. Résultats attendus 138

REFERENCES **141**

ANNEXES **167**
Annexe A : Prétraitement des données d'IRM fonctionnelle 169
Annexe B : Productions scientifiques 179

Table des abréviations

ACP	Analyse en Composante Principale (principal component analysis)
ACI	Analyse en Composantes Indépendantes (independant component analysis)
AIC	Akaike information criterion (critère d'information d'Akaike)
ANOVA	ANalysis Of VAriance (analyse de variance)
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CEN	Central Executive Network (réseau du central exécutif)
CRESCENDO	Cognitive REServe and Clinical ENDOphenotype
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra
DIR	Delayed Item Recognition (reconnaissance d'item en élément différé)
DLPFC	DorsoLateral PreFrontal Cortex (cortex préfrontal dorsolatéral)
DMN	Default Mode Network (réseau du mode par défaut)
DMPFC	DorsoMesial PreFrontal Cortex (cortex préfrontal dorsomésial)
DR	Degré de Représentativité (degree of representativity)
DU	Degré d'Unicité (degree of unicity)
EPI	Echo Planar Imaging
GLM	General Linear Model (modèle général linéaire)
HRF	Hemodynamic Response Function (fonction de réponse hémodynamique)
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique (Magnetic Resonance Imaging)
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (functional Magnetic Resonance Imaging)
ITI	InTervalle Inter-stimuli
MA	Maladie d'Alzheimer (Alzheimer disease)
MCI	Mild Cognitive Impairment (troubles cognitifs légers)
MMSE	Mini Mental State Evaluation
MNI	Montreal Neurological Institute
NART	NART : National Adult Reading Test
OrtCVA	Ordinal trends CoVariate Analysis (analyse de tendance ordinale des variables canoniques aléatoires)
PASA	Posterior-Anterior Shift in Aging (décalage antéro-postérieur avec l'âge)
P_{L6}	performance du temps de réponse correct moyen entre les niveaux de difficulté de 1 et 6 lettres.
RT_{L1}	temps de réponse correct moyen pour le niveau de difficulté à 1 lettre
RT_{L6}	temps de réponse correct moyen pour le niveau de difficulté à 6 lettres
SCI	Subjective Cognitive Impairment (plaintes cognitives subjectives)
SN	Salience Network (réseau de saillance)
SPM	Statistical Parametric Mapping
TEP	Tomographie par Emission de Positron
VBM	Voxel Based Morphometry
VLPFC	VentroLateral PreFrontal Cortex (cortex préfrontal ventrolatéral)

Table des figures

Figure 1 : Modèle de la mémoire de travail d'après les travaux de Baddeley&Hitch (2000) 25

Figure 2 : Schéma de la description de la sélection des participants de la cohorte CRESCENDO 51

Figure 3 : Description des différentes phases de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé 56

Figure 4 : Diagramme de description de la sélection des participants. 59

Figure 5 : Etapes de prétraitements des images fonctionnelles 60

Figure 6 : Analyse en Composantes Indépendantes de type spatiale 67

Figure 7 : Analyse en Composantes indépendantes de type temporelle 67

Figure 8 : Etapes de réalisation d'une ACIs 68

Figure 9 : Exemple de matrice des contrastes d'un individu utilisés pour la tâche de reconnaissance d'item en élément différé 74

Figure 10: Matrice design pour un sujet comportant les 3 runs de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé 75

Figure 11 : Différences entre les temps de réponse positifs et négatifs en fonction de l'augmentation de la difficulté de la tâche. 78

Figure 12 : Activations dans les trois phases de la tâche des lettres de reconnaissance d'item en élément différé obtenues par GLM. 79

Figure 13: Réseaux des activations qui augmentent conjointement avec la difficulté de la tâche. 82

Figure 14 : Réseaux des activations qui diminuent conjointement avec la difficulté de la tâche. 85

Figure 15 : Proposition d'un nouveau modèle pour rendre compte des activations qui augmentent et diminuent conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche. 96

Figure 16 : Régions, dont l'activation augmente conjointement avec la difficulté croissante de la tâche, plus fortement activées chez le groupe âgé jeune par rapport au groupe très âgé. 105

Figure 17 : Réseaux pour tous les sujets (337 sujets) obtenus pendant l'état de repos. 117

Figure 18 : Connectivité fonctionnelle au sein du DMN, CEN droit, CEN gauche et SN dans les deux groupes de performance. 120

Figure 19 : Interaction entre les réseaux chez tous les sujets 122

Figure 20 : Schéma de l'hypothèse de travail 137

Figure 21 : Etapes de prétraitement des images fonctionnelles. 169

Figure 22 : Commissure antérieure sur un sujet. Les coupes axiales, coronales et sagittales sont représentées de gauche à droite sur une image anatomique (3DT1). 170

Figure 23 : Carte de déplacement du champ («voxels deplacement map», vdm5)..... 171

Figure 25 : Paramètres de mouvement pour un sujet et un run de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé. Graphique des mouvements estimés de translation dans la direction x (de gauche à droite, ligne bleue), la direction y (avant-arrière, ligne verte), et z (en bas - haut, ligne rouge) et de rotation dans la direction pitch (ligne bleue), roll (ligne verte) et yaw (ligne rouge). 174

Figure 26 : Tissue probability map (TPM) de la matière grise (a), de la matière blanche (b) et du liquide céphalo-rachidien (c) 175

Figure 28 : images issues de la segmentation pour un sujet. De gauche à droite : matière grise, matière blanche et liquide céphalo-rachidien. 176

Figure 29 : Modèle des sujets âgés créé à partir du DARTEL. De gauche à droite, une coupe axiale est représentée pour la matière grise, la matière blanche et le liquide céphalo-rachidien. 177

Introduction

D'un point de vue démographique, le vieillissement de la population constitue l'une des plus importantes transformations sociétales, où, pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, le nombre de personnes âgées de plus de 65 ans dépassera celui des enfants de moins de 5 ans (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/). Entre 2000 et 2050, l'Organisation Mondiale de la Santé a estimé que le pourcentage de personnes âgées de plus de 60 ans dans le monde doublera, passant de 605 millions à deux milliards, ce qui représentera près d'une personne sur trois en France.

En conséquence de l'accroissement du nombre de sujets âgés, un accroissement des affections liées à l'âge est attendu. Les plus fréquentes de ces affections sont les démences qui constituent l'une des causes principales de survenue de handicap chez les personnes âgées (http://www.apmnews.com/print_story.php?numero= 151266). La maladie d'Alzheimer en représente la forme la plus commune. Elle est caractérisée par des troubles affectifs, comportementaux (langage, écriture, mouvement, humeur et sommeil) et des déficits mnésiques qui sont responsables de la symptomatologie clinique de la maladie d'Alzheimer, et ce, même à des stades plus précoces de son évolution (Sylvie Belleville 2009). Les efforts de la recherche se sont dès lors tournés vers la compréhension des processus impliqués dans le développement des troubles neurocognitifs chez le sujet agé, qu'ils restent dans la limite de modifications physiologiques, ou plus prononcés, qu'ils soient responsable de l'évolution vers un état démentiel. C'est dans la caractérisation de ces différents niveaux de trouble neurocognitif que la notion de biomarqueurs prend toute son importance.

Les biomarqueurs représentent des indicateurs biologiques (génétique, biologie moléculaire, etc.) ou d'imagerie utilisés dans le dépistage ou le diagnostic d'une affection ou d'un état prodromal à cette affection (Lajaunias 2011). Dans le cadre des affections neurodégénératives et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer (De Meyer G et al. 2010), les biomarqueurs issus de la recherche visent la compréhension des mécanismes sous-jacents au développement du trouble neurocognitif.

En effet, les altérations cérébrales susceptibles de conduire à un état démentiel sont présentes plusieurs années avant l'installation de manifestations cliniques. Un des enjeux de la recherche est d'autoriser la distinction entre les individus qui développeront un phénotype malade et ceux qui, malgré ces altérations, garderont un fonctionnement cognitif normal. En prérequis à la compréhension de la genèse d'un état pathologique, il est toutefois necessaire de

qualifier les modifications des biomarqueurs en situation physiologique, c'est à dire en situation de vieillissement cérébral normal. En conséquence, la démarche de recherche présentée ici vise à explorer les processus du vieillissement cérébral au sein d'une population âgée jugée saine, hors contexte pathologique. Il s'agit d'individus âgés ne présentant pas de limitations dans leurs activités quotidiennes ni d'incapacités majeures (liées aux maladies chroniques, aux séquelles des affections aiguës ou de traumatismes).

Il est établit que les personnes âgées expérimentent les effets du vieillissement normal par un déclin progressif des fonctions cognitives, en particulier dans le système de la « mémoire de travail » (A. Baddeley, Papagno, et Vallar 1988; Salthouse 1994; M. Van der Linden, Brédart, et Beerten 1994; Sylvie Belleville, Rouleau, et Caza 1998; A. Baddeley 2012). En conséquence, l'étude du fonctionnement cognitif et notamment celui engagé dans la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral chez l'homme a fait l'objet d'une littérature abondante, nécessitant une interdisciplinarité entre épidémiologie du vieillissement, neuropsychologie et plus récemment neuro-imagerie. Avec les avancées dans le domaine de l'imagerie médicale, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle a permis de repenser l'organisation corticale grâce à l'observation des zones d'activation cérébrale distribuées en « réseaux ». Aujourd'hui, l'ensemble des études privilégie l'utilisation de paradigmes dits d'activation et/ou de repos pour apporter une bonne connaissance du rôle des structures cérébrales dans le mécanisme de la mémoire de travail. En conséquence, l'objectif général de cette thèse consiste à faire le lien entre mémoire de travail et imagerie fonctionnelle dans un contexte de vieillissement cérébral normal. Pour cela, nous explorons les bases neurales sous-jacentes à la mémoire de travail chez des individus âgés sains issus de la cohorte CRESCENDO (Cognitive REServe and Clinical ENDO phenotype). Elle est composée de volontaires âgés sains sélectionnés pour ne présenter aucun critère de démence (NINCDS, ADRDA), disposer d'un MMSE (Mini-Mental State Examination) supérieur à 24 et être capable de se déplacer en toute autonomie.

Dans une partie introductive, nous réalisons une description du modèle théorique de la mémoire de travail (modèle de Baddeley) qui est à la base de l'architecture des différents paradigmes d'activation de la mémoire de travail, dont le plus employé est celui de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé. Nous présentons également une autre approche s'appuyant sur le paradigme de repos. Cet état, ne nécessitant pas une participation active du patient, peut constituer une méthode complémentaire pour affiner la compréhension des bases neuronales sous-jacentes à la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral. Après avoir rapporté les résultats des études utilisant ces deux paradigmes, les objectifs et hypothèses des travaux de thèse sont exposés.

Dans une deuxième partie, nous exposons les différentes méthodes que nous utilisons pour répondre aux objectifs de ces travaux de thèse. Tout d'abord, une description de la cohorte CRESCENDO, la méthode de sélection des volontaires et leurs caractéristiques sont détaillés. Puis, les tâches fonctionnelles (tâche de reconnaissance d'item en élément différé et l'état de repos), le protocole d'acquisition, la méthode de prétraitement et les outils d'analyse statistique des images fonctionnelles (le modèle linéaire généralisé, l'analyse des variables de tendance ordinale et l'analyse en composantes indépendantes) sont décrits.

Dans une troisième partie, les travaux de cette thèse se focalisent sur l'exploitation de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé. Certaines études (Nystrom et al. 2000; Manoach et al. 2003; Marvel et Desmond 2010) ont mis en évidence un ensemble de régions impliquées dans la mémoire de travail, en particulier les lobules pariétaux, le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral et l'insula. Ces régions ont également montré être plus fortement recrutées lorsque la difficulté de la tâche augmente (Stern 2009). Pour mieux comprendre les substrats neuronaux engagés dans les différents processus de la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal, le premier objectif de cette thèse vise à identifier les réorganisations de l'activation cérébrale (i) niveau de difficultés confondues et (ii) en relation avec l'augmentation de la difficulté de la tâche chez des individus âgés sains.

Dans une quatrième partie, nous nous focalisons sur la compréhension des disparités entre les individus au cours du vieillissement cérébral. La littérature, en comparant des individus jeunes et âgés, a montré que la façon dont ces régions sont recrutées varie selon les individus : certaines personnes engageraient des réseaux plus efficaces en fournissant moins d'effort pour réaliser une tâche cognitive (Stern 2009; Habeck et al. 2005; Zarahn et al. 2007). D'autres auteurs rapportaient également la présence d'une diminution de l'expression des régions occipitales et pariétales associée à une augmentation de l'activité dans les régions frontales lorsque l'âge augmente. Ainsi, le deuxième objectif de cette thèse explore l'effet de l'âge sur les réorganisations de l'activation cérébrale en relation avec l'augmentation de la difficulté de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé.

Dans une cinquième partie, nos travaux s'intéressent à l'activité cérébrale pendant un état de repos. Des altérations spécifiques ont été rapportées dans les différents réseaux du repos impliqués dans la mémoire de travail, principalement dans le réseau du mode par défaut. Il est aujourd'hui établi que la connectivité fonctionnelle dans le réseau du mode par défaut est réduite lorsque l'âge augmente (Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012; Sala-Llonch et al. 2012). Cependant, la relation entre la connectivité fonctionnelle et les performances reste encore mal

comprise. En conséquence, pour approcher au mieux les bases neurales sous-jacentes au mécanisme de la mémoire de travail, nous évaluons les performances de chaque individu pendant la tâche de reconnaissance d'item en élément différé. Le but de ce travail consiste à explorer l'effet d'une performance de mémoire de travail sur la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux du repos, en particulier du mode par défaut, au cours du vieillissement cérébral.

Pour finir, un travail de perspective s'intéresse aux réorganisations cérébrales dans un contexte pathologique. Par la comparaison entre des individus âgés sains et d'individus avec des troubles cognitifs légers ou atteint de maladie d'Alzheimer, les études ont montré la présence de réoganisations de la connectivité fonctionnelle du réseau du DMN pendant l'état de repos. En parallèle, d'autres auteurs ont rapporté que les niveaux de Aβ42 et de protéine Tau (biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien) sont altérés chez ces individus. En conséquence, afin de mieux discriminer les différents stades de déclin cognitif, l'objectif de notre travail de perspective consiste à explorer la relation entre la connectivité fonctionnelle des réseaux de repos et les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien.

PARTIE 1

Cadre théorique

1. Contexte général du travail de thèse

Cette première partie propose d'établir les bases théoriques pour répondre à nos objectifs d'études. Le premier paragraphe vise à décrire les différents mécanismes de la mémoire de travail et à présenter certains arguments empiriques qui plaident en faveur d'une atteinte des différents processus de la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal. Dans un second paragraphe, nous présentons les deux paradigmes d'imagerie les plus couramment utilisés pour permettre d'examiner les réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire de travail : (i) en « activation » par la tâche de reconnaissance d'item en élément différé et (ii) en état de « repos ». Un dernier paragraphe exposera les différents objectifs des travaux de cette thèse.

1.1. Mémoire de travail : définition et mesures

La mémoire de travail se réfère au système cérébral fournissant le stockage temporaire et la manipulation des informations nécessaires à la réalisation des tâches complexes (compréhension du langage, apprentissage, raisonnement). Elle se situe à l'interface entre mémoire sensorielle et mémoire à long terme en recevant les informations issues des différents sens (ouïe, odorat, toucher, vue et goût) et en retransmettant ces informations dans la mémoire à long terme par des mécanismes de répétition et d'intégration.

La compréhension du fonctionnement de la mémoire de travail repose sur des modèles qui se sont étoffés au cours du siècle dernier. Le dernier modèle, le plus communément admis, est celui de Baddeley et Hitch (Baddeley, A. D., & Hitch, G 1974; A. Baddeley 1988; Gazzaniga et al. 2001). Ce modèle stipule que la mémoire de travail serait composée de différents modules (voir *Figure 1*). Il comporte un administrateur central qui coordonne l'activité de la boucle phonologique impliquée dans le stockage temporaire de l'information verbale et du calepin visuospatial spécialisé dans les informations visuelles et spatiales. Plus tardivement, le buffer épisodique a fait son apparition dans le modèle pour regrouper les informations provenant de ces deux modules et de la mémoire à long terme.

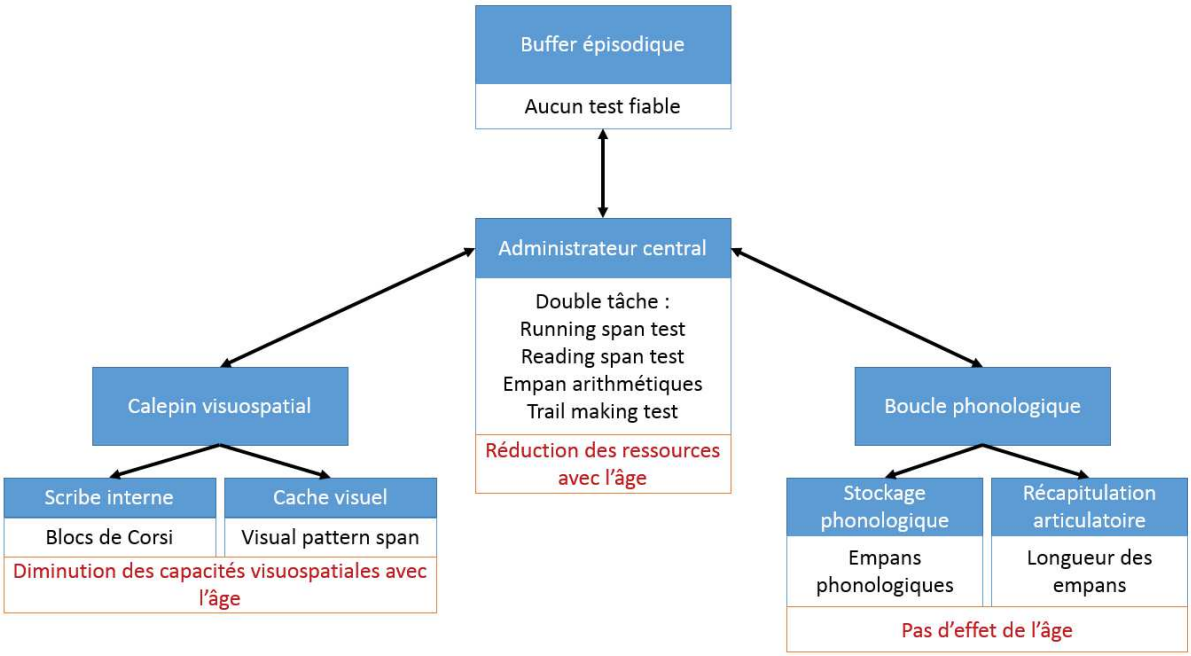

Figure 1 : Modèle de la mémoire de travail d'après les travaux de Baddeley & Hitch (2000)

Le modèle de Baddeley comporte 4 composantes de la mémoire de travail : (i) l'administrateur central évalué à partir de paradigmes « double tâche » comme le running span test, le reading span test, les empans arithmétiques ou le trail making test, (ii) la boucle phonologique composée du stockage phonologique évaluée à partir des empans phonologiques et de la récapitulation articulatoire évaluée par la longueur des empans, (iii) le calepin visuospatial décomposé en scribe interne mesuré par le test des blocs de Corsi et le cache visuel mesuré par le visual pattern span et (iv) le buffer épisodique où aucun test fiable n'est actuellement disponible. Il a été montré que seuls l'administrateur central et le calepin visuospatial sont altérés lorsque l'âge augmente.

Boucle phonologique

La boucle phonologique est un mécanisme qui permet, en convertissant l'information présentée visuellement ou verbalement en code phonologique, de stocker temporairement l'information en mémoire. Un composant passif, le stockage phonologique, permet de maintenir l'information pendant une courte durée (2 secondes) et un composant actif, la récapitulation articulatoire, permet de conserver l'information au-delà des limites du système de stockage de la boucle phonologique.

L'empan, défini comme le plus grand nombre d'items que l'on peut stocker en mémoire, est l'outil de référence pour évaluer le fonctionnement de la boucle phonologique. Des items présentant des similitudes phonologiques (ex. P, B, D) seront utilisés pour évaluer la composante du stockage phonologique. Un déficit de la boucle phonologique sera présent lorsque la différence d'empan entre des items similaires et différents ne sera plus observable (A. D. Baddeley 1966a; A. D. Baddeley 1966b; Conrad et Hull 1964). En revanche, des listes

d'items de longueurs différentes (ex. pain, bibliothèque,…) seront utilisées pour évaluer la composante de récapitulation articulatoire. Cette fois, un déficit de la récapitulation articulatoire sera associé à l'absence de l'effet de longueur des items sur les empans.

Calepin visuospatial

Le calepin visuospatial est un système de stockage et de codage des informations visuelles, des images mentales et de la référence spatiale des objets. Il tend à distinguer deux sous-composants selon la nature et la fonction des tâches impliquées dans le traitement de l'information : un stockage passif (cache visuel) et un mécanisme spatial actif de rafraîchissement (scribe interne) (Logie 1995). Le cache visuel correspond au stockage sous forme d'images statiques dont les propriétés géométriques et chromatiques sont conservées tandis que le scribe interne maintient et régénère le contenu du stockage passif en agissant comme le processus de répétition subvocale de la boucle phonologique.

La tâche des blocs de Corsi est utilisée pour mesurer le scribe interne. Les sujets doivent se souvenir d'une séquence de cubes numérotés pour mesurer l'empan spatial (Corsi 1972) et de la localisation de ces cubes sur une grille pour mesurer l'empan de localisation (Phillips et Christie 1977). Cependant, le « visual pattern span » est utilisé pour évaluer le cache visuel (Wilson, Scott, et Power 1987). L'empan visuospatial correspondra à la grille la plus complexe que le participant peut reproduire.

Administrateur central

L'administrateur central ou centre exécutif est une composante attentionnelle de la mémoire de travail. Son rôle consiste à coordonner les flux d'informations entre les deux sous-systèmes (boucle phonologique et calepin visuospatial) et à assurer l'interface avec la mémoire à long terme. Ainsi, l'administrateur central contrôle les actions automatiques et volontaires (planification, prise de décision, coordination de plusieurs tâches, changement des stratégies, correction d'erreurs) et intervient dans l'actualisation des informations (Gély-Nargeot et al. 2000).

L'administrateur central est mesuré par des paradigmes dits « double tâche » afin de combiner une activité de stockage et de traitement. Des tâches de « running span test » (Brown 1958; Peterson et Peterson 1959), de « Reading span test » (Daneman et Carpenter 1980), d'empan arithmétique (Morris et Jones 1990) ou de « trail making test » peuvent être utilisées tout en combinant une tâche secondaire inférente.

Buffer épisodique

Les mécanismes de fonctionnement de la mémoire de travail et de l'administrateur central ne sont pas encore bien compris de même que leurs relations multiples et complexes avec la mémoire à long terme. Par conséquent, récemment, Baddeley (Baddeley 2000) a souhaité ajouter une composante à son modèle : le buffer épisodique. Ce module est capable d'intégrer des informations provenant de sources diverses (boucle phonologique, calepin visuospatial). Cependant, son rôle majeur vise à transférer les informations vers la mémoire à long terme. Actuellement, le fonctionnement du buffer épisodique est mal connu, sa distinction avec l'administrateur central demande encore à être clarifiée et aucun test fiable n'est disponible pour l'évaluer. En conséquence, dans cette thèse, nous nous restreindrons aux autres modules composant la mémoire de travail (boucle phonologique, calepin visuospatial, administrateur central).

1.2. Mémoire de travail et vieillissement

A partir des concepts et outils décrits ci-dessus, la littérature visant à étudier le fonctionnement de chacun des modules de la mémoire de travail dans le contexte du vieillissement a été examinée.

Boucle phonologique

En comparant les effets de taille et de similarité sur les empans en présentation auditive ou visuelle de lettres ou mots, quelques études ont montré que les différences d'empans entre des items similaires et différents étaient identiques chez 12 individus jeunes et 20 âgés (S. Belleville, Peretz, et Malenfant 1996). Ces auteurs ont également rapporté que les différences entre les empans court et long étaient semblables chez les individus jeunes et âgés.

En explorant d'autres listes d'empan de chiffres et de mots (longs, courts, proches et différents phonologiquement) chez 150 sujets âgés de 30 à 80 ans, les auteurs ont mis en évidence que les effets de longueurs et de similarités n'étaient pas affectés par l'âge (Beerten, Van der Linden, et El Ahmadi 1996). En conséquence, tous ces résultats témoignent d'un fonctionnement normal de la boucle phonologique au cours du vieillissement normal.

Calepin visuospatial

En ce qui concerne la sous-composante du calepin visuospatial, des différences d'âge ont été identifiées pendant la réalisation de tests de Corsi (Myerson et al. 1999; Jenkins et al. 2000; Park et al. 2002). Une détérioration de la performance a été observée chez les individus âgés dans l'empan visuospatial suggérant une altération de la composante du scribe interne.

De plus, d'autres auteurs ont observé une diminution des performances lorsque l'âge augmente pendant la réalisation de « Visual Patterns Test » (Beigneux, Plaie, et Isingrini 2007) plaidant en faveur d'un déficit de la composante du cache visuel.

Administrateur central

Un grand nombre de travaux s'accordent pour suggérer une réduction de l'efficacité de l'administrateur central au cours du vieillissement normal (Andrés et Van der Linden 2000; Bherer, Belleville, et Hudon 2004). Pendant la réalisation de « running span test », certains travaux ont suggéré une détérioration de la fonction de mise à jour de la mémoire de travail lorsque l'âge augmente (Van der Linden. 1992; M. Van der Linden, Brédart, et Beerten 1994). Pour les rappels des 4 derniers items de liste courte (4 consonnes), aucune différence de performance n'est observée entre sujet jeune et sujet âgé. Cette absence d'effet de l'âge peut s'interpréter comme un manque de complexité de la tâche. Les ressources seraient donc peu utilisées par l'administrateur central et le rappel serait peu affecté par les processus de mise à jour. En revanche, lorsque les listes sont plus longues (6 à 12 consonnes), la performance des individus âgés est diminuée par rapport à celle des individus jeunes, mais reste de même amplitude pour les différentes tailles de liste. Les individus âgés réduiraient donc les ressources de l'administrateur central sans déficit des processus de stockage.

Des résultats similaires ont été mis en évidence pendant des *Reading span test*. Les auteurs ont montré que les individus jeunes rappellent une proportion plus élevée de mots que les individus âgés (63,7 % versus 55,68 %) (Auffray, Chever, et Ganier 2014).

Pendant la réalisation de *trial making test,* une étude sur 667 personnes âgées (60 à 96 ans) a rapporté un effet significatif de l'âge. Cependant, l'effet de l'âge a été plus important pour la version B (construction d'une série de chiffres et d'une série de lettres en alternance, ex. 1-A-2-B-3-C...) que la version A (relier une série de chiffres croissante allant de 1 à 25) du test avec un temps d'exécution du test B plus long (Xeno D. Rasmusson 1998). Les perturbations

observées chez les individus âgés suggèrent une détérioration des processus contrôlés alors que les processus automatiques seraient préservés (Albaret et Aubert 2001).

En définitive, contrairement à la boucle phonologique, il apparaît que seules les composantes du calepin visuospatial et de l'administrateur central sont altérées pendant le vieillissement normal. Néanmoins, les études rapportées ci-dessus ne permettent qu'une évaluation indirecte et globale du fonctionnement du cerveau humain (Eustache, Faure, et Platel 1996). Les recherches se sont donc portées sur d'autres techniques pour apporter le lien manquant entre fonctions cognitives et structures cérébrales. Une des pistes de recherche privilégie l'exploration de l'organisation cérébrale corticale sous-jacente au mécanisme de la mémoire de travail. Avec les avancées dans le domaine de l'imagerie médicale, la technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle est devenue l'outil de référence pour mettre en évidence des "cartes d'activation cérébrale" reflétant les corrélats neuronaux des fonctions cognitives. Ainsi, des biomarqueurs de la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral peuvent être mis en évidence par imagerie fonctionnelle. En utilisant des paradigmes dits d'activation et/ou de repos, des modifications associées à la mémoire de travail ont déjà été rapportées en particulier au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et pariétal au cours du vieillissement cérébral (Roberto Cabeza et al. 2004; Stern 2009; Sala-Llonch et al. 2012). Cependant, les observations généralement réalisées sur de faibles échantillons d'individus (N<40), restent encore mal comprises et présentent quelques incohérences dans la littérature scientifique. Il est donc nécessaire de mettre en œuvre de nouvelles études sur des plus larges échantillons d'individus pour mieux appréhender les modifications neuronales impliquées dans la mémoire de travail pendant le vieillissement cérébral.

1.3. Objectif général

Dans cette perspective, l'objectif général de ce travail est d'identifier des biomarqueurs d'imagerie fonctionnelle de la mémoire de travail en explorant les bases neurales sous-jacentes à la mémoire de travail pendant le vieillissement cérébral normal. Pour répondre à cet objectif, une population de personnes âgées saines est recrutée dans l'étude CRESCENDO et deux paradigmes d'imagerie fonctionnelle sont implémentés : une tâche de reconnaissance d'item en élément différé et un état de repos.

Une approche pluridisciplinaire est adopté qui regroupe épidémiologie et neuroimagerie fonctionnelle et un travail collaboratif entre plusieurs équipes de recherche : l'équipe épidémiologie du vieillissement cérébral au sein des INSERM U1198 (Mécanismes moléculaires des maladies neurodégénrératives), l'institut d'imagerie fonctionnelle et Humaine

(I2FH) du service de neuroradiologie du CHRU de Gui de Chauliac de Montpellier et l'unité INSERM U1061 (Neuropsychatrie : recherche épidémiologique et clinique) hébergeant la cohorte 3C.

La suite de ce chapitre vise donc à décrire le principe de l'imagerie fonctionnelle et les différents paradigmes employés dans la littérature pour explorer les bases neurales de la mémoire de travail.

2. Contexte spécifiques des travaux de thèse : Neuroimagerie fonctionnelle et mémoire de travail

2.1. Emergences et principes des techniques de neuroimagerie fonctionnelle

Historique

Les premières méthodes d'exploration des processus cérébraux consistaient en une dissection post mortem confrontées aux observations cliniques. Différentes techniques d'imagerie fonctionnelle ont, par la suite, été développées pour proposer une cartographie in vivo du fonctionnement du cerveau en conditions normal et pathologique (Eustache, Faure, et Platel 1996).

L'électroencéphalographie (EEG), mise au point par Hans Berger (Berger 1929), permet l'enregistrement de l'activité cérébrale par l'intermédiaire d'électrodes disposées sur le scalp du sujet. Les travaux en électroencéphalographie ont ainsi mis en évidence un lien entre la variation de l'activité électrique cérébrale et l'état fonctionnel du cerveau (Sheehy 1984; Silva et Niedermeyer 2012). La résolution temporelle de cette technique est adaptée à l'enregistrement des changements de l'activité cérébrale. Sa résolution spatiale est, quant à elle, médiocre et constitue la limitation majeure de cette méthode. Une série d'améliorations apportées à cette méthode tendent à pallier cet inconvénient. L'utilisation de potentiels évoqués rendent ainsi possible d'enregistrer le décours temporel des fluctuations du signal EEG en fonction d'un stimulus (Landré 2010).

La magnétoencéphalographie (MEG), d'une excellente résolution temporelle, permet d'enregistrer les activités électromagnétiques cérébrales et d'approcher l'origine des signaux dans le cortex (M. Hämäläinen et al. 1993). Néanmoins, cette technique, non invasive et indolore, reste relativement coûteuse, contraignante et dispose d'une faible résolution spatiale.

Par ailleurs, une autre technique, la Tomographie par Emission de Positon (TEP), propose la visualisation d'images des corrélats neuronaux fonctionnels par l'observation des variations locales du débit sanguin cérébral ou du métabolisme. Le principe repose sur l'injection d'un traceur marqué par un isotope faiblement radioactif dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques. Des positons sont alors émis puis désintégrés pour enfin créer des photons perceptibles par des caméras TEP. En évaluant la concentration locale du traceur, les variations de débit sanguin cérébral régional reflétant le niveau d'activité relatif des zones cérébrales peuvent être estimées. Néanmoins, cette approche est irradiante et peut nécessiter plusieurs injections du même traceur.

La technique de l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) s'appuie sur la mesure des variations d'oxygénation du sang, reflet indirect de l'activité neuronale cérébrale. L'IRM fonctionnelle permet la fabrication d'images de l'activité fonctionnelle cérébrale et fournit une localisation spatiale de l'activité (Dale et Halgren 2001). Elle représente donc un outil de choix pour explorer les bases neurales de processus cognitifs divers et nous nous intéresserons plus particulièrement à la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal.

Principe

L'imagerie fonctionnelle repose sur l'étude des variations locales du signal dues aux changements du taux d'oxygénation du sang en réponse à l'activation neuronale, appelé signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) (Logothetis et al. 2001; Heeger et Ress 2002; de Marco et al. 2008). Le signal BOLD reflète les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transportée par l'hémoglobine en fonction de l'activité neuronale du cerveau. Sachant que l'augmentation de l'activité électrique et métabolique des neurones est corrélée à l'augmentation des débits et volumes sanguins régionaux, un supplément d'oxygène et de glucose est alors apporté aux neurones. Il est connu que la déoxyhémoglobine (hémoglobine sans oxygène) présente des propriétés paramagnétiques perturbant localement le champ magnétique – donc le signal recueilli – contrairement à l'oxyhémoglobine non détectable en IRM (diamagnétique). En conséquence, l'accroissement de flux consécutif à l'activité métabolique va enrichir le compartiment vasculaire en oxyhémoglobine et provoquer une augmentation locale du rapport oxyhémoglobine/déoxyhémoglobine qui se traduira par une augmentation de l'intensité du signal IRM. Cette élévation locale de signal, nommée « réponse hémodynamique», atteindra un maximum vers 4 à 6 secondes puis diminuera progressivement à l'arrêt de la phase d'activation pour finir par se stabiliser à un niveau d'équilibre basal.

L'amplitude maximale de la réponse hémodynamique sera maintenue en fonction de la durée de la période d'activation.

Le contraste BOLD est classiquement obtenu en IRM à partir d'une séquence de type Echo-Planar – écho de gradient (EPI, Echo Planar Imaging) sensibilisée aux effets de susceptibilité magnétique. Cette technique d'imagerie multicoupe représente à l'heure actuelle la technique d'acquisition la plus rapide et permet de couvrir l'ensemble du cerveau en moins de deux secondes.

Le paradigme dit « événementiel » permet de découper dans le temps les stimuli/réponses et de regrouper les événements BOLD en fonction du type de processus cognitif (ex. encodage versus rappel d'informations) ou de la réponse fournie (bonnes ou mauvaises réponses). La réponse hémodynamique locale peut ainsi être évaluée pendant la réalisation de fonctions cognitives spécifiques. Les activités et les stimuli sont donc uniques et peuvent être présentés en courtes répétitions avec un enchaînement pseudo-aléatoire.

Une autre technique, dite des « blocs » est un des types de paradigme les plus employés pendant laquelle une stimulation est répétée très rapidement pendant quelques dizaines de secondes, réalisant des blocs d'images à comparer à d'autres blocs. Les réponses hémodynamiques vont alors se chevaucher et s'accumuler avant de former un plateau. Quel que soit le type de paradigme mis en place, le décalage dans le temps entre l'activation neuronale et la réponse hémodynamique mesurée est pris en compte. Les courbes théoriques de la réponse hémodynamique peuvent être établies puis modélisées pour permettre des analyses statistiques afin d'identifier les pixels dont la variation de signal est liée à celle du paradigme.

Contraintes

La mise en place d'un paradigme d'IRM fonctionnelle est complexe et fait face à de nombreuses contraintes (Bernard Mazoyer 2002). La principale contrainte est liée à la machine qui nécessite un matériel spécifique amagnétique. La position allongée et le diamètre réduit de l'aimant contraignent fortement la mise en place du sujet et l'intégration de matériel nécessaire à la réalisation de tâches fonctionnelles. En conséquence, l'expérimentation IRM demande des dispositifs munis de miroirs ou de fibre optique pour délivrer des stimuli visuels et des tuyaux pneumatiques pour les stimuli auditifs. De plus, lorsque les tâches fonctionnelles imposent des stimuli visuels et des réponses de la part des participants, il est essentiel de s'équiper de jeux de lunettes de vues et de boîtiers réponses amagnétiques. Un appareillage spécifique doit également être installé pour enregistrer d'éventuelles réponses des participants. L'impression

de confinement ressentie par certains participants à l'intérieur du tunnel peut ainsi constituer un biais expérimental psychique car leur état mental est perturbé. Le bruit engendré par la réalisation des acquisitions d'IRM fonctionnelles dû à la commutation des gradients de champ magnétique peut également entraver l'expérimentation. De même, le niveau de concentration et de fatigue des participants peut altérer les réponses du sujet saisies lors de la réalisation des tâches fonctionnelles, pouvant ainsi provoquer des réponses hémodynamiques différentes entre les participants. Ces réponses hémodynamiques peuvent également différer d'une région cérébrale à une autre. Il est donc important d'étudier de larges cohortes pour améliorer la reproductibilité et la portée des résultats des études d'imagerie fonctionnelle en population générale. Cependant, face au coût des actes IRM, à la lourdeur des examens, à la complexité du traitement des données et aux temps de calculs importants, les études actuelles portent généralement sur des petits échantillons. De surcroît, une règle stricte doit être respectée pour le recrutement des participants où tout élément ferromagnétique sur ou dans le corps du sujet doit être absent (pile cardiaque). Au regard de ces contre-indications, le recueil des participants peut s'avérer complexe.

Une autre contrainte auquel doit faire face l'expérimentateur est la réduction de la qualité de l'image souvent causée par les artéfacts de mouvements (mouvements de la tête, battements vasculaires, respiration…), de repliements et de susceptibilité magnétique (distorsion, interfaces tissus/os ou tissus/air) qui engendrent généralement des pertes de signal et des erreurs d'identification et de validation des régions d'activation observées.

2.2. Techniques d'imagerie fonctionnelle appliquée à la mémoire de travail

Deux types de paradigmes d'imagerie fonctionnelle sont utilisés pour explorer la mémoire de travail : les paradigmes d'activation ou les paradigmes de repos. Les paradigmes d'activation (évènementiels ou bloc) visent à mesurer l'activité cérébrale lors de la passation d'une tâche cognitive spécifique. D'autres paradigmes dits de « repos » sont également employés afin d'explorer l'activité intrinsèque cérébrale dans un état d'inactivité. Le lien avec les performances de la mémoire de travail peuvent ainsi être exploré sur les l'activité cérébrale de repos.

2.2.1. Paradigme d'activation

Les paradigmes d'activation se décomposent généralement en trois phases, chacune correspondant à un processus de la mémoire de travail :

(1) La phase de **présentation** permet d'enregistrer l'information, de convertir rapidement l'espace visuel au code phonologique et de construire rapidement un plan d'articulation moteur avant le retrait des lettres de l'écran visuel en initialisant la boucle phonologique (si la difficulté de la tâche le permet). Elle correspond à un processus d'encodage pour transformer un évènement en une trace mnésique où le sujet doit identifier les lettres présentées et les coder dans la mémoire à court terme.

(2) La phase de **rétention** consolide la répétition articulatoire (avec un guidage interne) pour rafraîchir la boucle phonologique. Pour cela, le sujet se répète mentalement plusieurs fois l'information pour maintenir activement la trace mnésique dans la mémoire de travail.

(3) La phase de **réponse** met l'accent sur l'utilisation des informations conservées et des processus décisionnels. Un nouvel item « cible » est présenté et le sujet doit décider si un des items mémorisés précédemment correspond à cette cible en émettant la réponse souhaitée. Le but de cette phase consiste à récupérer l'information présente dans la boucle phonologique et la comparer pour ensuite évaluer un processus décisionnel.

A partir de cette base, deux types de paradigmes sont finalement fréquemment employés en imagerie pour étudier le mécanisme de mémoire de travail : la tâche de « DIR » (tâche de reconnaissance d'item en élément différé – « Delayed Item Recognition task ») et la tâche de « n-back » (Sternberg 1966; Wager et Smith 2003; Owen et al. 2005).

(1) La **tâche de DIR** consiste à présenter visuellement ou verbalement un ensemble d'items cibles à mémoriser (ex. lettres, mots, formes, chiffres, photographies) – phase de présentation – puis, après un délai de quelques secondes – phase de rétention – un seul item est présenté laissant les sujets décider si cet item est identique à un des items cibles – phase de réponse.

(2) La **tâche de n-back** présente des items successivement, chacun étant séparé du suivant par un délai de quelques secondes. La tâche consiste à décider si le dernier item présenté est identique à celui présenté antérieurement à un rang (1-back), deux rangs (2-back) ou trois rangs (3-back).

Les tâches avec un délai engagent des processus d'encodage, de stockage temporaire, de rafraîchissement et de récupération de l'information et les tâches de type n-back, plus complexes, impliquent également la manipulation de l'ordre d'apparition des stimuli stockés en mémoire (E. E. Smith et Jonides 1999). En définitive, la tâche de DIR semble être le

paradigme le plus adapté pour appréhender spécifiquement les processus du calepin visuospatial et de l'administrateur central altérés au cours du vieillissement cognitif. Les études se sont donc concentrées sur l'étude des corrélats fonctionnels de la mémoire de travail en explorant la tâche de reconnaissance en élément différé.

2.2.1.1. Corrélats cérébraux fonctionnels de la mémoire de travail

Lors de la réalisation de tâches de DIR, les activations cérébrales dans différentes régions ont été mises en évidence dans la littérature. Les résultats de Ellmore et al. 2013 constituent un exemple représentatif de l'ensemble des activations cérébrales observables pendant la réalisation d'une tâche de reconnaissance de lettres. Nous rapportons dans la *Table 1* les principales régions cérébrales identifiées ainsi que leur fonction dans les études explorant la tâche de DIR.

Pendant la phase de stimulation, les études actuelles ont rapporté une forte activité principalement dans les aires frontales, occipitales et pariétales postérieures, régions connues pour être engagées dans les processus de stockage de l'information (Cairo et al. 2004; S. H. A. Chen et Desmond 2005; Ellmore, et al. 2013). Le niveau de recrutement de ces régions est dépendant du nombre d'items à encoder, suggérant que ces régions sont également impliquées dans des processus attentionnels et perceptifs (Cairo et al. 2004). D'autres auteurs ont suggéré spécifiquement la mise en jeu des régions du cervelet droit (dentelé, noyau cérébelleux) et de l'aire motrice supplémentaire pour permettre la création d'une boucle articulatoire subvocale des items visualisés (Marvel et Desmond 2010). Ils ont également observé une activité au niveau de la région postérieure de l'insula gauche. Cette région est généralement impliquée dans les processus phonologiques de prononciation de mots ou de séquences de lettres. Ainsi, les auteurs ont émis l'hypothèse que les participants pourraient regrouper les lettres présentées pour mieux encoder l'information.

Par ailleurs, ces mêmes auteurs se sont intéressés aux activations impliquées dans la phase de rétention. Ils constatent la présence d'une activité dans les régions du cortex préfrontal bilatéral dont le rôle est connu pour participer aux processus cognitifs de haut niveau, notamment dans la manipulation de l'information stockée (Cairo et al. 2004 ; Ellmore, et al. 2013). Ils remarquent une activité dans les régions du lobule pariétal inférieur gauche qui seraient co-activée avec la région du cervelet inférieur controlatéral afin de permettre l'engagement du processus de stockage phonologique (S. H. A. Chen et Desmond 2005; Marvel et Desmond 2010). La contribution des ganglions de la base est également observée suggérant

la mise en jeu d'un mécanisme de renforcement de la trace mnésique de l'information cible. Ils rapportent l'engagement des régions occipitales accompagnant le maintien des informations visuelles en mémoire. Enfin, l'implication de l'insula antérieur est mise en évidence. Son rôle serait engagé dans le maintien des lettres cibles en mémoire pour permettre ensuite une comparaison directe avec la sonde ultérieure.

Table 1 : Régions cérébrales et fonctions dans la tâche de de reconnaissance d'item en élément différé. Résultats issus des études d'Ellmore et al. 2013, Cairo et al. 2004, S. H. A. Chen et Desmond 2005 et Marvel et Desmond 2010.

	Régions	**Fonction**
Stimulation	Cortex frontal (préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral)	stockage de l'information, processus attentionnels et perceptifs
	Cortex occipital	stockage de l'information, processus attentionnels et perceptifs
	Cortex pariétal postérieur	stockage de l'information, processus attentionnels et perceptifs
	cervelet droit (dentelé, noyau cérébelleux)	boucle articulatoire subvocale
	aire motrice supplémentaire	boucle articulatoire subvocale
	insula gauche postérieur	processus phonologiques de prononciation de lettres
Rétention	préfrontal bilatéral	manipulation de l'information stockée
	lobule pariétal inférieur gauche	engagement du processus de stockage phonologique
	cervelet inférieur droit	engagement du processus de stockage phonologique
	ganglions de la base	renforcement de la trace mnésique de l'information cible
	Cortex occipital bilatéral	maintien des informations visuelles en mémoire
	Cortex insulaire antérieure	maintien des lettres cibles en mémoire
réponse	aire motrice supplémentaire	planification et l'exécution motrice
	cervelet	récupération de l'information en mémoire et l'exécution de la réponse
	Cortex insulaire	récupération de l'information en mémoire et l'exécution de la réponse
	Cortex frontal (préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral)	récupération de l'information en mémoire et l'exécution de la réponse
	ganglions de la base	contrôle et la mise à jour des informations de la mémoire de travail

La phase de réponse a été associée à une importante activité dans l'aire motrice supplémentaire, le cervelet postérieur droit (dentelé ventral), les ganglions de la base, le cortex préfrontal et l'insula antérieure (Cairo et al. 2004; Marvel et Desmond 2010; Menon et Uddin 2010; Ellmore et al. 2013). L'aire motrice supplémentaire est connue pour être impliquée dans la planification et l'exécution motrice. Ce processus est donc engagé lors de la réponse émise par les sujets par la pression des index sur un bouton. Le cervelet, l'insula et les régions frontales, présentant des connexions distinctes avec l'aire motrice supplémentaire, sont également impliqués dans le processus de récupération de l'information en mémoire et

l'exécution de la réponse (Marvel et Desmond 2010; Menon et Uddin 2010). Les auteurs ont également noté que l'intensité de leur activité était associée au niveau de difficulté de la tâche. Les ganglions de la base sont impliqués dans le contrôle et la mise à jour des informations de la mémoire de travail et seraient donc plus ou moins recrutés en fonction de la taille des informations à encoder.

Ces résultats ont permis d'appréhender l'identification des bases neurales sous-jacentes à la mémoire de travail chez des individus jeunes. Cependant, les études listées ci-dessus reposent sur un faible nombre de sujets (n<20) et aucune de ces études n'ont rapporté les corrélats cérébraux fonctionnels de la mémoire de travail d'une tâche de DIR spécifiquement dans une population d'individus âgés sains. En conséquence, dans un premier objectif de travail, nous explorerons les substrats neuraux dans chacune des trois phases d'une tâche de DIR chez des individus âgés sains. Le but consistera à identifier les activations cérébrales impliquées spécifiquement dans le processus d'encodage, de répétition articulatoire et décisionnel au cours du vieillissement cérébral normal. Ce travail servira également de validation de notre paradigme expérimental et méthodologique en comparant nos observations avec celles émises dans la littérature.

2.2.1.2. Corrélats cérébraux fonctionnels de la mémoire de travail et vieillissement

La majorité des études visaient à évaluer l'effet de l'âge sur l'activité cérébrale au cours de la réalisation de tâche de DIR. Les travaux ont majoritairement exploré les activations qui augmentaient lors de la difficulté croissante de la tâche. Certaines études montrent que les individus âgés recrutent plus fortement certaines régions par rapport aux individus jeunes pendant la phase de stimulation (Zarahn et al. 2007; Ansado et al. 2013). Ces régions, moins efficaces chez les individus âgés, sont principalement composées du cervelet, de l'insula, du cortex préfrontal ventrolatéral et dorsolatéral et du lobule pariétal. Inversement, en utilisant des tâches plus complexes (reconnaissance de formes au lieu de lettres par exemple), d'autres études rapportent que certaines régions sont moins activées par les individus âgés par rapport aux individus jeunes pendant la phase de rétention (Holtzer et al. 2009). Ces résultats suggèrent une différence de capacité où des sujets jeunes seraient capables de fournir plus d'effort en exprimant certaines régions plus fortement que les sujets âgés.

Néanmoins, d'autres auteurs décrivent un décalage antéro-postérieur lorsque l'âge augmente (Posterior Anterior Shift in Aging – PASA) toutes phases de la tâche confondues (stimulation, rétention et réponse). Ces modifications se traduiraient par une diminution de

l'expression des régions occipitales et pariétales associée à une augmentation de l'activité dans les régions frontales afin d'améliorer les performances des individus âgés (Davis et al. 2008; Ansado et al. 2013). Les auteurs ont émis l'hypothèse que les individus âgés mettent en jeu un processus compensatoire par l'expression de ressources additionnelles.

En examinant plus spécifiquement la phase de rétention, une unique étude montre que seuls les individus âgés expriment la région du parahippocampique droit par rapport aux individus jeunes (Zarahn et al. 2007). Les individus activant cette région additionnelle manifestaient également une performance plus mauvaise que les individus qui n'utilisent pas ce réseau additionnel. Ce résultat a donc été interprété comme un phénomène compensatoire permettant de maintenir les performances des individus mais sans les améliorer.

En outre, les recherches de Cabeza (R Cabeza et al. 1997; Roberto Cabeza et al. 2002) ont montré que le vieillissement s'accompagne d'une réduction de l'asymétrie hémisphérique suggérant une diminution de la spécialisation hémisphérique. Deux hypothèses explicatives ont été avancées pour rendre compte de ce phénomène : la compensation et/ou la dédifférenciation. La première propose la mise en place d'un mécanisme de compensation (Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer adults – HAROLD) où les individus âgés manifesteraient des activations bilatérales par un recrutement additionnel du cortex homologue dans le but d'augmenter les ressources de traitements pour pallier le déclin cognitif dû à l'âge. Ils engageraient donc les deux hémisphères pour maintenir et améliorer leur performance. La deuxième hypothèse suggère que la réduction d'asymétrie serait le reflet d'une perte de sélectivité. Les individus âgés utiliseraient donc des stratégies moins spécifiques avec des patterns d'activation plus largement distribués pour maintenir leur performance (Roberto Cabeza, Nyberg, et Park 978; Collette et al. 2007; Stern 2009). A ce jour, les résultats issus de la littérature ne permettent pas de conclure sur le mécanisme sous-jacent à l'engagement des deux hémisphères. Les deux hypothèses n'étant pas exclusives, il est en effet possible que les sujets âgés recrutent des aires supplémentaires pour compenser la réduction de la spécificité de la fonction (Ansado, Faure, et Joanette 2009).

En définitive, le vieillissement cognitif s'accompagnerait de modifications cérébrales qui s'apparenteraient à une réduction de l'efficacité et de la capacité, une compensation et/ou une dédifférenciation. Même si les recherches tendent à montrer que ces différents processus coexistent et interviennent de façon variable selon la tâche employée, aucune conclusion n'est à ce jour établie. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral ainsi que leurs relations avec la performance des

sujets est donc nécessaire. Il apparait donc essentiel d'explorer les corrélats cérébraux fonctionnels impliqués dans la mémoire de travail spécifiquement dans une large cohorte de personnes âgées. En conséquence, le premier objectif de ce travail est d'explorer les activations cérébrales liées à la difficulté croissante de la tâche de DIR dans une large cohorte d'individus âgés. Un deuxième objectif consistera, conformément aux études rapportées dans ce paragraphe (Zarahn et al. 2007; Ansado et al. 2013), à examiner l'effet de l'âge sur les réorganisations de l'activation cérébrale en relation avec la difficulté croissante de la tâche de DIR.

Outre les paradigmes d'activation, le paradigme de « repos » permet d'explorer l'activité intrinsèque cérébrale.

La suite de ce chapitre vise à décrire la notion de repos en insistant particulièrement sur le réseau du mode par défaut et son exploration par l'analyse de la connectivité fonctionnelle. Il ouvre sur le troisième objectif de ce travail qui vise à examiner les réorganisations cérébrales pendant un état de repos en fonction des performances individuelles de mémoire de travail.

2.2.2. Paradigme de « repos »

2.2.2.1. Historique

La notion de repos fait référence à un état où l'individu doit se relâcher et rester inactif. Il a été identifié pour la première fois en 1945 pendant les expériences cliniques de Kety-Schmidt (Kety et Schmidt 1945) mesurant le flux sanguin cérébral au cours de l'inhalation d'oxyde d'azote de faible concentration. Dix ans plus tard, Sokoloff (Sokoloff et al. 1955) démontre que le métabolisme est maintenu entre le repos et la réalisation d'une tâche arithmétique complexe. Ces résultats ont ensuite été confirmés au niveau des régions préfrontales autour des années 1980, dans les recherches d'Ingvar (Ingvar 1974; Ingvar 1979; Ingvar 1985).

Finalement, avec les avancées de l'imagerie, ce sont les études en TEP puis en IRMf qui confortèrent ces résultats par des mesures de l'activité cérébrale pendant des états cognitifs non dirigés (Shulman, Corbetta, et al. 1997; Binder et al. 1999; Gusnard, Raichle, et Raichle 2001; B Mazoyer et al. 2001; Wicker et al. 2003; Buckner, Andrews-Hanna, et Schacter 2008). Des analyses combinant l'imagerie anatomique et fonctionnelle ont renforcé cette notion de repos en s'intéressant aux mesures de connectivité entre les structures constituant ces réseaux. Par exemple, deux études (De Luca et al. 2006; M. D. Greicius et al. 2009) ont montré que les régions impliquées dans le réseau du repos étaient reliées anatomiquement par leurs faisceaux

de la substance blanche (observés en imagerie du tenseur de diffusion) et présentaient une synchronisation de leurs activités interrégionales (mesurées en IRMf).

D'autres études ont rapporté que l'activité de repos n'était pas un simple bruit aléatoire, mais bien une activité organisée et stable (B. Biswal et al. 1995; Xiong et al. 1999; Cordes et al. 2001; Fox et al. 2006). L'activité spontanée serait donc modulée par la vision (Logothetis et al. 2001; Bianciardi et al. 2009; McEvoy et al. 2009), le langage (Fransson 2006), la motricité (Sun et al. 2007) et différentes stimulations sensorielles (Hampson et al. 2004). Dès lors, différents réseaux actifs à l'état de repos ont été mis en évidence, engendrant un fort intérêt dans l'identification des biomarqueurs relatifs à la mémoire de travail.

2.2.2.2.Réseaux du repos – concept du réseau du mode par défaut

Les réseaux du repos sont définis par le caractère synchrone de leur activité, c'est-à-dire qu'ils sont constitués de régions corticales au sein desquelles le décours du signal BOLD est significativement corrélé dans le temps. La littérature a décrit une multitude de réseaux : réseau visuel, sensorimoteur, de l'attention dorsale ou central exécutif, de saillance, temporal, du mode par défaut défaut (DMN « default mode network »), frontal, cérébelleux et pariétal.

La fonction de ces réseaux est pour certains bien décrite dans la littérature, en revanche pour d'autres comme le DMN « default mode network », la fonction reste mal connue et fait l'objet de nombreuses recherches. Le DMN a été mis en évidence il y a une quinzaine d'années (Broyd et al. 2009). Raichle et al. (Raichle et al. 2001) ont montré que certaines régions cérébrales sont activées dans un état de repos mais inactivées au cours d'une tâche. Ils émettent alors l'hypothèse de l'existence d'un mode fonctionnel par défaut en l'absence de tâche, où le réseau « mode par défaut » serait le reflet de l'activité intrinsèque du cerveau. Si la fonction exacte du réseau du « mode par défaut » est toujours mal comprise, certains travaux proposent que ce réseau joue un rôle de base dans le réseau neuronal de la conscience.

De nombreuses études en TEP et IRM fonctionnelle ont aujourd'hui établit que l'architecture du réseau du mode par défaut se compose des régions du precuneus/cortex cingulaire postérieur, du cortex préfrontal médial et du cortex pariétal latéral médial et inférieur (Shulman, Corbetta, et al. 1997; Damoiseaux et al. 2006; Buckner, Andrews-Hanna, et Schacter 2008; M. D. Greicius et al. 2009). Au regard de l'homogénéité de ces observations, les auteurs ont suggéré que le mode par défaut est un réseau intrinsèque, cohérent et fonctionnellement uni.

Pour décrire les réseaux du repos, des techniques d'évaluation de la connectivité fonctionnelle entre tous les nœuds d'un même réseau sont souvent employées. La connectivité fonctionnelle permet d'estimer l'indépendance statistique (mesure de corrélation, de covariance ou de cohérence spectrale) entre des unités neuronales distribuées selon une architecture généralement distante spatialement. Toutefois, la notion de directionnalité (effet directionnel d'un élément neural vers un autre) n'est pas identifiée mais peut être rapportée par des analyses de connectivité effective (Tononi et Sporns 2003; Roebroeck, Formisano, et Goebel 2005; Wibral et al. 2013) en spécifiant un modèle structural sous-jacent.

2.2.2.3. Corrélats cérébraux fonctionnels du réseau du mode par défaut

Pendant l'état de repos, plusieurs études ont montré que le vieillissement normal affecte l'activité intrinsèque cérébrale. En comparant de jeunes adultes et des personnes âgées, une diminution de la connectivité fonctionnelle a été rapportée dans de nombreuses régions du DMN en particulier au niveau pariétal et frontal (B. Biswal et al. 1995; Damoiseaux et al. 2006; Andrews-Hanna et al. 2007; B. B. Biswal et al. 2010; Koch et al. 2010; Hafkemeijer, van der Grond, et Rombouts 2012; Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012). Au lieu de se focaliser sur une comparaison entre sujets jeunes et âgés, une autre étude multicentrique s'est intéressée à l'analyse continue entre des gammes d'âges allant de 18 à 71 ans. Ils ont montré une association négative entre l'âge et la connectivité fonctionnelle dans le DMN, confirmant les résultats cités précédemment. Cependant, aucune étude n'a mis en évidence de régions dont la connectivité fonctionnelle augmentait avec l'avancée de l'âge.

Ces deux études ont donc permis de suggérer que le vieillissement cérébral s'accompagne d'une altération de la connectivité fonctionnelle du DMN. Néanmoins, pour appréhender le lien entre mémoire de travail et activité intrinsèque cérébrale, les études se sont focalisées sur l'exploration de l'effet des performances de mémoire de travail sur l'expression du réseau du DMN. Une étude chez de jeunes adultes (28 à 45 ans) s'est spécifiquement intéressée aux performances en évaluant le pourcentage moyen de réponses correctes pendant une tâche n-back (Hampson et al. 2006). Ils ont montré une corrélation positive entre la performance et la connectivité fonctionnelle entre les régions du précunéus et du frontal médial. Ces résultats étaient concordants avec une autre étude qui a évalué le nombre d'erreurs lors de la réalisation d'une tâche de Stroop (Duchek et al. 2013). La tâche, combinant mémoire de travail, attention et fonction exécutive, consistait à présenter des mots relatant des couleurs mais écrit dans une police colorée différemment (ex. bleu apparaît en rouge). Les participants devaient nommer le

plus rapidement possible la couleur dans laquelle le mot apparaissait. Les auteurs ont observé, chez 237 sujets âgés sains, une réduction de la connectivité fonctionnelle dans le DMN lorsque le nombre d'erreurs était plus important.

En définitive, ces deux études suggèrent que la réduction des performances de la mémoire de travail, de l'attention et de la fonction exécutive est associée à une diminution de la connectivité fonctionnelle du DMN. Néanmoins, à ce jour, très peu d'études ont exploré la relation entre performances et connectivité fonctionnelle du DMN pendant l'état de repos et aucune ne s'est intéressée spécifiquement aux performances de la mémoire de travail chez des individus âgés sains. Or en combinant performance de mémoire de travail et connectivité fonctionnelle de repos au cours du vieillissement cérébral normal, des biomarqueurs prédictifs du déclin cognitif pourraient être mis en évidence.

C'est dans cette optique que le troisième objectif de cette thèse se place. L'objectif consiste à explorer les réorganisations de l'activité cérébrale dans des conditions de repos chez les individus âgés sains en fonction de la performance à une tâche de mémoire de travail (tâche de DIR) réalisée de façon indépendante de la condition de repos. Le but vise à déterminer si la connectivité à l'état de repos est associée à la performance d'une tâche de mémoire de travail.

3. Le stade prodomal de la démence

Outre les recherches sur le vieillissement cérbral normal, une autre piste de recherche pourrait se focaliser sur l'exploration des réorganisations cérébrales au stade prodomal de la démence, le trouble cognitif léger (Mild Cognitive Impairment – MCI) et le stade de plaintes cognitives subjectives (SCI), où les individus seraient partiellement symptomatiques et ne manifesteraient pas l'ensemble des symptômes de la démence (A. Hämäläinen et al. 2007; Eric E. Smith et al. 2008). En l'absence de données relatives à la présence ou non de lésions de la maladie d'Alzheimer dans le cerveau in vivo, le MCI est hétérogène et peut correspondre à des patients qui vont évoluer vers la maladie d'Alzheimer (MCI-MA) ou rester stable (MCI non MA) ou évoluer vers d'autres démences (MCI multidomaine non MA). Le stade de SCI (plaintes cognitives subjectives) se place dans une phase pré-MCI avec le déficit d'un unique domaine cognitif dont l'évolution pourrait aboutir à tout type de démence neurodégénérative (Parkinson, AD, corps de Lewy, etc…). Aujourd'hui, les études se sont principalement concentrées sur l'exploration des individus MCI amnésiques, forme la plus fréquente, mais les stades SCI et multi-domaine ont généralement été négligés. Un des challenges consisterait donc

à s'intéresser spécifiquement à ces deux stades de MCI pour mieux identifier les biomarqueurs prédictifs du déclin cognitif.

Il est important de noter que les individus MCI secondaires à la maladie d'Alzheimer sont caractérisés par la positivité des biomarqueurs amyloïdes et Tau pathologiques reflétant les lésions cérébrales (plaques amyloïdes, dégénérescences neurofibrillaires) (Andreasen et al. 2001). Les plaques amyloïdes sont composées de la protéine bêta-amyloïde Ab-42 et de 40 peptides qui, fabriquées de façon anormale, peuvent s'accumuler et former progressivement des plaques amyloïdes recouvrant les neurones et leurs prolongements. Les dégénérescences neurofibrillaires sont provoquées par une accumulation à l'intérieur des neurones de filaments pathologiques constitués d'une protéine appelée Tau, conduisant à la mort progressive des neurones. Le dosage dans le liquide céphalorachidien (LCR) est performant en objectivant une baisse de la concentration d'Aβ42 et une augmentation de protéine Tau avant l'apparition des symptômes cliniques.

Un des enjeux majeurs de la recherche sur la maladie d'Alzheimer vise la compréhension des dysfonctionnements des biomarqueurs du LCR (amyloïdes et Tau) dans le but d'ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques. Avec les progrès réalisés dans le domaine de l'imagerie par résonnance magnétique, un nouveau challenge consiste à explorer la relation entre imagerie cérébrale et biomarqueurs biologique. A cet égard, les recherches se focalisent sur l'identification des modifications fonctionnelles en fonction des biomarqueurs du LCR chez les individus MCI et MA.

L'IRMf à l'état de repos a été couramment utilisée pour explorer l'activité cérébrale chez les individus MCI et MA, car elle ne requiert pas la participation active du patient. Les études ont principalement porté leur intérêt sur l'identification des modifications de la connectivité fonctionnelle du réseau du DMN en comparant des individus âgés sains et MCI ou MA. Les auteurs ont montré que les individus MCI et MA présentaient une diminution de la connectivité fonctionnelle dans le DMN (M. D. Greicius et al. 2004; Rombouts et al. 2005; Sorg et al. 2007; Wu et al. 2011). Néanmoins, l'exploration de la relation entre la connectivité fonctionnelle des réseaux de repos et les niveaux de Aβ42 et de protéine Tau est inexistante, ce qui peut constituer une des pistes de recherches majeures pour de futurs travaux. D'autre part, aucune étude n'a discriminé les différents stades de MCI. Ainsi, il serait intéressant d'examiner la relation entre les biomarqueurs du LCR et la connectivité fonctionnelle de repos chez les individus SCI, MCI-MA, MCI non MA, MCI multidomaine et MA. C'est dans ce contexte que se situe la perspective de ce travail de thèse.

4. Objectifs des travaux de thèse

Comme l'introduction de ce travail le souligne, les mécanismes sous-jacents à la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal ne sont pas encore clairement compris et font l'objet de peu d'études. L'ensemble des travaux ont privilégié l'utilisation de deux paradigmes d'IRMf pour évaluer les substrats neuronaux impliqués dans la mémoire de travail : de type « actifs » en tâche de DIR ou de type « passif » pendant un état de repos. Toutefois, des résultats contradictoires peuvent être observés au regard de l'hétérogénéité des paradigmes en tâche de DIR (différence en termes de nombre, de type, de nature, de disposition et de temps de présentation des items) et des différences méthodologiques. En conséquence, face à l'absence de conscensus, il est nécessaire d'affiner la compréhension des corrélats fonctionnels de la mémoire de travail et de s'intéresser en parallèle à ces deux types de paradigmes. De plus, il est également important de noter que la majorité des recherches étaient composées d'échantillons de petite taille (N<40) et se sont principalement focalisées sur des comparaisons entre des jeunes adultes et âgés sains. En conséquence, les travaux de cette thèse se basent sur une approche originale par l'inclusion d'une large cohorte d'individus âgés sains.

L'objectif général de ce travail est de définir les bases neurales de la mémoire de travail sur une large cohorte d'individus âgés non déments, à l'aide d'outils d'imagerie fonctionnelle IRM utilisant d'une part un paradigme en tâche à type de reconnaissance d'item en élément différé et, d'autre part, une imagerie fonctionnelle de repos.

Trois objectifs spécifiques sont ensuite traités dans les parties 3, 4 et 5.

Le premier objectif spécifique consiste à étudier les réseaux neuronaux impliqués pendant la réalisation d'une tâche de DIR dans une large cohorte d'individus âgés sains. Deux sous-objectifs sont examinés dont le but consiste à (i) identifier les régions cérébrales mises en jeu spécifiquement dans les processus de la mémoire de travail afin de s'assurer de la cohérence des résultats obtenus par l'utilisation de notre paradigme expérimental, en comparaison des résultats déjà publiés et (ii) identifier les réseaux neuraux associés aux différents processus de la mémoire de travail en relation avec la difficulté croissante de la tâche. Respectivement, deux méthodes sont employées : (i) le modèle linéaire généralisé pour identifier les activations impliquées dans chaque processus de la mémoire de travail et (ii) une analyse en variables canoniques de tendances ordinales pour mettre en évidence le modèle de covariance du signal dont l'expression augmente selon l'augmentation de la difficulté de la tâche. Notre hypothèse de travail est que les individus âgés seraient capables d'augmenter leur activité dans les régions

du cortex préfrontal, des lobules pariétaux, des noyaux gris, de l'insula et du gyrus cingulaire lorsque la difficulté de la tâche augmente.

Le deuxième objectif spécifique consiste, sur cette cohorte de sujets âgés sains, à explorer l'effet de l'âge sur les réseaux neuraux dont l'activation augmente conjointement avec la difficulté croissante de la tâche de DIR, en utilisant, cette fois, un modèle linéaire généralisé, principale différence avec ce qui est réalisé en objectif 1-(ii). En effet, il a été montré que des jeunes adultes et des individus âgés sains diffèrent par leur aptitude à fournir plus ou moins d'effort pour réaliser une tâche cognitive et serait capable de recruter des mécanismes compensatoires (décalage antéro-postrieur) pour maintenir leur performance. En conséquence, notre hypothèse de travail est que, par rapport à des individus âgés jeunes, les individus très âgés exprimeront plus fortement les réseaux neuronaux et engageraient des mécanismes compensatoires pour maintenir leur performance de mémoire de travail.

Le troisième objectif de ce travail est d'examiner les réorganisations de l'activité cérébrale pendant un état de repos en fonction de la performance de la tâche de DIR. A partir d'une analyse en composantes indépendantes, nous comparerons la connectivité fonctionnelle dans les réseaux du repos, en particulier dans le réseau du mode par défaut, entre deux groupes d'individus âgés sains de performances différentes. Notre hypothèse de travail est que le groupe d'individus avec une faible performance présentera une diminution de la connectivité fonctionnelle dans le réseau du DMN par rapport au groupe d'individus avec une haute performance.

Pour finir, les perspectives à nos travaux de thèse se placent dans un contexte pathologique, le stade prodromal de la démence. Il et connu que les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (Aβ42 et protéine Tau) ont des niveaux altérés chez les individus MCI et déments. Cependant, aucuns travaux ne se sont attachés à explorer la relation entre l'activité cérébrale de repos et ces biomarqueurs. En conséquence, l'objectif de ce travail de perspective vise à s'intéresser aux réorganisations cérébrales fonctionnelles de l'état de repos en fonction des niveaux de Aβ42 et de protéine Tau chez les individus SCI, MCI-MA, MCI non MA, MCI multidomaine et MA. Par une analyse en composantes indépendantes, nous comparerons la connectivité fonctionnelle dans les réseaux du repos, en particulier le réseau du mode par défaut, entre deux groupes avec des taux normaux et anormaux de biomarqueurs liquide céphalo-rachidien. Nous émettons l'hypothèse que des individus avec des taux anormaux de de Aβ42 et de protéine Tau présenteront une diminution de la connectivité fonctionnelle dans le DMN par rapport aux individus avec des taux normaux de Aβ42 et de protéine Tau.

PARTIE 2

Matériels et méthodes

Cette deuxième partie décrit les différentes méthodologies d'analyse des données IRM employées pour répondre à nos objectifs. Nous commençons par présenter la population étudiée issue de la cohorte CRESCENDO (Cognitive REServe and Clinical ENDO phenotype). Par la suite, les acquisitions, les deux tâches expérimentales (tâche de DIR et état de repos) et le prétraitement des données d'imagerie sont détaillés. Pour finir, les outils d'analyse statistique de post traitement sont exposés : le modèle linéaire généralisé et l'analyse des variables canoniques de tendance ordinales seront utilisés pour post-traiter les données acquises pendant la tâche de DIR tandis que l'analyse en composantes indépendantes sera employée pour post-traiter les données issues de l'état de repos.

1. Population – cohorte CRESCENDO

Etude 3C – Trois Cités

L'étude des Trois Cités – 3C (The 3C Study Group 2003) a été conduite entre 1999 et 2004 dans trois villes de France (Bordeaux, Dijon et Montpellier), avec un suivi de 9809 volontaires âgés de plus de 65 ans et recrutés sur les listes électorales.

L'objectif de cette étude multicentrique consistait à étudier des facteurs de risque cliniques, biologiques, génétiques et environnementaux des troubles cognitifs et psychologiques liés au vieillissement. Le centre de Montpellier a suivi depuis cette date 2271 personnes âgées par des questionnaires et des entretiens téléphoniques, à domicile et/ou au centre permettant le recueil de nombreuses informations tels que les données sociodémographiques (statut familial, niveau d'études, statut professionnel, revenus), les consommations (tabac, alcool, alimentation, boissons, médicaments), les antécédents médicaux (maladies, pathologies, accidents), les mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille et hanche, mollet, bras), bilan cognitif et psychologique (tests cognitifs de mémoire, attention, exécution et symptômes psychologiques de dépression et anxiété), les mesures vasculaires (pression artérielle, électrocardiogramme, échographie des artères carotidiennes), les handicaps (mobilité, vision, audition) et un bilan biologiques (cholestérol, triglycérides, glucose, créatinine) (http://www.three-city-study.com/l-etude-des-trois-cites-3c-historique.php). Des examens d'imagerie anatomique ont également été réalisés, au cours de l'inclusion, chez les personnes âgées de moins de 80 ans, soit un total de 3400 sujets.

Projet CRESCENDO – Cognitive REServe and Clinical ENDO phenotype

Au suivi 12 ans, une étude ancillaire a été implémentée – étude CRESCENDO (Cognitive REServe and Clinical ENDO phenotype)- consistant à sélectionner des participants présents à 12 ans du suivi, non déments et acceptant de réaliser un examen d'imagerie cérébral approfondi. Mon projet de thèse repose sur cette cohorte et sur les données d'IRMf acquises lors de cette étude ancillaire (*Figure 2*). L'objectif de l'étude CRESCENDO était d'identifier les déterminants de l'hétérogénéité du vieillissement cognitif en évaluant le rôle de la réserve cognitive avec une approche combinant biomarqueurs d'imagerie cérébrale, évaluation neuropsychologique, proxies de la réserve cognitive (QI, éducation, activités de loisirs et sportives) et des biomarqueurs plasmatiques (charge amyloïde et profil lipidique).

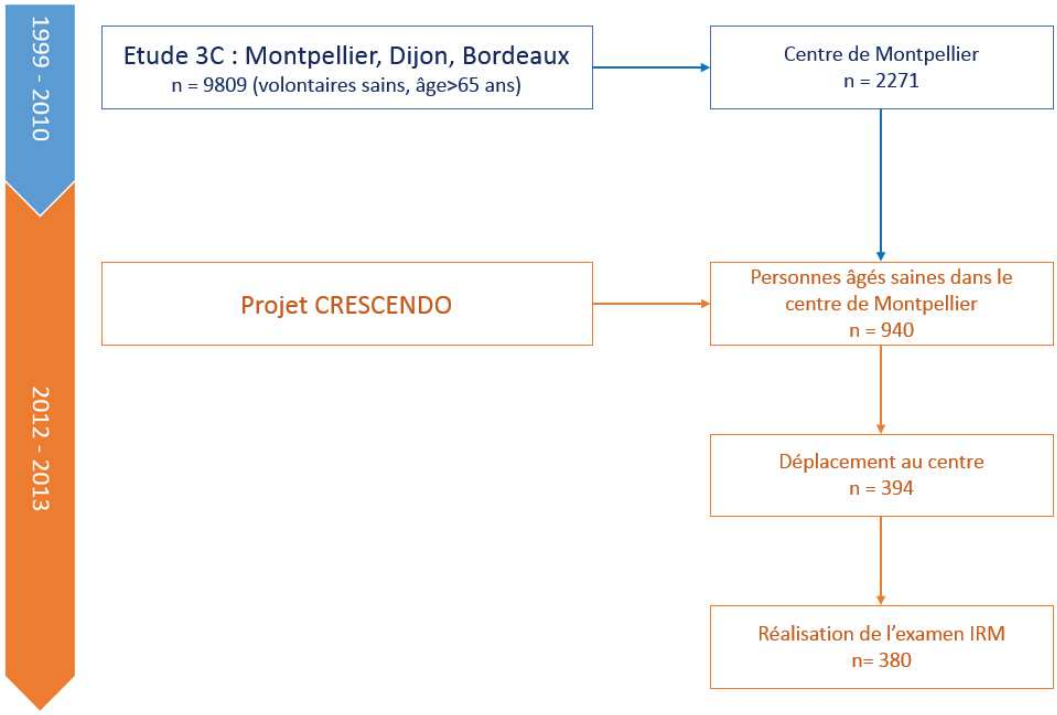

Figure 2 : Schéma de la description de la sélection des participants de la cohorte CRESCENDO

Processus de sélection des participants

A partir de la cohorte 3C du centre de Montpellier, une première phase a consisté à sélectionner uniquement les personnes âgées en bonne santé basée sur des évaluations cognitives réalisées lors du dernier suivi. Pour être élligible, les participants devaient donc :

- être présents aux 12 ans de suivi de l'étude des 3C (le dernier ayant eu lieu environ 8 mois avant le début de notre étude),

- ne pas être dément,
- avoir un MMSE (Mini-Mental State Examination) supérieur à 24,
- être en mesure de se déplacer jusqu'au centre d'examen IRM,
- ne pas avoir de contre indication à l'IRM.

Le diagnostic de démence a été basé sur une procédure en trois étapes (Akbaraly et al. 2009). Des psychologues ont tout d'abord administré une batterie de tests neuropsychologiques détaillée ici (Akbaraly et al. 2009). Puis, tous les participants ont été examinés par un neurologue. Enfin, un comité indépendant de neurologues a passé en revue tous les cas incidents et prévalents potentiels afin d'obtenir un concensus selon les critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, édition 4 (dsm 4). Des procédures similaires ont été réalisées à chaque phase des 12 ans de suivi afin de dépister les cas de démence incidente. Les cas de maladie d'Alzheimer ont été classés selon les critères NINCDS « National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke » et ADRDA « Alzheimer's Disease and Related Disorders Association » (McKhann et al. 1984) et les cas de démences mixtes/vasculaires ont été déterminés selon le critère « National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche en l'Enseignement en Neurosciences » (Román et al. 1993).

En définitive, 940 individus ont été éligibles parmi les 2271 participants. Une première lettre d'information leur a été adressée pour présenter les objectifs du projet CRESCENDO. Par la suite, un entretien téléphonique avec un neuropsychologue a été réalisé chez les individus ne présentant aucune contrindication à l'IRM. Après une explication précise du protocole, si le participant donnait son accord pour prendre part au projet de recherche, un rendez-vous était fixé au centre d'imagerie. Dès lors, une seconde lettre a été envoyée au participant spécifiant la date et le lieu du rendez-vous, puis un second appel téléphonique (environ une semaine avant le rendez-vous) a été effectué par le neuropsychologue pour s'assurer de la disponibilité du participant.

Un total de 394 personnes âgées ont accepté de participer au projet et se sont déplacées au centre d'imagerie, mais seul 380 individus ont finalement réalisé l'examen IRM. Les premiers examens ont commencé le 28 mars 2012 et se sont terminés le 25 juillet 2013.

Déroulement du suivi du participant au centre d'imagerie

Le participant se déplace au centre d'imagerie (I2FH, Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine, Hôpital Gui de Chauliac, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Montpellier) pour une durée de 2h. Après l'accueil par un neuropsychologue, un formulaire de consentement de participation à l'étude est tout d'abord remis au participant. En cas d'acceptation, le document est signé et l'examen débute. Un examen ophtalmologique (acuité visuelle, rétinophotographie) est alors réalisé par l'équipe d'orthoptiste du service d'ophtalmologie de l'hôpital Gui de Chauliac afin de corriger un éventuel trouble de la réfraction à l'aide de lunettes compatibles avec le champ magnétique. Cela permet au participant de réaliser la tâche de mémoire dans laquelle une bonne vision est nécessaire. Lors de cet examen, les antécédents ophtalmologiques (cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge, et glaucome) sont également recueillis. Un examen du fond d'œil est également proposé. Un questionnaire est ensuite rempli par un neuropsychologue lors d'un entretien individuel avec le participant comprenant un test de latéralité (Edinburgh Handedness Inventory) (Oldfield 1971) et une batterie de questions sur les antécédents et les habitudes du participant (prise de traitement et affection). Par la suite, toujours accompagné par le neuropsychologue, un entraînement de 20 minutes sur une tâche de DIR (voir 2.1) est réalisé par le participant sur un ordinateur dédié. Pour finir, un examen d'imagerie d'une durée d'une heure est prévu comprenant différentes séquences : EPI (Echo Planar Imaging), 3DT1, ASL (Arterial Spin Labelling), T2 FLAIR, T2* écho de gradient et DTI (Imaging Tensor Diffusion). Une collation est enfin proposée au participant avant le retour à son domicile. Un taxi est également mis à leur disposition pour leurs déplacements.

Toutes les informations (consentement, ophtalmologie, latéralité, antécédents, entraînement, examen IRM) ont été recueillies dans un cahier d'observation, conçu spécifiquement pour cette étude et propre à chaque participant. Les données ont ensuite été saisies dans une base de données. La base CRESCENDO a été créée sous Access en collaboration avec l'entreprise *Comedia Internet*. Deux saisies ont été réalisées séparément par deux neuropsychologues différents dans deux bases identiques. Les informations contenues dans ces deux bases ont ensuite été comparées pour corriger les éventuelles erreurs de saisie.

Implication du travail de thèse

Une partie du travail de thèse a contribué à la réalisation du projet CRESCENDO en participant à la sélection des sujets, à l'envoi des courriers, à la création du cahier d'observation

et de la base de données sous ACCESS, à la saisie de données, à la commande de matériels IRM (lunettes amagnétiques), à l'implémentation de la tâche sous IRM, à la passation des examens IRM et au recueil des performances des participants.

Caractéristiques de la cohorte CRESCENDO

La *Table 2* rapporte les caractéristiques des 380 participants inclus dans l'étude CRESCENDO. L'échantillon comporte 56% femmes. Les participants ont en moyenne 82 ans et un indice de masse corporel de 24 kg/m². Le niveau d'éducation a été classifié comme faible (moins de 5 ans d'études – école primaire), moyen-faible (6 à 9 ans d'études – collège), moyen-élevé (10 à 12 ans d'études – lycée) et élevé (plus de 13 ans d'études – faculté). Dix-neuf pour cent des participants ont un niveau faible, 27% ont un niveau moyen-faible, 21% ont un niveau moyen-élevé et 33% ont un niveau élevé. En outre, 20% des participants habitent seuls et 80% vivent en couple ou avec au moins un membre de leur famille et 23% présentent une maladie cardiovasculaire. La moyenne du MMSE (Mini Mental State Examination) était de 28.7 ± 1.8.

Une comparaison entre cet échantillon et les participants non inclus dans l'étude CRESCENDO est également réalisée (*Table 2*). La proportion de femmes et la moyenne d'âge sont significativement plus faibles dans la cohorte CRESCENDO. Un nombre plus important de participants inclus dans la cohorte CRESCENDO présente un niveau d'éducation plus élevé et vit en couple ou avec au moins un membre de leur famille. La moyenne du MMSE était également plus élevée dans la cohorte CRECENDO. Les maladies cardiovasculaires sont également significativement moins fréquents dans la cohorte CRESCENDO. Seul l'indice de masse corporel n'est pas significativement différents entre les participants inclus et non inclus dans l'étude CRESCENDO. En définitive, par rapport aux participants non inclus dans CRESCENDO, les participants recrutés dans l'étude CRESCENDO sont significativement plus jeunes, comprennent un nombre d'hommes plus important et présentent un niveau d'éducation plus élevé et de meilleures performances cognitives.

Table 2 : Comparaison des caractéristiques et des paramètres cliniques entre les participants recrutés et non inclus dans l'étude CRESCENDO.

Variables	Participants non inclus dans l'étude CRESCENDO N=560	Participants inclus dans l'étude CRESCENDO N= 380	Valeur de p
Sexe, femmes, n (%)	374 (66.8)	212 (55.8)	**0.0008**
Age, moyenne ± SD, années	84.1 ± 4.5	82.0 ± 3.8	**<0.0001**
IMC, moyenne ± SD, kg/m^2	24.7 ± 4.1	24.3 ± 3.3	0.08
Niveau d'éducation, n (%)			**0.05**
Faible	126 (22.5)	71 (18.7)	
Moyenne faible	182 (33.5)	103 (27.1)	
Moyenne élevée	103 (18.4)	81 (21.3)	
Elevé	149 (26.6)	125 (32.9)	
Style de vie, n (%)			**0.001**
Seul	166 (29.6)	78 (20.5)	
Couple ou avec un membre familial	394 (70.4)	302 (79.5)	
MMSE, moyenne ± SD	27.2 (3.1)	28.7 (1.8)	**<0.0001**
Maladie cardiovasculaire, n (%)	174 (31.1)	87 (22.9)	**0.006**

Les valeurs sont des moyennes et des déviations standard (SD) ou des effectifs n (%). Les valeurs de p sont obtenues par un test de Student (pour les variables continues) et un test de chi^2 pour les variables catégorielles. Les valeurs de tests significatives ont été rapportées en gras.
Abréviations : IMC, Index de Masse Corporelle ; MMSE, Mini Mental State Examination

2. Acquisition des données d'imagerie

Toutes les images ont été acquises sur une IRM 3T Skyra équipée d'une antenne 32 canaux au sein de l'institut d'imagerie fonctionnelle et humaine du CHU Gui de Chauliac à Montpellier.

L'acquisition anatomique transverse haute résolution a été obtenue par une image 3D en écho de gradient T1 (3DT1 MPRAGE), avec les paramètres suivants : TR=1690ms, TE=2.54ms, TI=922ms, angle de bascule 9°, aligné avec le corps calleux, taille voxel: 1 x 1 x 1 mm, 176 coupes.

Les images transverse de magnitude et de phase du champ magnétique ont été acquises avec une séquence Grefield mapping (TR=436 ms, TE_1= 4.92 ms, TE_2=7.38ms, angle de bascule : 60°, taille voxels : 2.56 x 2.56 x 3 mm, taille matrice : 86 x 86 x 39).

Les données d'imagerie fonctionnelle incluaient deux types d'acquisition : (i) une tâche de DIR et (ii) un état de repos.

2.1. Tâche de reconnaissance d'item en élément différé (DIR)

Description de la tâche de DIR

La mise en œuvre de la tâche de DIR (Sternberg 1966) se compose d'un total de 3 runs (sessions) de trente essais chacun. Chaque essai s'organise en 3 parties: la stimulation (secondes), la rétention (7 secondes) et la réponse (3 secondes), suivie par une période de blanc (3 secondes). 70 périodes de 2 secondes de blancs sont ajoutées à la période de l'ITI (intervalle inter-stimuli) au hasard. Il est possible que plus d'un blanc soit inclus dans une seule ITI. Ces blancs augmentent la vigilance du sujet en faisant varier le temps entre les essais et permettent d'accroître la sensibilité des tests statistiques.

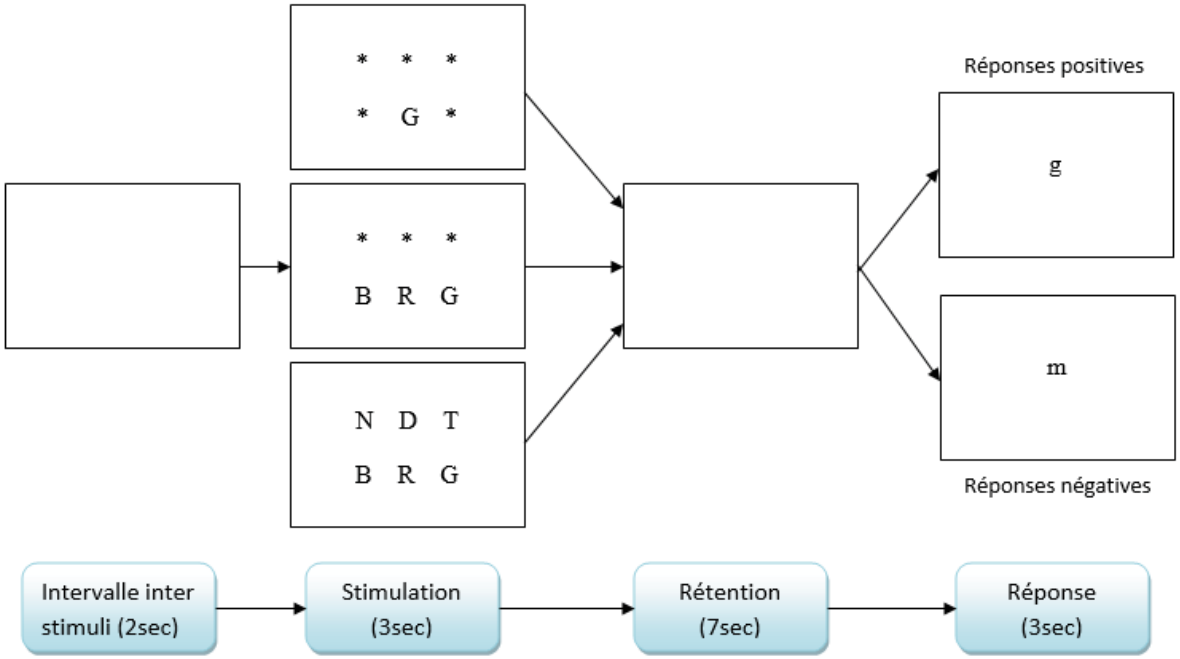

Figure 3 : Description des différentes phases de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé

L'examen (*Figure 3*) repose sur une présentation simultanée soit d'une, trois ou six lettres majuscules disposées dans une grille 2x3 pendant 3 secondes. Lorsqu'une lettre est présentée, elle apparaît au milieu de la rangée du bas, et toutes les autres positions sont comblées par des

astérisques. Lorsque trois lettres sont présentées (rangée du bas), la rangée du haut est remplie par des astérisques. Après un intervalle de rétention de sept secondes, une seule lettre en minuscule est présentée au centre de l'écran pendant trois secondes. Durant cette période, les sujets doivent appuyer sur un des deux boutons, avec les index, indiquant si cette lettre faisait partie ou non de l'ensemble des stimuli. Les stimuli sont construits à partir des permutations aléatoires d'un ensemble de lettres. Cependant, comme l'activité cérébrale est différente entre l'encodage de voyelles et de consonnes (Carreiras et Price 2008), les voyelles (A E I O U Y) ont été omises dans notre paradigme. De plus, pour s'assurer que les participants se focalisent sur l'encodage des lettres et non pas des formes les lettres C X L ont également été omises car leurs formes étaient trop proche lors de leur affichage en majuscule pendant la phase de stimulation et en minuscule pendant la phase de réponse.

Les différentes phases de la tâche de DIR sont représentées sur la *Figure 3*. Le nombre de lettres de chaque ensemble définit le niveau de difficulté (niveau 1, niveau 3 et niveau 6), le niveau 1 étant le niveau de difficulté le plus faible de la tâche et le niveau 6 étant le plus élevé.

Avant d'entrer dans l'IRM, les sujets sont exposés à une version de 10 minutes de la tâche où la rétroaction est fournie. Cette phase est séparée en deux runs de 5 minutes pour éviter un niveau de fatigue trop élevé du participant. Elle est composée de 36 stimuli (18 stimuli par run) dans lequel le nombre de lettres à mémoriser est aléatoire. Par la suite, ils complètent une formation de 10 minutes sans rétroaction (30 stimuli) afin de stabiliser les performances.

Lors de l'acquisition d'IRMf, 3 runs de 10 minutes chacun sont effectués où aucune rétroaction n'est fournie (au total, 90 stimuli). Une série de données comportementales est également collectée pour décrire la performance du sujet pour tous les essais principalement sur son temps de réponse et son pourcentage de bonnes et mauvaises réponses.

Protocole d'acquisition

Les données de la tâche de DIR ont été collectées par une séquence echo planar imaging (EPI) avec les paramètres suivants : acquisition transverse, TR=2000ms, TE=20ms, taille voxels : 2.39 x 2.39 x 3, taille matrice : 92 x 92 x 39. Les stimuli de la tâche ont été projetés sur un écran localisé derrière le lit d'IRM en utilisant un projecteur LCD (système Nordic Neuro Lab). Les participants ont visionné l'écran par l'intermédiaire d'un miroir situé sur l'antenne cérébrale. Les réponses lors de la tâche ont été collectées par l'intermédiaire de manette compatible IRM avec le système NordicNeuroLab (Bergen, Norway,

www.nordicneurolab.com). Le sujet devait répondre avec l'index gauche si la lettre avait été reconnue et par l'index droit si la lettre affichée n'était pas présente durant la phase de stimulation. Les données comportementales ont été enregistrées sur l'ordinateur où la tâche a été contrôlée. Les débuts des stimuli ont été électroniquement synchronisés avec l'ordinateur d'acquisition IRM en utilisant NordicNeuroLab SyncBox. La gestion de la tâche et la collecte des données (temps de réponse, pourcentage de bonnes et mauvaises réponses, réponses positives et négatives) ont été contrôlées grâce au code disponible sur le site (https://github.com/steffejr/InterferenceLetterSternberg) qui nécessite l'implémentation de Psychotoolbox (http://psychtoolbox.org/PsychtoolboxDownload). Suite à la réalisation de la séquence IRM, les données ont été enregistrées et rendues disponibles pour chaque niveau de difficulté de la tâche.

2.2. Etat de repos

Description de la tâche de repos

Pendant cette séquence, il était demandé aux participants de rester dans un état de relâchement et d'inactivité. Les participants devaient garder les yeux fermés, ne pas bouger et ne penser à rien en particulier.

Protocole d'acquisition

Les données du repos ont été collectées avec une séquence gradient echo-echo planar (GE-EPI) et les paramètres suivant : acquisition transverse, TR=2400ms, TE=30ms, 39 coupes axiales, épaisseur de coupe de 3 mm, résolution dans le plan de 2.39 x 2.39 mm², no interslice gap, mode entrelacé, angle de bascule de 90°, 200 volumes, temps d'acquisition de 8 minutes.

3. Sélection des sujets

Trois cent quatre-vingt sujets ont réalisé l'examen d'IRM où certains sujets ont été retirés : 8 sujets suite à de forts mouvements de la tête durant l'acquisition (supérieur à 3mm et/ou 3°, voir Annexe A), 26 sujets avec une acquistion incomplète de la tâche (forte fatigue, problème de vue), 9 sujets sans imagerie anatomique (empêchant la réalisation du prétraitement). En conséquence, nous avons inclus 337 sujets (89% de l'échantillon), comme détaillé dans la *Figure 4*. Par la suite, les analyses des images fonctionnelles seront basées sur 337 sujets.

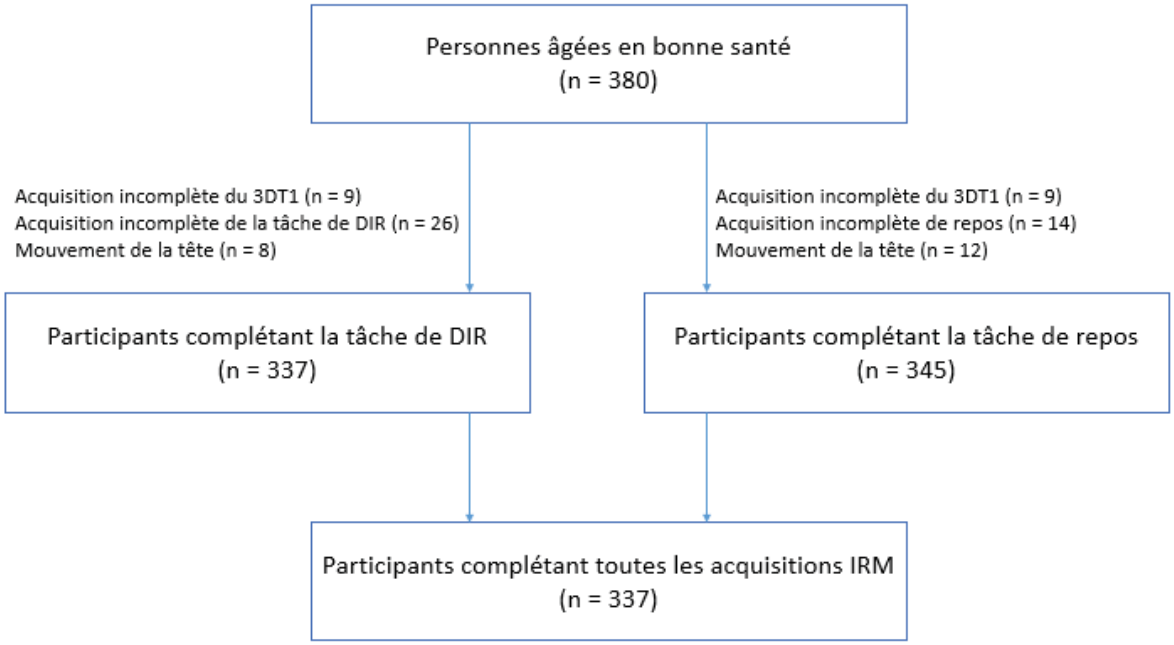

Figure 4 : Diagramme de description de la sélection des participants. Abréviations : DIR, Delayed Item Recognitiion (reconnaissance d'item en élément différé) ; IRM, Imagerie par Résonance Magnétique.

4. Prétraitement des données

Le prétraitement des données est une phase critique du travail d'analyse des données d'imagerie d'activation. Si les images ne sont pas correctement prétraitées, le manque de sensibilité et de spécificité qui en résultent peut conduire à une analyse incorrecte des résultats: certaines régions activées ne seront pas détectées et d'autres, apparemment activées, correspondront à des artefacts (K. J. Friston et al. 1994; Penny et al. 2011). De plus, la stabilité cognitive est primordiale afin de pouvoir comparer les données obtenues entre les différents patients. Par conséquent, après l'étape de réalignement, les images des séquences d'imagerie fonctionnelle (EPI) ont été visualisées et les participants présentant de larges mouvements ont été retirés (8 sujets). Il est important de souligner qu'actuellement il n'existe pas de méthode de prétraitement standard.

Le logiciel « Statistical Parametric Mapping » (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/) a été employé pour traiter les données d'IRMf. Ce logiciel, utilisé sous Matlab, a été introduit initialement par K. Friston et fait l'objet d'actualisation régulière (John Ashburner 2012).

Les étapes de prétraitements des données d'IRMf sont similaires qu'il s'agisse des données acquises pendant la tâche de DIR ou pendant l'état de repos. Toutefois, une spécificité apparaît dans le traitement des images de l'état de repos. Avant tout traitement, les 5 premiers volumes d'images EG-EPI sont retirés pour chaque participant, afin de s'assurer que les sujets soient dans de meilleures conditions de repos et habitués au bruit lié à l'acquisition des images EG-EPI (M. D. Greicius et al. 2004; Wang et al. 2006; Wu et al. 2011).

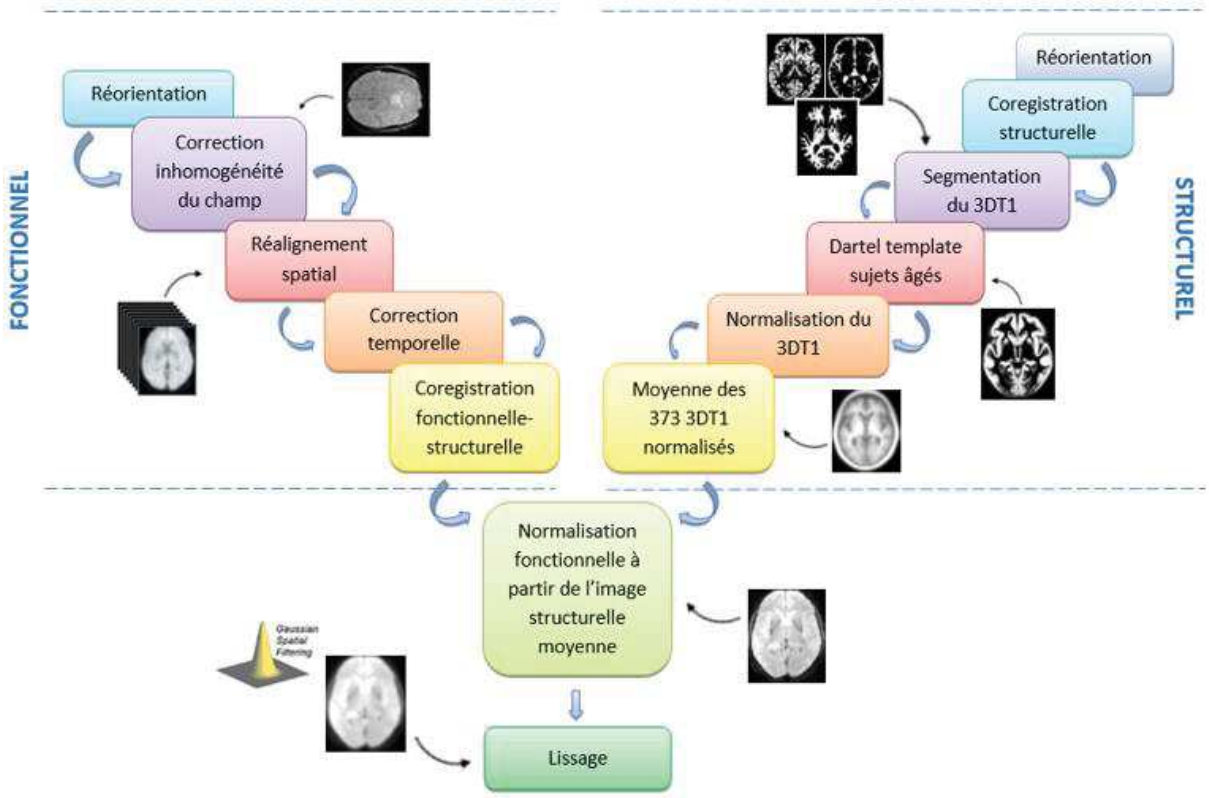

Figure 5 : Etapes de prétraitements des images fonctionnelles

Le prétraitement des données d'imagerie fonctionnelle (*Figure 5* et *Annexe A* pour plus de détails) a d'abord consisté à réorienter les images fonctionnelles et anatomiques sur la commissure antérieure afin de s'assurer que les différentes modalités d'imagerie ont la même origine. Ensuite, les images fonctionnelles ont été corrigées de l'inhomogénéité du champ magnétique, des mouvements de la tête (correction par rotation et translation) et des décalages temporels entre les coupes. Une corégistration a également été réalisée pour aligner les images fonctionnelles par rapport aux images anatomiques. Une dernière étape a consisté à effectuer une normalisation des images fonctionnelles afin de placer toutes les images dans un espace commun, l'espace MNI (Institut Neurologique de Montréal) (Evans et al. 2012). Cependant,

cet atlas était réalisé à partir de données issues de jeunes adultes, entre 20 et 30 ans. Notre cohorte étant composée uniquement de sujets âgés, nous avons dû créer notre propre espace de référence. Pour cela, les images anatomiques ont été segmentées en matière grise, matière blanche et liquide céphalo-rachidien (LCR) en utilisant l'algorithme de segmentation unifiée disponible dans la fonction "New segment" de SPM8. Un modèle (template) personnalisé de sujets âgés a été créé à partir des images issues de la segmentation au moyen de l'outil « Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra » (DARTEL) (John Ashburner 2007). Les images anatomiques de chaque sujet ont été normalisées avec le template créé, puis, une image moyenne de tous les 3DT1 normalisés a été calculée. Dès lors, les images fonctionnelles ont été spatialement normalisées en utilisant l'image du 3DT1 moyen normalisé, puis lissées par un filtre gaussien d'une largeur à mi-hauteur (Full Width at Half Maximum – FWMH) de 8 mm pour accommoder les variabilités anatomiques interindividuelles et rehausser le signal. Les résultats ont tous été exprimés dans l'espace MNI.

5. Outils d'analyse statistique

Suite au prétraitement des données d'imagerie fonctionnelle, différents outils d'analyse ont été employés en fonction du paradigme accompli par les sujets.

Concernant les images issues d'un paradigme d'activation (ici, la tâche de DIR), la littérature actuelle rapporte communément l'utilisation de deux méthodes dont l'utilisation varie conformément aux objectifs de l'étude :

(i) le modèle linéaire généralisé (GLM) afin d'identifier les activations spécifiques à une phase ou un niveau de difficulté.

(ii) l'analyse des variables canoniques de tendance ordinale (OrtCVA) pour mettre en évidence les activations qui diminuent/augmentent lorsque la difficulté d'une tâche augmente.

Concernant le paradigme de repos, l'analyse en composantes indépendantes (ACI) est l'outil généralement utilisé pour mettre en évidence des réseaux d'intérêts.

5.1. Modèle linéaire généralisé – GLM

Lors d'une acquisition en IRMf, nous cherchons à mesurer dans chaque voxel du cerveau au cours du temps, la réponse hémodynamique induite par l'activation neuronale cérébrale. Ainsi, la fonction de réponse hémodynamique (HRF) correspond au reflet d'une tâche

(évènement de courte durée) du protocole expérimental exécuté par le sujet (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Manoach (Manoach et al. 2003) a démontré que chaque région cérébrale agissait différemment suivant le processus cognitif engagé et présentait des HRF spécifiques. Cependant, un problème a émergé concernant l'observation de la réponse hémodynamique propre à la phase mise en jeu pour éviter qu'elle soit adjacente temporellement à toute autre phase, ce qui constituerait un modèle mal adapté. En conséquence, l'activité de chaque phase doit être séparée en utilisant une réponse impulsionnelle finie (FIR). Une approche standard a été implémentée dans SPM par Friston (K. J. Friston et al. 1994), le modèle général linéaire (GLM).

Le GLM se base sur l'analyse d'un signal x observé dans le pixel i de l'image t :

$$x_{ti} = g_{t1}\,\beta_{1i} + g_{t2}\,\beta_{2i} + \ldots + g_{tK}\,\beta_{Ki} + e_{ti}$$

ou sous forme matricielle :

$$X = G\,\beta + E$$

β_1 est une estimation du changement du signal au cours du temps attribuable à la condition d'intérêt. Il représente le meilleur ajustement du modèle pour chaque condition.

Cette équation modélise les données X (matrice des observations (t,i) des éléments x_{ti}) comme une combinaison linéaire des prédicteurs qui forment les colonnes de la matrice « design » G. Par conséquent, G est une matrice explicative (voir

) des éléments g_{tK} qui décrit les signaux attendus en réponse au paradigme fonctionnel mis en œuvre. La matrice β des éléments g_{ti} représente le poids indiquant la présence, ou non, du signal et de sa proportion dans chaque pixel. Il s'agit d'une matrice inconnue des contributions à chacune des K réponses attendues (K,I). L'erreur e_{ti} est la différence entre la prédiction du modèle et les données x_i. Elle est distribuée suivant une loi normale de moyenne 0 et de variance σ^2.

La solution générale de ce système d'équations linéaires est estimée par la méthode des moindres carrés où β (appelé b) satisfait les équations normales :

$$(G^T G)\,b = G^T X$$

G^T correspond à la transposée de G. Si (G^TG) est inversible, alors l'estimation des moindres carrés devient :

$$(G^TG)^{-1}(G^TG)\, b = (G^TG)^{-1}\, G^T\, X$$

$$b = ((G^TG)^{-1}\, G^T)\, X$$

Dès lors, des cartes paramétriques en score T (fichier : con_*.img) sont obtenues et représentent l'effet de la condition d'intérêt choisie. Des tests statistiques, en général des tests t de Student, peuvent ensuite être réalisés dans SPM pour obtenir les activations de la condition étudiée. Il est également possible d'utiliser ces cartes, générées au niveau individuel, dans des analyses de second niveau, à l'échelle du groupe.

Il est important de noter que ce modèle ne prend pas en considération les effets de multicolinéarité entre les modèles HRF. En conséquence, dans notre étude, des ITI ont été inclus de durée variable entre les évènements de la tâche afin d'augmenter la séparabilité des fonctions HRF.

5.2. Analyse en variables canoniques de tendances ordinales – OrtCVA

L'analyse de tendance ordinale des variables canoniques aléatoires (OrtCVA) permet d'identifier un modèle de covariance unique du signal dont l'expression augmente selon l'augmentation d'un paramètre (Habeck et al. 2003; Habeck et al. 2005). Dans le cadre de la tâche de DIR, le modèle de covariance est réalisé à partir des images individuelles issues du GLM (fichier con_*.img), images représentant les activations de chaque phase et niveau de difficulté de la tâche. La résultante du modèle de covariance est une carte paramétrique obtenue pour l'ensemble du groupe, représentant les régions dont les activations augmentent et/ou diminuent avec l'augmentation de la difficulté de la tâche dans une phase spécifique.

Le modèle de covariance représente une direction privilégiée dans l'espace vectoriel qui est déterminée par la valeur de l'activation dans chaque voxel de l'image. Ainsi, les réponses neurales suivant l'augmentation de la difficulté pour chaque sujet peuvent être conçues comme se déplaçant le long de cette direction privilégiée dont les différences individuelles agiraient au niveau de la quantité de ce déplacement. Ce déplacement représenterait le degré de changement en réponse à l'augmentation de la difficulté. Ainsi, l'objectif consiste à identifier un pattern de covariance incluant les similarités entre les trois niveaux de difficulté mais dont le degré

d'expression peut varier. Cette approche permet de ne pas se focaliser sur une région particulière ni sur l'activation d'une seule condition d'intérêt, mais sur les changements de l'activation régionale induite par l'augmentation de la difficulté pour chaque individu.

En opposition, l'utilisation d'une autre approche basée sur le modèle linéaire généralisé, consisterait en une analyse voxel à voxel de la réponse hémodynamique entre les différents niveaux de difficultés de la tâche. Cette approche est réalisée en utilisant un contraste orthogonal estimant la tendance linéaire au cours de l'augmentation de la difficulté de la tâche mais sans se focaliser sur les changements de l'activation entre les niveaux de difficultés. En d'autres termes, l'information rapportant la variabilité entre les sujets au cours de l'augmentation de la difficulté de la tâche n'est pas prise en compte. La méthode de covariance constitue donc un test plus valide que l'approche en modèle généralisé pour évaluer un pattern dont l'expression varie avec l'augmentation de la difficulté (Zarahn et al. 2006). Cependant, en utilisant la méthode de covariance, les comparaisons entre les différentes phases et les corrélations avec un paramètre donné (âge, performance…) ne peuvent pas être explorées sur les activations qui évoluent simultanément avec la difficulté croissante de la tâche. Les différences entre les deux méthodologies (GLM et OrtCVA) sont rapportées dans la *Table 3*.

Table 3 : Différences entre le modèle linéaire généralisé et l'analyse de tendance ordinale des variables canoniques aléatoires (OrtCVA)

Modèle linéaire généralisé (GLM)	**Analyse de tendance ordinale des variables canoniques aléatoires (OrtCVA)**
Analyse voxel à voxel les différences entre les niveaux de difficulté	Analyse voxel à voxel les différences et similarités entre les niveaux de difficulté
Estimation de la tendance linéaire identique pour chaque individu	Estimation de la tendance linéaire spécifiquement pour chaque individu
Variabilité de l'activation régionale entre les sujets non prise en compte	Variabilité de l'activation régionale entre les sujets prise en compte
Pas de critère qualité sur les données	Critères qualité sur les données (nombre d'exception, test de permutation)
Analyse des variables (âge, performance, etc…)	Pas d'analyse des variables (âge, performance, etc…)

La première étape consiste en une analyse en composante principale (ACP) pour permettre d'identifier les directions privilégiées de l'information. Chaque composante principale du modèle obtenue correspond à une direction. L'application du critère d'information d'Akaike (AIC) permet de sélectionner les composantes les plus pertinentes du modèle et d'obtenir les directions privilégiées d'intérêt dans l'espace vectoriel. Ce critère se base sur un rapport entre le biais et la parcimonie. Il cherche à diminuer le nombre de paramètres (ici, de composantes)

et à décrire les données avec le plus petit nombre de paramètres possibles. Le meilleur modèle possédera donc l'AIC le plus faible. Ainsi, le modèle de covariance correspondra à la combinaison linéaire des composantes principales sélectionnées. Les coefficients de cette combinaison linéaire sont obtenus par une régression linéaire multiple où ces coefficients représenteront le mieux une tendance linéaire moyenne pour les trois niveaux de difficulté.

La propriété de monotonie (tendance linéaire) intra-sujet en fonction de la difficulté est appelée de tendance ordinale et est quantifiée par des mesures répétées de statistique F (rm-F). Elle est représentée par une valeur de p générée au moyen d'un test de permutation aléatoire. Ce test consiste à échantillonner 1000 fois les données en utilisant exactement le même ensemble de composantes principales calculées dans la première estimation du modèle. Il permet d'obtenir un critère supplémentaire sur les données pour s'assurer que le modèle de covariance observé correspond bien à des activations qui croient ou décroient en fonction du niveau de difficulté en lien avec la tâche. Ainsi, ce test permet d'améliorer la sensibilité de la méthode OrtCVA sans diminuer sa spécificité.

Un contrôle qualité sur les données peut également être réalisé afin de rapporter le nombre de sujets (nombre d'exception) qui ne suivent pas la tendance linéaire. Si le nombre d'exceptions est trop élevé, la tendance linéaire n'est alors pas respectée. De plus, la significativité du modèle linéaire obtenu est estimé par un test de permutation dont la résultante est une p-value. Le test de permutation consiste à permuter (1000 fois) les sujets afin de calculer le nombre d'exceptions du modèle linéaire obtenu pour chaque itération. Pour chaque itération, si le nombre d'exceptions est plus faible que celui obtenu dans le premier modèle calculé, alors la significativité augmente. Ainsi, le modèle sera considéré comme significatif si $p<0.05$.

L'objectif de la méthode OrtCVA consiste à obtenir une carte de l'ensemble du cerveau à l'échelle du voxel dont les activations augmentent et/ou diminuent avec l'augmentation de la difficulté de la tâche. Ce modèle linéaire obtenu permet d'attribuer des poids différents à tous les voxels. Un boostrap est mis en place pour évaluer ce poids dans chacun des voxels de l'ensemble du groupe étudié. Une carte du groupe représentant ce poids est ainsi obtenue et convertie en un score z. Si le poids du voxel est noté w et son écart-type s, on obtient : $z = w/s$. En seuillant l'image par un score z (par exemple $|z| = 2.33$), les activations seront obtenues avec une probabilité unilatérale spécifique (par exemple, $p = 0.01$). Ainsi, la valeur absolue du poids régional détermine la pente du changement. Par exemple, une région dont le poids est deux fois plus grand qu'une autre région indique que la pente de l'évolution de l'activation de cette région

est deux fois plus élevée qu'une autre région. Les voxels avec un poids positif indiquent une augmentation de l'activation régionale associée, tandis que des voxels avec des poids négatifs indiquent une diminution.

5.3. Analyse en Composantes Indépendantes – ACI

Concernant les données d'imagerie fonctionnelle issues de l'état de repos, l'analyse en composantes indépendantes sépare les signaux de manière à obtenir plusieurs composantes les plus indépendantes possibles entre elles. Cette méthode de séparation des sources permet de mettre en évidence les réseaux actifs au repos par affranchissement des signaux rattachés aux bruits, à la pulsatilité intracrânienne et à la respiration.

L'exemple de la cocktail party permet de comprendre ce phénomène de dépendance. Un ensemble de personnes dans une soirée cocktail parlent de divers sujets. Si on prend un enregistrement de cette soirée à un endroit précis, le signal sera complètement brouillé (résultante de plusieurs voix inaudibles). Avec la méthode de l'Analyse en Composantes Indépendantes, les conversations distinctes (et donc indépendantes) de chaque groupe de personne pourront être extraites à partir de ce mélange. En définitive, l'ACI permet de retrouver les signaux sources S à partir des signaux mélangés X. On peut écrire :

$$S = W X$$

où W représente la matrice de séparation.

Deux types de séparation des signaux est possible : spatiale ou temporelle (Bordier 2009; V. D. Calhoun et al. 2001; Lafaye de Micheaux 2007). Des images spatialement indépendantes (les plus indépendantes possible) sont extraites en plaçant chaque image observée (centrée) dans une ligne de X, matrice de taille t×v (cf *Figure 6*). Ceci traite essentiellement chacun des t pas de temps comme un mélange d'images indépendantes, si bien que chaque mélange consiste en v voxels. Dans ce cas, chaque signal source estimé (ligne de S) est une image, où les valeurs des pixels dans chaque image (ligne) sont indépendantes de toute autre image, si bien que ces images sont dites spatialement indépendantes. Chaque colonne de la matrice de mélange estimée A ($A=W^{-1}$) de taille t×t est une séquence temporelle.

$$X = [\boldsymbol{x}_1|\ldots|\boldsymbol{x}_{v_m}] = \begin{pmatrix} x_1^1 & \ldots & x_v^1 & \ldots & x_{v_m}^1 \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{t_m} & \ldots & x_v^{t_m} & \ldots & x_{v_m}^{t_m} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \text{Carte d'activations 1} \\ \ldots \\ \text{Carte d'activations } T \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \text{v} & | & & | & \text{v} \\ \text{o} & | & & | & \text{o} \\ \text{x} & | & \ldots & | & \text{x} \\ \text{e} & | & & | & \text{e} \\ \text{l} & | & & | & \text{l} \\ 1 & | & & | & v_m \end{pmatrix}$$

Figure 6 : Analyse en Composantes Indépendantes de type spatiale

En revanche, une ACI temporelle (ACIt) place l'image correspondant à chaque pas temporel dans une colonne de X, matrice de taille v×t. Elle traite chacun des v voxels comme un mélange distinct, si bien que chaque mélange consiste en t pas de temps. La grande (v×v) matrice W de séparation trouve alors des sources temporellement indépendantes qui contribuent à chaque niveau de gris d'un pixel au cours du temps (*Figure 7*).

$$X^{\mathsf{T}} = [\boldsymbol{x}^1|\ldots|\boldsymbol{x}^{t_m}] = \begin{pmatrix} x_1^1 & \ldots & x_1^t & \ldots & x_1^{t_m} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_{v_m}^1 & \ldots & x_{v_m}^t & \ldots & x_{v_m}^{t_m} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \text{Décours temporel 1} \\ \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots\ldots \\ \text{Décours temporel M} \end{pmatrix}$$

Figure 7 : Analyse en Composantes indépendantes de type temporelle

En résumé, l'ACI spatiale produit un ensemble d'images mutuellement aussi indépendantes que possible et un ensemble associé de décours temporels non contraints (à l'indépendance) alors que l'ACIt produit un ensemble de décours temporels mutuellement aussi indépendants que possible et un ensemble correspondant d'images spatialement non contraintes.

L'ACI de type temporelle ne sera pas applicable pour des données issues de l'état de repos. Le signal temporel d'un état de repos étant relativement faible (similaire à du bruit), il sera difficile, voire impossible de le séparer du bruit machine. Nous procédons donc à une ACI de type spatiale (ACIs). Il s'agit de chercher, par exemple, une décomposition de 200 photos (données initiales mélangées X) pour retrouver 40 photos (composantes C ou sources S) indépendantes qui soient la composition de ces 200 photos. En mélangeant ces 40 photos, les 200 photos pourront être retrouvées.

Différentes étapes sont nécessaires pour obtenir des signaux non-corrélés spatialement. Elles sont répertoriées dans la *Figure 8*:

Figure 8 : Etapes de réalisation d'une ACIs

La première phase de calcul consiste à blanchir les données avec une ACP spatiale (Analyse en Composante Principale) pour réduire la dimension des observations. On définit une matrice de blanchiment B telle que :

$$z = BX \text{ avec } Var(z) = I$$

Où z représente les données après blanchiment, X les données initiales mélangées et I, la matrice identité, correspond au critère d'indépendance (pas de corrélation).

Par la suite, les sources S sont estimées de manière à ce qu'elles soient les plus indépendantes possible entre elles, en utilisant l'équation suivante :

$$Var(S) = I$$

Or:

$$S = W_x X.$$

Et

$$S = W_z z \quad \text{avec} \quad W_x = W_z X.$$

Par conséquent

$$Var(S) = Var(W_z z) = W_z z \, Var(z) \, W_z^T z = I$$

$$W_z W_z^T z = I$$

Ainsi, W_z et W_z^T sont des matrices orthogonales et donc des matrices de rotation. Ainsi pour obtenir le vecteur S à partir du vecteur X, il suffit de réaliser une rotation du repère orthogonal d'origine dans les directions d'allongement maximal de la distribution (voir **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Cette projection orthogonale est effectuée sur toutes les directions (sauf sur celle du signal source d'intérêt) suivant les axes (ou facteurs) principaux de l'ACPs. Ces axes sont définis comme la transposée des vecteurs propres (vecteur ligne) de type w1 = $(w1,w2,w3,...)^T$ de telle façon que seules les composantes de X dans la direction d'intérêt soient transformées en des valeurs non nulles de la source S1 :

$$S1^T = w1 \, X^T.$$

Suite à cette transformation, des signaux sources spatialement indépendants sont obtenus.

PARTIE 3

Réseaux neuraux impliqués dans le processus de mémoire de travail : étude en tâche de reconnaissance d'item en élément différé.

1. Introduction

Le vieillissement cérébral normal et pathologique entraîne des modifications dans la capacité de traitement des informations, notamment observé dans le fonctionnement du système de mémoire à composantes multiples, la « mémoire de travail » (A. Baddeley 1988; A. Baddeley 2012). Ce système de mémoire à court terme coordonne les processus cognitifs de haut niveau et la performance de tâches multiples. Ainsi, des dysfonctionnements dans une des composantes de la mémoire de travail sont significativement associés à une diminution des performances (D. E. J. Linden et al. 2003; Zarahn et al. 2007). Le modèle de la mémoire de travail comprend une « exécution centrale » responsable du filtrage et de l'intégration de l'information, et deux sous-systèmes permettant la manipulation et le maintien temporaire de l'information verbale et visuelle par la boucle phonologique et le calepin visuospatial. Ces unités de traitement ont été largement validées par plusieurs décennies d'observations empiriques et le modèle de la mémoire de travail est rapidement devenu une cible idéale pour explorer les modifications liées au vieillissement normal et neuropathologique.

Les recherches explorant les modèles animaux ont permis de localiser les bases neurales et les neurotransmetteurs de la mémoire de travail dans le cortex préfrontal (Fuster 1973). Des études ultérieures chez l'homme au moyen de l'IRMf et du TEP sont venues confirmer le rôle central du cortex préfrontal, mais ont également mis en évidence des activations cérébrales dans les aires pariétales de l'hémisphère droit pendant des stimuli de type spatial ou de l'hémisphère gauche pendant des stimuli verbaux (E. E. Smith et al. 1998). En outre, basé sur les observations obtenues pendant des tâches de mémoire de travail, il a été récemment suggéré que le cortex préfrontal serait la principale zone cérébrale associée à la gestion de l'information, tandis que les zones postérieures, y compris le lobule pariétal, auraient un rôle prééminent dans le maintien de l'information (Curtis et D'Esposito 2003; Nee et al. 2013; Rottschy et al. 2013). Des récents travaux visant à différencier les régions cérébrales impliquées dans la mémoire de travail ont principalement utilisé des tâches de reconnaissance d'item en élément différés (Coltheart 2006). Ces tâches permettent une séparation des trois phases de la mémoire de travail (comme décrit dans la partie introductive) : la stimulation/cible, la rétention/délai et la réponse/sonde correspondant à (i) l'enregistrement des informations pour une conversion rapide de l'espace visuel (ou auditif) en code phonologique et l'initialisation de la boucle phonologique, (ii) la consolidation de la boucle phonologique grâce à la répétition articulatoire pour maintenir la

trace mnésique et (iii) la récupération des informations stockées pour ensuite être utilisées dans les processus décisionnels.

Les études en IRMf dans des tâches de reconnaissance d'item en élément différé (Nystrom et al. 2000; Manoach et al. 2003; Marvel et Desmond 2010) ont rapporté des activations dans plusieurs régions cérébrales spécifiques à chacune des phases de la mémoire de travail : les lobules pariétaux, le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral, le gyrus précentral, les noyaux gris, le gyrus cingulaire, le cortex temporal latéral et le cortex occipital pendant la phase de stimulation et de rétention et le cortex préfrontal ventrolatéral, l'insula et les noyaux gris pendant la phase de réponse (Cairo et al. 2004; S. H. A. Chen et Desmond 2005). Bien que les recherches antérieures se soient principalement intéressées à la différenciation des activations entre les phases de la mémoire de travail, les conséquences de la difficulté d'une tâche sur les réseaux neuraux sont plus méconnues. A notre connaissance, seules deux études (Zarahn et al. 2007; Ansado et al. 2013) ont tenté d'identifier les réseaux neuraux dont l'activation augmentait conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche. En comparant des individus jeunes et âgés sains, ces études ont montré que les individus âgés présentaient un plus fort accroissement de l'activation par rapport aux individus jeunes pour réaliser un même niveau de performance de la tâche. Deux autres études cas–témoins, l'une comparant des individus âgés sains à des adultes jeunes (Sambataro et al. 2010) et l'autre comparant des individus âgés sains à des patients atteints de troubles cognitifs légers ou de maladie d'Alzheimer (Rombouts et al. 2005) ont montré une diminution de l'activité neuronale simultanément à l'augmentation de la difficulté de la tâche dans les régions du cortex préfrontal dorsomésial, du gyrus cingulaire postérieur, du lobule pariétal inférieur et du cortex temporal supérieur et inférieur. Ces aires cérébrales ont été décrites comme formant un unique réseau, le réseau du mode par défaut (M. D. Greicius et al. 2004), qui participerait au jugement, à la récupération et à la manipulation des informations en mémoire, à la connaissance sémantique (M. D. Greicius et al. 2003), au traitement autoréférentiel (Gusnard et al. 2001) et au vagabondage de la pensée (Christoff et al. 2009). La principale limite de ces études explorant la mémoire de travail pendant le vieillissement cérébral, est le faible nombre de sujets conduisant à la formation de populations très hétérogènes, limitant les interprétations des résultats observés.

Le but de nos travaux est d'étendre les connaissances sur les processus multiples et concomitants impliqués dans le maintien de la mémoire de travail chez les individus âgés sains par l'exploration de chacune des phases d'une tâche de reconnaissance d'item en élément

différé (DIR). Un premier sous-objectif visera à identifier les régions cérébrales mises en jeu spécifiquement dans chacune des phases de la tâche afin de s'assurer de la cohérence du paradigme étudié par la confrontation de nos résultats avec ceux décrits dans la littérature. Le second sous-objectif aura pour but d'identifier des réseaux neuraux dont l'activation augmente et diminue conjointement à l'augmentation de la difficulté de la tâche dans chacune de ses phases. Nous émettons l'hypothèse que les individus âgés seraient capables d'augmenter l'activation dans les régions du cortex préfrontal, des lobules pariétaux, des noyaux gris, de l'insula et du gyrus cingulaire lorsque la difficulté de la tâche augmente.

2. Matériels et Méthodes

337 participants ont complété la réalisation de la tâche de DIR (Partie 2, section 2.1 et 3). Après avoir prétraité les données acquises sous IRM (partie 2, section 4), les analyses statistiques ont été réalisées, dans un premier temps, au niveau individuel avec le logiciel SPM8, à partir du modèle linéaire généralisé (GLM). Cette étape a permis d'identifier les différentes conditions expérimentales pour chaque individu afin d'obtenir les activations spécifiques à chaque phase et niveau de difficulté de la tâche de DIR. Dans un deuxième temps, à partir des images créées au niveau individuel, des analyses de groupe, de 2nd niveau ont été réalisées en utilisant : (i) le modèle linéaire généralisé pour répondre au premier sous-objectif ou (ii) une analyse en variables canoniques de tendance ordinale (OrtCVA) pour répondre au deuxième sous-objectif.

2.1. Analyse statistique de 1er niveau : Modèle linéaire généralisé

Matrice design d'un sujet

Pour chaque individu, la matrice « design » a été construite en séparant chaque phase et chaque niveau de difficulté de la tâche, illustré sur la *Figure 9*. Le nombre de lignes correspond au nombre de volumes désignant la série complète de la session (ici 315 volumes). Nous avons dans la matrice séparé les activations associées aux réponses correctes de celles des réponses incorrectes (essais pour lesquels le sujet a dépassé le délai de 3 secondes pour une réponse) en émettant l'hypothèse que les réponses hémodynamiques sont différentes si le sujet à correctement répondu ou non (Habeck et al. 2005). Le résultat de l'analyse GLM s'intéresse uniquement aux activations liées aux réponses correctes (9 premières colonnes) corrigé de

l'activation correspondant aux réponses incorrectes enregistrées pour chacune des 3 phases. Soit au total, 12 colonnes pour chaque run expérimental relatif à la tâche. Les six colonnes suivantes correspondent aux six paramètres de réalignement insérés comme régresseur dans le modèle GLM pour corriger des signaux associés aux mouvements de rotations et de translations de la tête des sujets dans l'IRM.

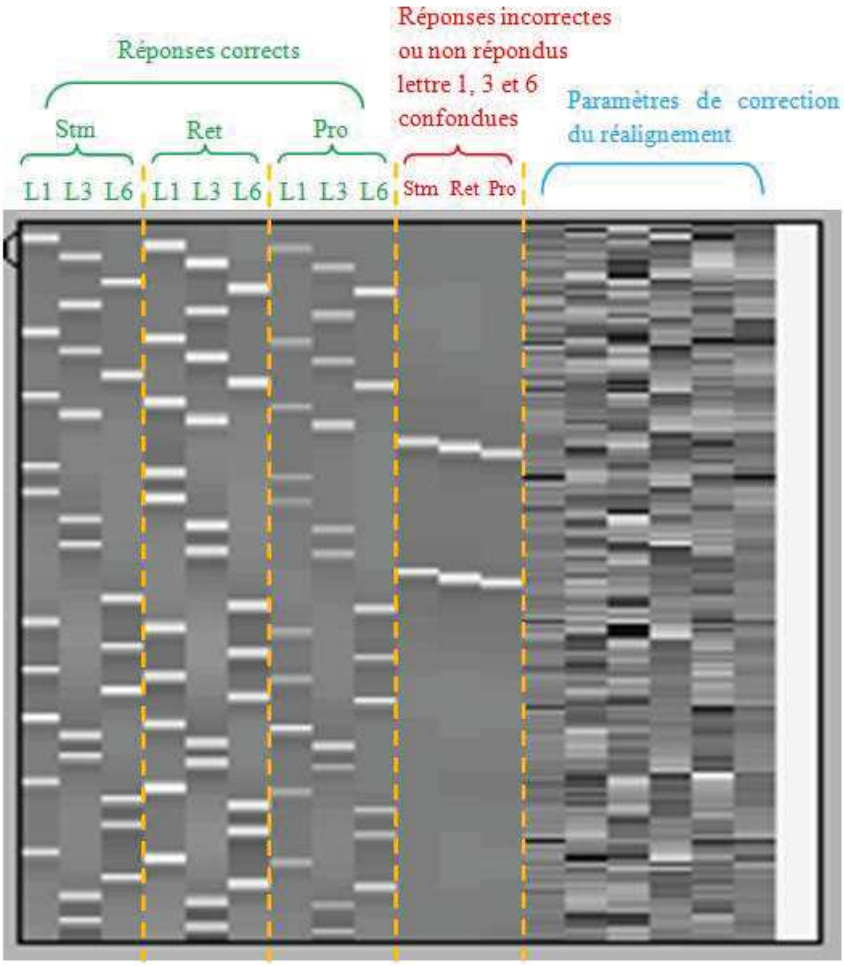

Figure 9 : Exemple de matrice des contrastes d'un individu utilisés pour la tâche de reconnaissance d'item en élément différé (Stm : stimulation, Ret : rétention, Pro : réponse, L1 : lettre 1, L3 : lettre 3, L6 : lettre 6)

Cette matrice correspond à la réalisation d'un run de la tâche pour un sujet. Cependant, il est important de noter que chaque sujet a exécuté trois fois cette même tâche. Ainsi, les trois runs ont été réalisés dans un même état cognitif et sont dépendant entre eux. La matrice finale a donc été construite en tenant compte de ces trois runs, comme illustré par la *Figure 10*.

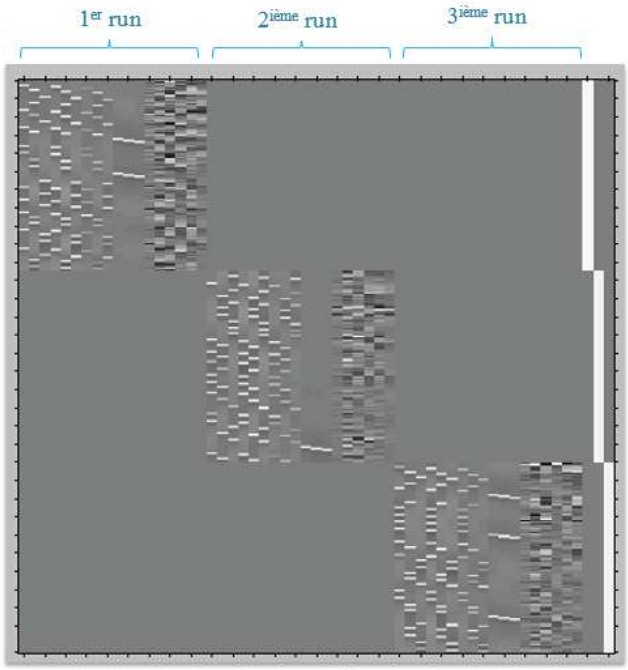

Figure 10: Matrice design pour un sujet comportant les 3 runs de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé

Contrastes

Les contrastes représentent le résultat pondéré réalisé sur les fichiers beta, voxel par voxel. Trois contrastes ont été générés pour chacune des phases (niveau de difficulté confondu) afin d'identifier les régions communes à tous les sujets dont les activations sont spécifiques à une phase de la tâche, toutes difficultés confondues. Neuf autres contrastes ont été créés pour chaque sujet: un contraste pour chacune des phases et niveaux de difficulté de la tâche (ex. Stimulation lettre 1). La *table 4* rapporte les différents contrastes générés au niveau individuel.

Table 4 : Contrastes utilisés au niveau individuel (1er niveau du GLM).

contrastes	stmL1	stmL3	stmL6	retL1	retL3	retL6	proL1	proL3	proL6	incor_stm	incor_ret	incor_pro	correspondance
con_0001	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Phase de stimulation, lettre 1, 3 et 6
con_0002	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	Phase de rétention, lettre 1, 3 et 6
con_0003	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	Phase de réponse, lettre 1, 3 et 6
con_0004	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Phase de stimulation, lettre 1
con_0005	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Phase de stimulation, lettre 3
con_0006	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Phase de stimulation, lettre 6
con_0007	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Phase de rétention, lettre 1
con_0008	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	Phase de rétention, lettre 3
con_0009	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	Phase de rétention, lettre 6
con_0010	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	Phase de réponse, lettre 1
con_0011	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	Phase de réponse, lettre 3
con_0012	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	Phase de réponse, lettre 6

Abréviations : Stm, stimulation ; Ret, rétention ; Pro, réponse ; L1, 1 lettre 1 ; L3, 3 lettres ; L6, 6 lettres ; incor, incorrect.

2.2. Analyse statistique de 2nd niveau

Deux types d'analyse de second niveau ont été réalisés :

(i) le modèle linéaire généralisé

(ii) l'analyse en variables canoniques de tendance ordinale

Analyse en modèle linéaire généralisé (GLM)

Trois contrastes (cf *Table 4,* con_0001, con_0002 et con_0003) ont été utilisés dans une analyse de second niveau en GLM (One t-test) pour obtenir les activations spécifiques à une phase de la tâche (niveaux de difficulté confondus) chez tous les sujets. Cette analyse permettra de répondre au premier sous-objectif de notre travail.

Analyse en variables canoniques de tendance ordinale (OrtCVA)

Neuf contrastes (cf *Table 4,* con_0004 à con_00012), rapportant les activations spécifiques à une phase et un niveau de difficulté de la tâche, ont été insérés dans une analyse de covariance (OrtCVA). Cette approche, détaillée dans la partie 2 (section 5.2) permet d'identifier, dans un groupe donné, un pattern de covariance dont l'expression varie graduellement avec le niveau de difficulté de la tâche. Cette analyse sera utilisée pour explorer le deuxième sous-objectif de cette thèse.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des participants

Caractéristiques démographiques

La *Table 5* décrit la population d'étude de notre échantillon de 337 sujets incluant les variables démographiques tels que le sexe, l'âge, la latéralité, le niveau d'éducation, le MMSE « mini mental state examination » et les antécédents de maladies cardiovasculaires.

Table 5 : Caractéristiques des participants inclus dans l'analyse de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé.

Variables	**Participants inclus dans l'analyse de la tâche DIR** **N=337**
Sexe, Femme, n (%)	184 (54.6)
Age à l'acquisition IRM, moyenne ± SD, années	81.9 (3.7)
Latéralité, n (%)	
Ambidextre	16 (4.7)
Droitier	309 (91.7)
Gaucher	12 (3.6)
Niveau d'éducation, n (%)	
Faible	63 (18.7)
Moyenne faible	90 (26.7)
Moyenne élevée	70 (20.8)
Elevé	114 (33.8)
MMSE, moyenne ± SD	28.62 ± 1.5
Maladie cardiovasculaire, n (%)	77 (22.9)
Temps de Réponse, moyenne ± SD	
1 Lettre	1.04 ± 0.23
3 Lettres	1.26 ± 0.24
6 Lettres	1.50 ± 0.29
Pourcentage de bonnes réponses, moyenne ± SD	
1 Lettre	0.97 ± 0.05
3 Lettres	0.96 ± 0.07
6 Lettres	0.86 ± 0.11

Les valeurs sont des moyennes et des déviations standard (SD) ou des effectifs n (%). La latéralité a été évaluée par le questionnaire de latéralité manuelle Edinburgh. Le niveau d'éducation est classifié comme faible (5 années d'études ou moins), moyenne faible (6 à 9 ans d'études), moyenne élevée (10 à 12 ans d'études) et élevée (plus de 12 ans d'études). Le déficit cognitif a été évalué par un score du MMSE inférieur à 24. Abréviations : DIR, reconnaissance d'item en élément différé ; BMI, Body Mass Index (indice de masse corporel) ; MMSE, Mini Mental State Examination

Caractéristiques des performances

Les performances de la tâche de notre population d'étude, c'est-à-dire la moyenne du temps de réponse et la moyenne du pourcentage de bonnes réponses pour chaque niveau de difficulté (nombre de lettres présentées), sont également rapportées dans la *Table 5*. En réalisant un test de Kruskall-Wallis, nous observons que la moyenne du temps de réponses augmente significativement ($p<0.0001$) lorsque la difficulté de la tâche augmente (moyenne ± SD : m=1.04±0.23 pour la lettre 1, m=1.26±0.24 pour la lettre 3 and m=1.50±0.29 pour la lettre 6) et la moyenne du pourcentage de bonnes réponses diminuent significativement ($p<0.0001$) lorsque la difficulté de la tâche augmente (moyenne ± SD : m=0.97±0.05 pour la lettre 1, m=0.96±0.07 pour la lettre 3 et m=0.86±0.11 pour la lettre 6).

La *Figure 11* représente les moyennes des temps des réponses positifs (match) et négatifs (no match) en fonction de la difficulté de la tâche.

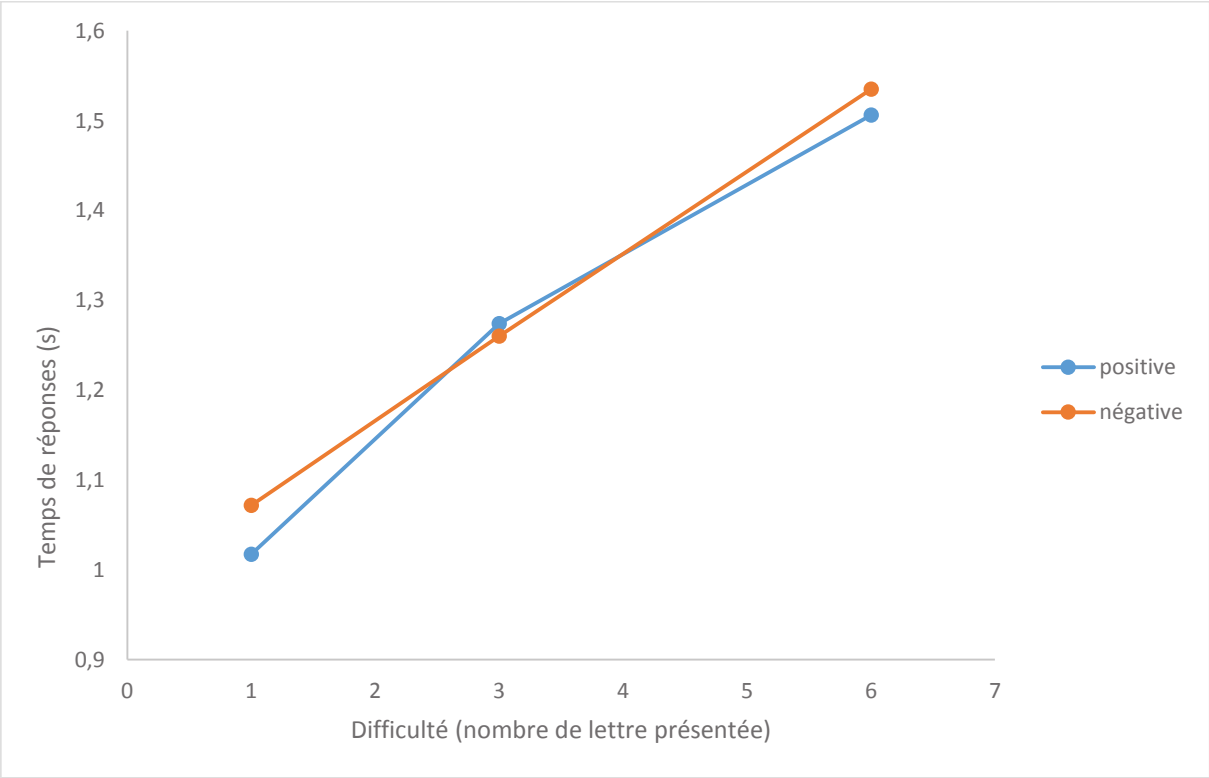

Figure 11 : Différences entre les temps de réponse positifs et négatifs en fonction de l'augmentation de la difficulté de la tâche.

3.2. Caractérisation des régions cérébrales impliquées dans la tâche de reconnaissance d'item en élément différé (GLM)

Les activations spécifiques aux trois phases de la tâche de DIR obtenues par GLM ont été mises en évidence. Les régions ont été représentées sur la *Figure 12* et la *Table 6* rapporte les structures cérébrales, la taille des clusters, les scores T et les coordonnées MNI des régions dont l'activation est augmentée.

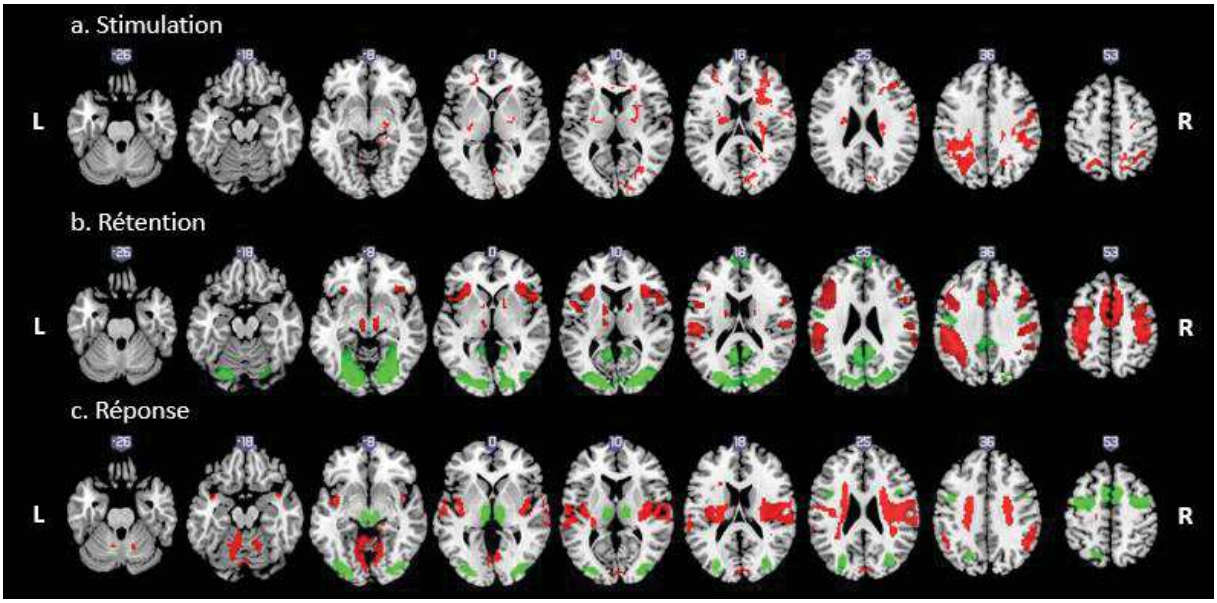

Figure 12 : Activations dans les trois phases de la tâche des lettres de reconnaissance d'item en élément différé obtenues par GLM.

Les régions cérébrales sont associées à la phase de a. stimulation, b. rétention et c. réponse. Dans toutes les phases, les régions en rouges représentent les activations dont l'activité est augmentée et les régions en vert correspondent à une diminution de l'activation. Le seuil statistique est de p<0.0001, k=50 avec une correction en FWE. Les zones activées sont représentées sur la surface d'un cerveau standard en 3D avec le logiciel MRIcroGL et rapportées dans l'hémisphère gauche et droit.

En phase de stimulation, nous observons une augmentation des activations dans les régions des lobes occipitaux (gyrus lingual gauche, cunéus bilatéral), pariétaux (lobule inférieur et supérieur bilatéral), frontaux (cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral bilatéral, gyrus précentral droit), l'insula et dans le putamen bilatéral. Nous n'Aucune région n'a présenté une diminution de l'activation.

En phase de rétention, les activations augmentent dans les lobes frontaux bilatéraux (gyrus précentral, cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral), pariétaux (gyrus postcentral bilatéral, lobule pariétal supérieur gauche, lobule pariétal inférieur droit), l'insula et dans les noyaux gris

(thalamus, noyau rouge). Les activations diminuent au niveau de la région occipitale bilatérale (gyrus occipital milieu, gyrus lingual, cunéus, fusiforme), frontale bilatérale (gyrus précentral, gyrus frontal médial) et du gyrus cingulaire bilatéral.

En phase de réponse, une augmentation de l'activation est mise en évidence dans les régions bilatérales du cervelet, occipitales (gyrus lingual, cunéus), temporales (gyrus temporal supérieur et transverse), pariétales (lobule pariétal inférieur, gyrus postcentral), frontales (gyrus précentral) et l'insula. Une diminution de l'activation est observée dans les régions bilatérales au niveau frontal (gyrus frontal inférieur, médial et milieu, gyrus précentral), occipital (gyrus occipital milieu et inférieur), du thalamus, du gyrus cingulaire et du lobule pariétal supérieur gauche.

Table 6 : Régions cérébrales significatives pendant la phase de stimulation, rétention et réponse de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé (p<0.0001, k=50, correction FWE).

Hémisphère	Cortex	Structure	Taille	Pic score T	Coordonnées MNI		
STIMULATION							
Gauche	Occipital	Gyrus Lingual	55	12,95	-1,2	-78	-5
Droit	Occipital	Cunéus	s.c.	10,65	18	-76	19
Droit	Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	577	11,69	15	-52	51
Droit	Moteur primaire	Gyrus Précentral	s.c.	10,37	51	1	32
Droit	Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	s.c.	11,39	35	-49	48
Droit	Occipital	Cunéus	s.c.	10,37	18	-76	19
Droit	Insulaire	Insula	s.c.	10,29	39	-11	17
Droit	Pariétal	Gyrus Postcentral	s.c.	10,03	41	-27	46
Droit	Noyaux gris profonds	Putamen	s.c.	9,92	25	2	11
Gauche	Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	970	11,13	-25	-60	49
Gauche	Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	s.c.	11,37	-48	-35	36
Gauche	Noyaux gris profonds	Putamen	s.c.	9,74	-29	-10	13
Gauche	DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	108	9,78	-41	45	11
RETENTION							
Gauche	Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	4482	12,32	-45	-35	48
Gauche	MPFC	Gyrus Frontal Médial	s.c.	15,08	-4	26	44
Gauche	Limbique	Gyrus Cingulaire	s.c.	12,68	-8	7	40
Gauche	Pariétal	Gyrus Postcentral	s.c.	14,23	-33	-36	56
Gauche	DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	s.c.	10,90	-45	10	44
Gauche	VLPFC	Gyrus Frontal Inférieur	s.c.	11,23	-44	17	3
Gauche	Moteur primaire	Gyrus Précentral	s.c.	13,72	-31	-20	57
Gauche	Insulaire	Insula	s.c.	11,35	-48	-24	20
Gauche	DLPFC	Superior Frontal Gyrus	s.c.	15,11	-4	6	53
Gauche	Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	s.c.	9,54	-32	-66	36
Droit	DLPFC	Superior Frontal Gyrus	s.c.	8,88	4	3	53
Droit	MPFC	Gyrus Frontal Médial	s.c.	16,52	5	29	40
Droit	Limbique	Gyrus Cingulaire	s.c.	15,87	9	7	40
Droit	Pariétal	Gyrus Postcentral	1962	12,57	36	-37	57
Droit	VLPFC	Gyrus Frontal Inférieur	s.c.	11,29	44	18	2
Droit	DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	s.c.	9,76	25	-12	57

Droit	Moteur primaire	Gyrus Précentral	s.c.	13,87	39	-22	57
Droit	Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	s.c.	9,29	42	-36	48
Droit	Insulaire	Insula	s.c.	11,43	44	12	2
Gauche	Noyaux gris profonds	Thalamus	159	9,42	-13	-16	3
Gauche	Noyaux gris profonds	Noyaux Rouge	s.c.	10,83	-7	-19	-7
Droit	Noyaux gris profonds	Noyaux Rouge	63	10,63	7	-19	-5
REPONSE							
Droit	Insulaire	Insula	2249	10,21	51	-22	16
Droit	Moteur primaire	Gyrus Précentral	s.c.	9,68	60	-6	19
Droit	Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	s.c.	9,60	53	-39	42
Droit	Pariétal	Gyrus Postcentral	s.c.	9,88	54	-23	13
Droit	Temporal Latéral	Gyrus Temporal Supérieur	s.c.	9,56	66	-23	1
Droit	Temporal	Transverse Temporal Gyrus	s.c.	10,62	62	-14	10
Gauche	Insulaire	Insula	1675	10,04	-40	-19	16
Gauche	Temporal Latéral	Gyrus Temporal Supérieur	s.c.	9,90	-61	-13	1
Gauche	Moteur primaire	Gyrus Précentral	s.c.	9,21	-61	-9	26
Gauche	Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	s.c.	9,24	-46	-54	40
Gauche	Temporal Latéral	Gyrus Temporal Transverse	s.c.	9,93	-60	-9	10
Gauche	Pariétal	Gyrus Postcentral	s.c.	9,51	-60	-21	13
Gauche	Cervelet	Declive (C6)	1052	9,98	-10	-52	-9
Droit	Cervelet	Declive (C6)	s.c.	9,41	13	-58	-24
Gauche	Occipital	Gyrus Lingual	s.c.	10,18	-6	-48	-24
Droit	Occipital	Gyrus Lingual	s.c.	9,27	5	-46	-22
Gauche	Occipital	Cunéus	89	10,00	-1	-88	19
Droit	Occipital	Cunéus	s.c.	10,00	5	-86	16

Abréviations : DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral ; VLPFC, cortex préfrontal ventrolatéral, s.c. même cluster.

3.3. Caractérisation des réseaux neuronaux en relation avec la difficulté de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé (OrtCVA)

L'analyse en variables canoniques de tendance ordinale a permis d'identifier des patterns de covariance dont l'activation augmente conjointement avec l'augmentation de la difficulté pendant les trois phases de la tâche. En examinant ce modèle au niveau individuel, nous observons par le test de permutation que la majorité des sujets suivent effectivement une tendance linéaire : 98% en phase de stimulation, 88% en phase de rétention et 70% en phase de réponse.

Réseaux dont l'activation augmente conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche de DIR

Le pattern dont les activations augmentent en concomitance avec la difficulté de la tâche a été identifié par une analyse en variables canoniques de tendance ordinale. Les régions significativement pertinentes sont représentées sur la *Figure 13* et rapportées dans la *Table 7.*

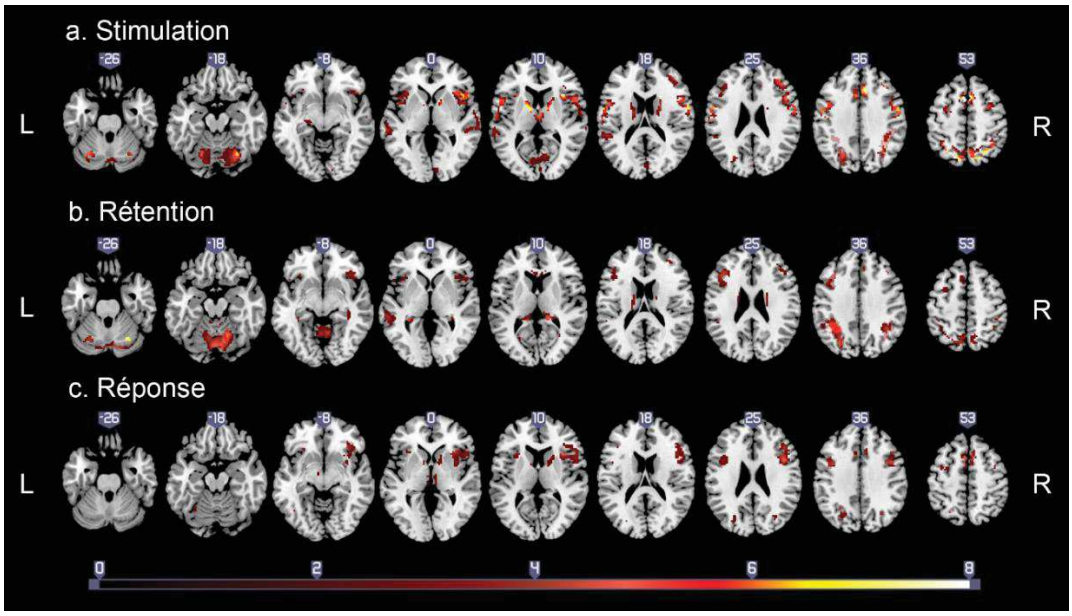

Figure 13: Réseaux des activations qui augmentent conjointement avec la difficulté de la tâche. Les régions cérébrales statistiquement significatives (Z≥2.33), identifiés au moyen d'une analyse en variables canoniques de tendance ordinale, sont représentées en coupe axiale à l'aide du logiciel MRIcroGL en phase de a. stimulation, b. rétention et c. réponse. La barre colorée indique le score Z de l'activation.

Pendant la phase de stimulation, une augmentation de l'activation simultanément avec l'augmentation de la difficulté de la tâche a été observée bilatéralement dans les régions du cervelet (déclive et vermis), des lobes pariétaux (lobule pariétal inférieur et supérieur), des lobes frontaux (cortex préfrontal ventrolatéral – VLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral droit – DLPFC droit, cortex préfrontal dorsomésial – DMPFC – et le gyrus précentral), des noyaux gris (noyaux lenticulaires et thalamus), de l'insula et du gyrus cingulaire.

Pendant la phase de rétention, une augmentation de l'activation a été mise en évidence bilatéralement au niveau du cervelet (culmen, déclive, vermis), du lobe pariétal (lobules inférieurs et supérieurs), du lobe frontal (DLPFC, DMPFC, VLPFC gauche), du gyrus cingulaire, de l'insula, du cortex temporal latéral (gyrus supérieur et milieu gauche) et des noyaux caudés bilatéraux.

Pendant la phase de réponse, une augmentation de l'activation a été identifiée bilatéralement dans le gyrus fusiforme, le gyrus cingulaire, l'insula, le lobule pariétal supérieur et dans le lobe frontal (DLPFC et VLPFC gauche).

Table 7 : Régions cérébrales dont l'activation augmente conjointement avec l'augmentation de la difficulté pendant la phase de stimulation, rétention et réponse de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé. Les résultats ont été rapportés en utilisant une analyse en variables canoniques de tendance ordinale avec un score Z≥ 2.33.

Cortex	Structure	Hémisphère	Coordonnées MNI		
STIMULATION					
Cervelet	Declive	Gauche	-22	-63	-20
Cervelet	Declive	Droit	24	-68	-23
Cervelet	Vermis	Droit	-1	-74	-24
Cervelet	Vermis	Gauche	-2	-74	-23
Insulaire	Insula	Droit	42	16	5
Insulaire	Insula	Gauche	-42	13	-2
Moteur primaire	Gyrus Précentral	Droit	57	2	22
Moteur primaire	Gyrus Précentral	Gauche	-50	-5	36
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Droit	4	26	43
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Gauche	-4	27	42
DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	Droit	41	32	26
VLPFC	Gyrus Frontal Inférieur	Droit	48	19	-5
VLPFC	Gyrus Frontal Inférieur	Gauche	-46	17	-4
Limbique	Gyrus Cingulaire	Droit	5	22	46
Limbique	Gyrus Cingulaire	Gauche	-4	13	46
Occipital	Cunéus	Droit	9	-71	9
Occipital	Cunéus	Gauche	-6	-76	9
Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	Droit	33	-61	43
Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	Gauche	-35	-50	47
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Droit	32	-61	45
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Gauche	-23	-71	47
Pariétal	Gyrus Postcentral	Gauche	-62	-13	27
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Milieu	Gauche	-60	-26	-4
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Supérieur	Droit	61	-19	-4
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Supérieur	Gauche	-60	-37	17
Noyaux gris profonds	Noyau lenticulaire	Gauche	-11	0	3
Noyaux gris profonds	Noyau lenticulaire	Droit	13	5	1
Noyaux gris profonds	Thalamus	Gauche	-3	-11	11
Noyaux gris profonds	Thalamus	Droit	5	-10	11
RETENTION					
Cervelet	Culmen	Droit	7	-54	-5
Cervelet	Culmen	Gauche	-6	-53	-7
Cervelet	Declive	Droit	23	-73	-22

Cervelet	Declive	Gauche	-20	-71	-21
Cervelet	Vermis	Droit	2	-60	-8
Cervelet	Vermis	Gauche	-2	-60	-10
DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	Droit	34	46	13
DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	Gauche	-45	18	26
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Droit	6	32	34
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Gauche	-4	27	40
VLPFC	Gyrus Frontal Inférieur	Droit	34	27	-5
VLPFC	Gyrus Frontal Inférieur	Gauche	-44	32	16
Insulaire	Insula	Droit	34	20	3
Insulaire	Insula	Gauche	-32	23	3
Limbique	Gyrus Cingulaire	Gauche	-4	27	39
Limbique	Gyrus Cingulaire	Droit	6	32	34
Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	Gauche	-38	-56	39
Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	Droit	37	-56	34
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Gauche	-32	-68	42
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Droit	8	-69	49
Noyaux gris profonds	Caudé	Droit	15	-9	19
Noyaux gris profonds	Caudé	Gauche	-28	-40	4
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Milieu	Gauche	-59	-32	-5
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Supérieur	Gauche	-56	-42	4
REPONSE					
DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	Gauche	-41	1	46
DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	Droit	40	1	46
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Droit	5	27	46
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Gauche	-3	19	48
VLPFC	Gyrus Frontal Inférieur	Droit	53	20	12
Insulaire	Insula	Gauche	-35	20	5
Insulaire	Insula	Droit	43	13	4
Limbique	Gyrus Cingulaire	Droit	4	15	43
Limbique	Gyrus Cingulaire	Gauche	-4	6	46
Occipital	Gyrus Fusiforme	Droit	36	-57	-13
Occipital	Gyrus Fusiforme	Gauche	-30	-60	-13
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Droit	28	-60	44
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Gauche	-24	-69	48
Noyaux gris profonds	Noyau lenticulaire	Droit	15	7	5
Noyaux gris profonds	Noyau lenticulaire	Gauche	-13	4	3
Noyaux gris profonds	Thalamus	Droit	6	-20	1
Noyaux gris profonds	Thalamus	Gauche	-5	-22	1

Abréviations : DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral ; VLPFC, cortex préfrontal ventrolatéral, DMPFC, cortex préfrontal dorsomésial.

Réseaux dont l'activation diminue conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche de DIR

De la même manière que précédemment, nous avons identifié le pattern dont les activations diminuent lorsque la difficulté de la tâche augmente. Les régions sont représentées sur la *Figure 14* et rapportées dans la *Table 8*.

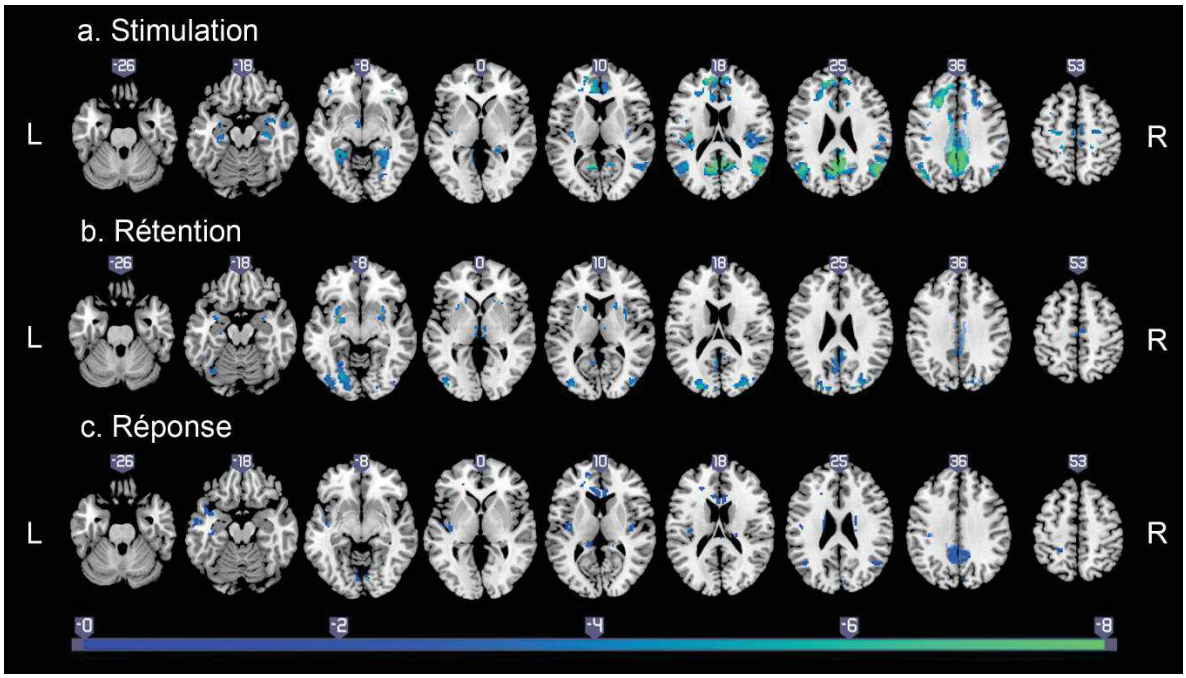

Figure 14 : Réseaux des activations qui diminuent conjointement avec la difficulté de la tâche. Les régions cérébrales statistiquement significatives (Z≥2.33), identifiés au moyen d'une analyse en variables canoniques de tendance ordinale, sont représentées en coupe axiale à l'aide du logiciel MRIcroGL en phase de a. stimulation, b. rétention et c. réponse. La barre colorée indique le score Z de l'activation.

Pendant la phase de stimulation, une diminution de l'activation a été observée bilatéralement simultanément avec l'augmentation de la difficulté de la tâche, dans les régions occipitales (gyrus fusiforme), pariétales (lobules inférieurs et supérieurs), frontales (DLPFC, DMPFC, gyrus précentral), temporales (gyrus temporal supérieur et milieu) et dans le gyrus cingulaire et l'insula.

Les régions impliquées dans la phase de rétention ont été mises en évidence au niveau du lobe occipital (gyrus lingual bilatéral, cunéus bilatéral, fusiforme gauche, gyrus occipital milieu bilatéral et inférieur gauche), du lobe limbique (amygdales bilatérales, gyrus cingulaire bilatéral, gyrus parahippocampique gauche), des noyaux gris (putamen bilatéral, thalamus

bilatéral), du gyrus temporal milieu bilatéral, du lobule pariétal supérieur bilatéral et du gyrus frontal médial gauche.

En phase de réponse, une diminution de l'activation a été identifiée au niveau du gyrus frontal médial gauche, du gyrus lingual bilatéral, du gyrus temporal milieu et supérieur bilatéral, du gyrus cingulaire bilatéral et de l'insula bilatéral.

Table 8 : Régions cérébrales dont l'activation diminue conjointement avec l'augmentation de la difficulté pendant la phase de stimulation, rétention et réponse de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé. Les résultats ont été rapportés en utilisant une analyse en variables canoniques de tendance ordinale avec un score Z≥ 2.33.

Cortex	Structure	Hémisphère	Coordonnées MNI		
Stimulation					
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Gauche	-4	49	17
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Droit	5	52	17
DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	Gauche	-34	23	39
DLPFC	Gyrus Frontal Moyen	Droit	22	25	43
Insulaire	Insula	Gauche	-39	-19	17
Insulaire	Insula	Droit	50	-23	16
Moteur primaire	Gyrus Précentral	Gauche	-23	-16	58
Moteur primaire	Gyrus Précentral	Droit	27	-16	57
Limbique	Cingulaire Postérieur	Gauche	-3	-53	24
Limbique	Cingulaire Postérieur	Droit	6	-53	22
Limbique	Cingulaire Antérieur	Gauche	-10	39	15
Limbique	Cingulaire Antérieur	Droit	4	35	12
Limbique	Gyrus Parahippocampique	Droit	28	-15	-15
Limbique	Gyrus Parahippocampique	Gauche	-28	-23	-17
Occipital	Gyrus Fusiforme	Droit	26	-51	-12
Occipital	Gyrus Fusiforme	Gauche	-26	-50	-11
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Gauche	-4	-67	34
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Droit	4	-60	34
Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	Droit	53	-57	31
Pariétal	Lobule Pariétal Inférieur	Gauche	-41	-66	35
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Milieu	Droit	48	-62	22
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Milieu	Gauche	-42	-61	19
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Supérieur	Droit	53	-61	16
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Supérieur	Gauche	-45	-58	23
Rétention					
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Gauche	-13	41	31
Limbique	Amygdale	Droit	27	-2	-17
Limbique	Amygdale	Gauche	-30	-2	-17

Limbique	Gyrus Parahippocampique	Gauche	-27	-50	-9
Limbique	Cingulaire Postérieur	Droit	4	-55	26
Limbique	Cingulaire Postérieur	Gauche	-3	-55	22
Occipital	Gyrus Occipital Moyen	Gauche	-35	-86	7
Occipital	Gyrus Occipital Moyen	Droit	30	-83	15
Occipital	Gyrus Occipital Inférieur	Gauche	-39	-78	-9
Occipital	Gyrus Lingual	Gauche	-22	-74	-9
Occipital	Gyrus Lingual	Droit	22	-88	-11
Occipital	Gyrus Fusiforme	Gauche	-24	-69	-12
Occipital	Cunéus	Gauche	-21	-89	22
Occipital	Cunéus	Droit	22	-87	22
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Gauche	5	-50	30
Pariétal	Lobule Pariétal Supérieur	Droit	-4	-63	32
Noyaux gris profonds	Putamen	Droit	19	13	6
Noyaux gris profonds	Putamen	Gauche	-20	11	10
Noyaux gris profonds	Thalamus	Gauche	-6	-22	6
Noyaux gris profonds	Thalamus	Droit	8	-21	6
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Milieu	Droit	45	-78	11
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Milieu	Gauche	-52	-9	-20
Réponse					
DMPFC	Gyrus Frontal Médial	Gauche	-12	54	13
Insulaire	Insula	Gauche	-40	-17	12
Insulaire	Insula	Droit	40	-17	14
Limbique	Cingulaire Postérieur	Droit	9	-49	33
Limbique	Cingulaire Postérieur	Gauche	-7	-45	39
Occipital	Gyrus Lingual	Gauche	-5	-79	-8
Occipital	Gyrus Lingual	Droit	5	-79	-4
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Supérieur	Gauche	-46	7	-18
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Supérieur	Droit	46	-61	25
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Milieu	Gauche	-60	-11	-15
Temporal Latéral	Gyrus Temporal Milieu	Droit	-42	-61	24

Abréviations : DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral ; DMPFC, cortex préfrontal dorsomésial.

4. Discussion

Les objectifs de nos travaux ont consisté à explorer les activations : (i) spécifiques à chaque phase de la tâche de DIR et (ii) en relation avec l'augmentation de la difficulté de la tâche pour chacune des phases.

4.1. Corrélats cérébraux impliqués dans la tâche de reconnaissance d'item en élément différé

Notre premier sous-objectif s'attachait à décrire les régions cérébrales impliquées à chacune des phases de la tâche de DIR et a permis de montrer l'implication du lobule occipital, pariétal, frontal et du putamen pendant la phase de stimulation, du lobule pariétal, frontal et des noyaux gris pendant la phase de rétention et du lobule occipital, pariétal, frontal, temporal et l'insula pendant la phase de réponse. Ce travail descriptif est une étape essentielle pour pouvoir valider le protocole expérimental et méthodologique utilisé dans la cohorte CRESCENDO. Pour ce faire, on se propose de confronter nos résultats à ceux de trois études qui ont exploré les mécanismes neuronaux, chez des individus jeunes (de 18 à 35 ans), au cours de chacune des trois phases de la tâche de DIR (S. H. A. Chen et Desmond 2005; Marvel et Desmond 2010; Cairo et al. 2004). Ces études ont uitilisé un paradigme similaire à celui employé dans nos travaux. Toutefois, ils différaient en termes de nombre de lettres présentées (2, 4, 6 ou 8 lettres) et de temps de présentation (2 ou 4 secondes en phase de stimulation, 4 ou 6 secondes en phase de rétention). La phase de réponse était également construite différemment : une lettre était présentée pendant 1 secondes puis les participants répondaient dans les 3 ou 4 secondes après la présentation de la lettre.

Pendant la phase de stimulation, ces auteurs ont montré des activations dans le lobe occipital (gyrus occipital milieu droit, gyrus occipital inférieur gauche, gyrus lingual droit), le lobe pariétal (lobules pariétal supérieur et inférieur bilatéraux, gyrus postcentral gauche), le lobe frontal (gyrus précentral bilatéral, cortex préfrontal ventrolatéral et dorsolatéral bilatéraux), le cortex temporal latéral (gyrus temporal supérieur bilatéral, gyrus temporal milieu gauche), le lobe limbique (gyrus cingulaire gauche, gyrus hippocampique gauche, gyrus parahippocampique bilatéral) et la région des noyaux gris centraux (putamen bilatéral), de l'insula de façon bilatérale et du cervelet (déclive droit). Ils suggèrent que ces régions sont impliquées dans les processus de traitement visuel de l'information, de répétition articulatoire, de stockage de l'information visuelle et verbale et dans les mécanismes attentionnels

involontaires permettant à l'information la plus pertinente d'être sélectionnée et encodée (B. Rypma et D'Esposito 1999; Manoach et al. 2003; Cairo et al. 2004). En conséquence, pendant la phase de présentation de lettres, les individus recruteraient les régions occipitales, pariétales, frontales et du putamen dans le but d'encoder l'information et d'initier le plan d'articulation moteur de la boucle phonologique.

Pendant la phase de rétention, ces études ont observé des activations au niveau du lobe occipital (gyrus occipital milieu bilatéral, fusiforme gauche), du lobe pariétal (lobule pariétal inférieur gauche, gyrus postcentral droit), du lobe frontal (gyrus précentral bilatéral, cortex préfrontal ventrolatéral et dorsolatéral bilatéral, cortex préfrontal médial droit), du cortex temporal latéral (gyrus temporal supérieur et inférieur gauche, gyrus temporal milieu bilatéral), du lobe limbique (gyrus cingulaire gauche, gyrus hippocampique bilatéral), du cervelet (déclive gauche) et des noyaux gris centraux (putamen bilatéral). Il a été montré que ces régions, en particulier les régions frontales et pariétales étaient recrutées pour rafraîchir la boucle phonologique et maintenir l'information en mémoire (Marvel et Desmond 2010. Cairo et al. 2004).

Pendant la phase de réponse, des activations ont été mises en évidence au niveau du lobe frontal (cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral gauche), du lobe limbique (gyrus cingulaire gauche), de l'insula bilatérale et du cervelet déclive bilatéral. Elles ont montré leur implication dans la fonction exécutive, en particulier, dans la manipulation de l'information et la formation de la réponse (Bart Rypma, Berger, et D'Esposito 2002; Cairo et al. 2004; Marvel et Desmond 2010).

En définitive, nos résultats sont en concordance avec les études précédentes dans les trois phases de la tâche de DIR. Cependant, les régions temporales et hippocampiques, mises en évidence au cours des phases de stimulation et de rétention (S. H. A. Chen et Desmond 2005; Marvel et Desmond 2010; Cairo et al. 2004) n'ont pas été identifiées dans nos travaux. Puisque ces observations sont rapportées uniquement chez des jeunes adultes, cette discordance pourrait s'expliquer par la différence d'âge des individus étudiés. Ainsi, nous suggérons que les individus âgés présenteraient une altération des activations temporales et hippocampiques, ce qui est en accord avec les résultats de Gutchness (Gutchess et al. 2005) et Mitchell (Mitchell et al. 2000). D'autre part, en phase de réponse, nous n'avons pas observé d'activité dans les régions thalamiques, régions généralement engagées dans les réponses motrices (Watanabe et Funahashi 2012). On peut émettre l'hypothèse que la réponse hémodynamique capture un

signal basé sur l'initiation du mouvement et non pas sur l'exécution, expliquant le manque de significativité dans cette région.

En conclusion, notre paradigme d'étude semble cohérent par rapport aux études précédentes et permet de conforter la littérature actuelle par l'exploitation de données acquises sur un plus large échantillon d'individus. Des analyses ultérieures exploitant la tâche de DIR peuvent donc être envisagées.

4.2. Corrélats cérébraux en relation avec la difficulté de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé

Nous avons mis en évidence un réseau de covariance composé de régions dont l'expression augmente/diminue conjointement avec l'augmentation de la difficulté de tâche quelle que soit la phase étudiée. Ce réseau est constitué du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral bilatéral, du cortex préfrontal dorsomésial bilatéral, du lobule pariétal inférieur et supérieur bilatéral, du gyrus cingulaire bilatéral, de l'insula bilatérale et des noyaux gris centraux bilatéraux (noyaux lenticulaires et thalamus). Ces résultats confortent les observations des études réalisées chez des individus plus jeunes, qui ont montré que la mobilisation de la mémoire de travail entraînait, spécifiquement, le recrutement des aires du cortex préfrontal avec une diminution de l'expression dans les régions postérieures. Dans notre travail, nous avons également identifié cette réduction de l'activation simultanément avec l'augmentation de la difficulté de la tâche au niveau des régions du cortex préfrontal, des lobules pariétaux et du gyrus cingulaire pendant la phase de stimulation et au niveau des régions limbiques et des ganglions de la base pendant la phase de rétention. De plus, nous avons noté que le modèle d'activation dans le cortex préfrontal ne présentait pas la dominance attendue au niveau de l'hémisphère gauche, même si nous avons utilisé un stimulus verbal. Cette absence d'asymétrie peut s'expliquer par le processus de maintien de l'information à court terme qui n'aurait pas été limité aux mécanismes de répétition de la boucle articulatoire.

Les études antérieures utilisant une tâche similaire de DIR ont rapporté leurs travaux sur de petits échantillons (n<40) et se sont surtout focalisées sur de jeunes adultes (âge inférieur à 30 ans) (Desmond et al. 1997; Habeck et al. 2003; Cairo et al. 2004; S. H. A. Chen et Desmond 2005; Habeck et al. 2005; Chang, Crottaz-Herbette, et Menon 2007; Holtzer et al. 2009; Marvel et Desmond 2010) ou sur la comparaison entre des adultes jeunes et des personnes âgés saines (Zarahn et al. 2007; Ansado et al. 2012). Ces études ont également varié sur le nombre d'items

employés et le type de stimuli encodés : lettres (Bunge et al. 2001; Habeck et al. 2005; Zarahn et al. 2006; Zarahn et al. 2007; Ansado et al. 2013), formes (Holtzer et al. 2009) ou nombres (Adler et al. 2001; Portas et al. 1998). En outre, ces travaux ont généralement porté sur l'exploration soit d'une unique phase (Habeck et al. 2005; Zarahn et al. 2006; Zarahn et al. 2007), soit de toutes les phases confondues (Bunge et al. 2001; Ansado et al. 2013). Par conséquent, ces différences sont des facteurs limitants pour permettre une bonne comparaison entre ces études et il n'est pas surprenant que les observations précédentes soient contradictoires.

Parmi les études examinant d'autres paradigmes que la tâche de DIR, certains travaux se sont axés sur les réseaux dont l'expression diminue chez des adultes jeunes (M. D. Greicius et Menon 2004), en comparant ceux-ci à des sujets âgés sains (Sambataro et al. 2010) ou en comparant des sujets âgés sains à des individus avec des troubles cognitifs légers (MCI) ou avec une maladie d'Alzheimer (Rombouts et al. 2005). Aucune étude, à ce jour, ne s'est focalisée spécifiquement sur des sujets âgés. Ainsi, par l'évaluation concomitante des activations qui augmentent et diminuent simultanément avec l'augmentation de la difficulté de la tâche et par l'exploitation de chaque phase de la tâche dans un large échantillon de participants âgés sains, nos travaux ont permis d'affiner les connaissances sur les réseaux impliqués dans les processus de la mémoire de travail chez les personnes âgées.

Réseaux dont l'activation augmente conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche de DIR

Nos travaux, réalisés sur un large échantillon (n=337), peuvent servir de référence pour étudier le vieillissement normal, et les observations relatives à l'augmentation de la difficulté de la tâche peuvent proposer une information supplémentaire afin d'explorer l'efficacité des réseaux neuronaux engagés dans le processus d'effort (Scarmeas et Stern 2003; Barnett et al. 2006; Stern 2009; Murray et al. 2011; R. N. Jones et al. 2011; Y. Liu et al. 2013).

Nous avons observé une augmentation de l'activation simultanée avec l'augmentation de la difficulté de la tâche dans les régions du gyrus cingulaire bilatéral et du lobule pariétal supérieur gauche pendant la phase de stimulation ; dans le cervelet bilatéral, le gyrus cingulaire droit, le cortex préfrontal dorsolatéral droit, le lobule pariétal inférieur bilatéral et le gyrus temporal milieu gauche pendant la phase de rétention ; et dans les régions bilatérales du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral, de l'insula et du thalamus gauche pendant la phase de réponse. Ces

résultats sont concordants avec ceux rapportés par deux études évaluant l'augmentation des activations lorsque la difficulté de la tâche de DIR augmente (Habeck et al. 2003; Zarahn et al. 2007). L'implication de deux réseaux, le central exécutif et de saillance, a été identifiée dans la littérature pendant des tâches de mémoire (Fecteau, Bell, et Munoz 2004; Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Menon et Uddin 2010; Bressler et Menon 2010) et des états de repos (Damoiseaux et al. 2006; Seeley et al. 2007; Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Menon et Uddin 2010; Bressler et Menon 2010; A. C. Chen et al. 2013).

Quelques études (R Cabeza et Nyberg 2000; Bunge et al. 2001; Müller et Knight 2006; Koechlin et Summerfield 2007; Menon et Uddin 2010; Bressler et Menon 2010; A. C. Chen et al. 2013) ont suggéré que le réseau du central exécutif participait au contrôle cognitif de haut niveau et aux processus attentionnels en montrant que le réseau du central exécutif était activé pendant le maintien des informations en mémoire de travail et pendant les processus décisionnels. La tâche de DIR, combinant la rétention d'information et la prise de décision, serait donc susceptible de recruter le réseau du central exécutif. La distribution spatiale du réseau du central exécutif a été bien décrite dans la littérature. Il serait composé des régions du cortex préfrontal dorsomésial et dorsolatéral bilatéral et du cortex pariétal latéral bilatéral (Sauseng et al. 2005; Seeley et al. 2007; Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Menon et Uddin 2010). Dans nos travaux, ces régions ont été identifiées dans les trois phases de la tâche lorsque l'activation augmente conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche, suggérant la mise en jeu de ce réseau au cours des trois phases de la tâche.

Il a été suggéré que le réseau de saillance était impliqué dans les processus de la mémoire tels que le monitoring, la prise de décision et le contrôle cognitif (R Cabeza et Nyberg 2000; Bunge et al. 2001; Crottaz-Herbette et Menon 2006; Johnston et al. 2007; Seeley et al. 2007; Menon et Uddin 2010; A. C. Chen et al. 2013). La distribution spatiale de ce réseau a été mise en évidence chez des adultes jeunes et est composée des régions bilatérales du cortex préfrontal ventrolatéral, de l'insula et du gyrus cingulaire (R Cabeza et Nyberg 2000; Crottaz-Herbette et Menon 2006; Johnston et al. 2007). Nous avons également identifié ces régions chez les individus âgés dans chacune des phases de la tâche lorsque l'activation augmente simultanément avec l'augmentation de la difficulté de la tâche.

Nos observations suggèrent donc l'implication des réseaux du central exécutif et de saillance au cours des trois phases de la tâche de DIR. Toutefois, ces résultats ne renforcent pas l'hypothèse d'une organisation modulaire au niveau cérébral, comme décris en psychologie

cognitive par le modèle de la mémoire de travail de Baddeley (A. Baddeley 1988; A. Baddeley 2012), mais suggèrent plutôt une organisation cérébrale globale. L'absence de différence entre les phases peut également poser la question de la bonne séparabilité des réponses hémodynamique au cours de l'acquisition. Cependant, des intervalles inter stimuli de 3 secondes ont été ajoutés entre chacune des phases pour éviter les éventuels chevauchements entre les différentes conditions. De plus, les temps de présentation de chacune des phases ont été suffisamment longs pour s'assurer de capturer uniquement le signal d'intérêt d'une seule phase (3 secondes phase de stimulation, 7 secondes en phase de rétention et 3 secondes en phase de réponse).

En revanche, nous avons identifié quelques discordances entre nos résultats et la littérature actuelle (Habeck et al. 2003; Zarahn et al. 2007). Certaines régions ont été mises en évidence dans nos travaux, mais pas dans les études précédentes telles que : le cervelet bilatéral, l'insula bilatérale, le gyrus précentral bilatéral, le cortex préfrontal dorsolatéral droit, le cortex ventrolatéral bilatéral, le cunéus bilatéral, le lobule pariétal inférieur bilatéral, le lobule pariétal supérieur droit, le gyrus postcentral gauche, le gyrus temporal milieu gauche, le gyrus temporal supérieur bilatéral et les noyaux lenticulaires bilatéraux pendant la phase de stimulation ; le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, le cortex préfrontal ventrolatéral bilatéral, l'insula bilatérale, le gyrus cingulaire gauche, le lobule pariétal supérieur bilatéral, le noyau caudé bilatéral et le gyrus temporal supérieur gauche pendant la phase de rétention et le gyrus cingulaire bilatéral, le gyrus fusiforme bilatéral, le noyau lenticulaire droit, le cortex préfrontal dorsomésial bilatéral et le lobule pariétal supérieur bilatéral pendant la phase de réponse. Comme les études de Habeck et Zarahn se sont intéressées à des sujets plus jeunes avec de meilleures performances (temps de réponse plus court de 100 ms à 400 ms) par rapport aux participants inclus dans nos travaux, nous pouvons émettre l'hypothèse que ces discordances pourraient s'expliquer par un effet lié à l'âge. En effet, il peut être attendu que les individus jeunes fourniront moins d'effort et donc moins d'augmentation de l'activation cérébrale pour réaliser la tâche de DIR par rapport aux individus âgés. Cette hétérogénéité pourrait être liée à la notion d'efficacité neuronale issue du concept de réserve cognitive. Une autre explication peut provenir de l'utilisation d'un champ magnétique différent. Les études (Habeck et al. 2003; Zarahn et al. 2007) ont été réalisées sur un scanner IRM 1.5T tandis que nous avons utilisé un champ magnétique plus puissant, de 3T. Il est donc possible que le signal récupéré dans notre étude soit plus important, conduisant à l'observation de régions supplémentaires.

D'autre part, certaines études (Habeck et al. 2003; Zarahn et al. 2007) ont mis en évidence des régions non identifiées dans nos travaux : pendant la phase de stimulation, les travaux antérieurs ont observé une activation dans le parahippocampe droit ; pendant la phase de réponse, une activation dans le gyrus précentral bilatéral et pendant la phase de réponse, une activation dans le cervelet bilatéral. Ces différences peuvent indiquer un effet seuil de l'augmentation de l'activité neuronale face à la demande croissante de la tâche. Ainsi, indépendamment du niveau de difficulté de la tâche, les individus âgés atteindraient un niveau d'activation neuronal maximal et seraient incapables d'augmenter d'avantage leur activité lorsque la tâche devient plus complexe.

Réseaux dont l'activation diminue conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche de DIR

Les études précédentes ont émis l'hypothèse qu'une augmentation de l'activation dans des régions cérébrales spécifiques pouvait entraîner simultanément une atténuation de l'activation dans d'autres régions cérébrales pour permettre la réalisation d'une tâche de DIR (Mayberg et al. 1999; Simpson, Snyder, et al. 2001; Simpson, Drevets, et al. 2001; Pochon et al. 2002). Les réseaux dont l'activation est atténuée ont montré leur implication dans les processus mémoriels, émotionnels (stress, anxiété, peur de l'échec) ou des systèmes de pensées tels que la conscience. Conformément au deuxième sous-objectif de nos travaux, nous avons identifié, dans chacune des phases, les réseaux dont l'activation diminue lorsque la difficulté de la tâche augmente.

Pendant la phase de stimulation, nous avons observé une diminution de l'activation bilatéralement dans le gyrus temporal supérieur et moyen, le gyrus cingulaire, les lobules pariétaux et le cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral. Des études antérieures (M. D. Greicius et al. 2004; Broyd et al. 2009; Buckner, Andrews-Hanna, et Schacter 2008; Sambataro et al. 2010; Bluhm et al. 2011; Bastin et al. 2012; W. Li, Mai, et Liu 2014; Amft et al. 2014) ont suggéré que ces régions étaient connectées entre elles, formant un réseau, le réseau du mode par défaut (DMN). Ils ont établi que le DMN était impliqué dans une variété de fonctions associées au social, à la mémoire épisodique, à la mémoire de travail et à de nombreuses formes d'introspection (la perception du mouvement, l'empathie, la théorie de l'esprit, la moralité). Dans notre travail, la distribution spatiale des régions dont l'activation diminue conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche, suggère la mise en jeu du DMN. Ces résultats sont concordants avec les études montrant que l'expression du DMN était réduite au cours de la réalisation de tâches cognitives, en particulier lors de tâches sensorielles (M. D. Greicius et

Menon 2004), de fluence verbale (Dong et al. 2012) ou d'encodage visuel et de mémoire de travail non spatiale (Rombouts et al. 2005). L'implication du DMN n'a jamais été rapportée à ce jour dans une tâche de DIR. En conséquence, notre travail est le premier à mettre en évidence une diminution de l'activation graduelle lorsque la difficulté de la tâche augmente pendant la phase de stimulation.

Pendant la phase de rétention, nous avons identifié une diminution de l'activation dans les régions du système limbique (gyrus cingulaire postérieur bilatéral, amygdale bilatérale, parahippocampe gauche) et des ganglions de la base bilatéraux (thalamus, putamen). Des études précédentes ont montré que l'activité dans les régions limbiques (LeDoux 1993; Maddock, Garrett, et Buonocore 2003; Johnson et al. 2006) et dans les ganglions de la base (Pell 2006; Paulmann, Pell, et Kotz 2008) sont impliquées dans des traitements émotionnels. Ainsi, une diminution de l'activation dans ces aires cérébrales peut s'expliquer par la nécessité d'inhiber les informations émotionnelles, telles que l'anxiété, afin de permettre une réalisation optimale de la tâche (Pochon et al. 2002). De surcroît, nos résultats suggèrent que cette atténuation est d'une intensité plus marquée lorsque la difficulté augmente. Par conséquent, la diminution observée dans les régions limbiques et des ganglions de la base pourrait refléter une atténuation des processus émotionnels.

Néanmoins, d'autres études ont démontré une diminution de l'activation dans le thalamus et le putamen lorsque la demande attentionnelle augmentait (Engle et al. 1995; Portas et al. 1998; Adler et al. 2001; Habeck et al. 2005). Ainsi, la diminution de l'activation observée dans les régions limbiques et des ganglions de la base pourrait être causée par une perte des capacités attentionnelles lorsque la difficulté de la tâche augmente, entrainant une baisse des performances. En outre, nous avons également noté une diminution de l'activation lorsque la difficulté de la tâche augmentait au niveau des aires occipitales (gyrus occipital moyen bilatéral, gyrus occipital inférieur gauche, cunéus bilatéral, gyrus lingual bilatéral, gyrus fusiforme gauche) que nous pouvons attribuer à une modulation de l'attention visuospatiale.

Interaction entre les activations qui augmentent et diminuent conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche de DIR.

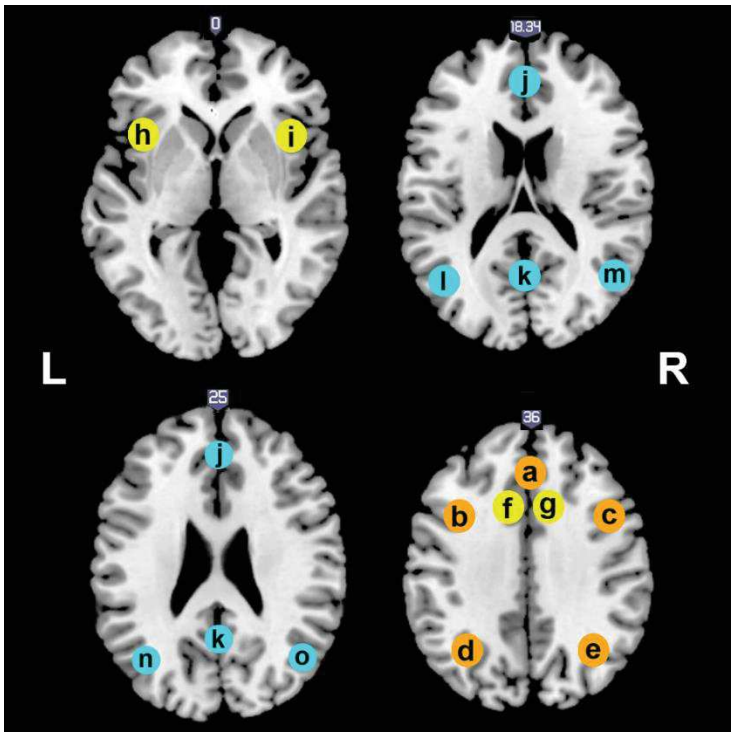

Figure 15 : Proposition d'un nouveau modèle pour rendre compte des activations qui augmentent et diminuent conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche.

Nous suggérons que les activations cérébrales engagées dans la mémoire de travail chez les individus âgés sont distribuées en deux réseaux neuronaux distincts : le réseau de saillance et du central exécutif. Ces deux réseaux voient leur activité augmentée simultanément avec l'augmentation de la difficulté de la tâche et pourraient interagir avec le réseau du mode par défaut dont l'activation diminue conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche.

Les régions ont été identifiées en utilisant une analyse de covariance (analyse en variables canoniques de tendance ordinale – OrtCVA) et ont été schématisées sur des coupes transverses (espace MNI, logiciel MRIcroGL, modèle ch256). Les coordonnées MNI sont rapportées pour chaque région.

Le réseau du central exécutif (orange) est composé (a) du cortex préfrontal dorsomésial [6, 32, 34], (b) du cortex préfrontal dorsolatéral gauche [-47, 20, 37], (c) du cortex préfrontal dorsolatéral droit [47, 20, 37], (d) du lobule pariétal gauche [-35, -70, 36] et (e) du lobule pariétal droit [35, -70, 36].
Le réseau de saillance (jaune) est composé (f) du gyrus cingulaire gauche [-8, 13, 37], (g) du gyrus cingulaire droit [8, 13, 37], (h) de l'insula gauche [-32, 23, 3] et (i) de l'insula droite [34, 20, 3].
Le réseau du mode par défaut (cyan) est composé (j) du cortex préfrontal dorsomésial [-4, 49, 17], (k) du lobule pariétal supérieur – précunéus [-3, -54, 24], (l) du cortex temporal latéral gauche [-48, -62, 25], (m) du cortex temporal latéral droit [48, -62, 25], (n) du lobule pariétal inférieur gauche [-53, -47, 25] et (o) du lobule pariétal inférieur droit [50, 56, 25].

Pour résumer, lorsque la difficulté de la tâche augmente, nous avons observé simultanément une augmentation de l'activation dans le CEN et le SN ainsi qu'une diminution dans le réseau du DMN, les régions limbiques et les ganglions de la base. Des études antérieures ont suggéré que le SN permettait l'initiation du changement dynamique entre le CEN et le DMN (Menon et Uddin 2010; Palaniyappan et Liddle 2012; Bressler et Menon 2010; Habeck et al. 2005; Pochon et al. 2002). Ainsi, nous pouvons émettre l'hypothèse que les informations seraient transférées dans le SN pour ensuite être « triées » par ordre d'importance : les informations nécessaires à la réalisation de tâche seraient transmises dans le CEN et les informations non nécessaires à la réalisation de la tâche (émotionnelles) seraient projetées dans le DMN.

La *Figure 15* rapporte schématiquement les régions d'intérêt de ces trois réseaux : celles dont l'activation augmente (SN et CEN) et celles dont l'activation diminue (DMN) lorsque la difficulté de la tâche augmente.

Conclusion

En définitive nos travaux suggèrent que deux réseaux neuronaux distincts sont engagés dans le processus de la mémoire de travail dans une large cohorte d'individus âgés : les réseaux de saillance et du central exécutif. Au vu de nos résultats, nous pouvons émettre l'hypothèse que les réseaux de saillance et du central exécutif interagissent de manière complexe avec le réseau du mode par défaut et les régions limbiques et des ganglions de la base. Il apparaît nécessaire de poursuivre nos travaux pour mieux comprendre les modifications de ces interactions en fonction des maladies neurodégénératives. L'exploration de la notion de réserve cognitive pourrait constituer une première phase de recherche pour expliquer les disparités des manifestations cliniques des déficits entre les individus, en se focalisant particulièrement sur l'effet de l'âge.

Ce travail a donné lieu à la rédaction d'une publication «Working Memory activation of neural networks in the elderly as a function of information processing phase and task complexity » (consultable en Annexe B).

PARTIE 4

Effet de l'âge sur l'organisation des corrélats cérébraux fonctionnels impliqués dans l'augmentation de la difficulté de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé.

1. Introduction

Dans la partie précédente de cette thèse, les substrats neuraux impliqués dans la tâche de reconnaissance d'item en élément différé (DIR) ont été mis en évidence dans une large cohorte d'individus âgés sains. Toutefois, quelques études rapportent l'existence de variabilités entre les individus dans les processus cognitifs ou les réseaux sous-jacents à l'exécution d'une tâche qui permettraient à certaines personnes de mieux résister à des lésions cérébrales (Stern 2009). Ainsi, certaines personnes verraient leur fonctionnement cognitif se détériorer avec l'âge, tandis que d'autres sembleraient résister remarquablement bien aux effets de l'âge. La compréhension de ces différences interindividuelles pourrait ainsi permettre de détecter et d'envisager un diagnostic plus précoce des personnes à risque de vieillissement cognitif.

Différents travaux ont montré que les individus différaient par leur aptitude à fournir plus ou moins d'effort pour réaliser une tâche cognitive. Le niveau de recrutement de l'activité neuronale pouvait donc varier entre les individus, comme énoncé par le concept de réserve cognitive (Stern 2009). Des études pionnières ont mis en évidence, pendant la réalisation de tâche de DIR, l'implication de réseaux dont l'efficacité varierait suivant l'importance des dommages cérébraux (Habeck et al. 2005; Zarahn et al. 2007). L'équipe de Stern (Zarahn et al. 2007) a testé l'hypothèse de l'efficacité neuronale en comparant le taux d'activation entre 40 sujets jeunes (moyenne d'âge 25.1 ans) et 18 sujets âgés (moyenne d'âge : 74.4 ans) pendant une tâche de reconnaissance de lettre de difficulté croissante. Les résultats ont montré que les individus âgés ont augmenté plus fortement leur activité neuronale pour atteindre un même niveau de performance que les sujets jeunes pendant la phase de stimulation. Les régions activées étaient situées au niveau du cervelet, de l'insula gauche, de l'hippocampe gauche, du gyrus frontal inférieur, supérieur et médial bilatéral, du gyrus précentral droit, du lobule pariétal inférieur et supérieur gauche et du gyrus cingulaire droit. En conséquence, il est apparu que les individus âgés présenteraient un réseau neuronal moins efficace par rapport aux individus jeunes pendant l'encodage de lettres.

Ces auteurs ont également montré que les individus âgés étaient capables de recruter de nouvelles régions par rapport aux individus jeunes pour maintenir leurs performances. Ce mécanisme compensatoire a été observé pendant la phase de rétention, avec le recrutement du gyrus parahippocampique droit uniquement par les individus âgés. Similairement, l'étude d'Ansado (Ansado et al. 2013) s'est intéressée à la tâche de reconnaissance de lettre, toutes

phases confondues, chez des sujets jeunes et âgés. Les auteurs ont identifié la mise en jeu d'un autre processus compensatoire, le modèle PASA (posterior-anterior shift in aging), attestant de réaffectations antéro-postérieures avec l'âge. Les résultats ont montré que, pour maintenir leur performance, les individus âgés présentaient une augmentation de l'activité dans les régions frontales par rapport aux jeunes adultes. L'activité dans les régions pariétales était plus importante chez les jeunes adultes par rapport aux individus âgés.

Cependant, toutes ces études rapportent des observations à partir d'échantillon de petite taille (n<40 sujets) et se concentrent sur la comparaison entre de jeunes adultes et des personnes âgées en bonne santé. Or, pour mieux appréhender l'effet de l'âge sur l'activité cérébrale, il est nécessaire de s'intéresser spécifiquement aux variabilités chez les individus âgés sains uniquement. En conséquence, l'objectif de ce travail est d'identifier les réorganisations de l'activation augmentant conjointement à la difficulté croissante de la tâche de DIR en fonction de l'âge. Nous émettons l'hypothèse que, par rapport à des individus âgés jeunes, les individus très âgés présenteront une activité cérébrale plus importante et engageraient des mécanismes compensatoires (modèle PASA) pour maintenir leur performance d'une tâche de mémoire de travail.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Composition des groupes

A partir des 337 sujets ayant réalisés la tâche de DIR, nous avons divisé notre échantillon en fonction des quartiles de la distribution de l'âge dans notre échantillon : groupe 1, n=101, range : 76-79 ans ; groupe 2, n=85, range : 80-81 ans ; groupe 3, n=52, range : 82-83 ans ; groupe 4, n=99, range : 84-97 ans. Seuls les groupes extremums (groupe 1 et 4) ont été inclus dans notre analyse. Le groupe 1 étant composé de 101 sujets et le groupe 4 de 99 sujets, l'analyse a été basée sur un total de 200 sujets.

2.2. Evaluation de la performance

Les performances ont été receuillies chez les deux groupes de participants inclus dans l'analyse, soit chez un total de 200 sujets (partie 2, section 2.1), en évaluant la variabilité du temps de réponse correct moyen (cad. temps de réponse lorsque la réponse est correct) entre les

niveaux 1 et 6 (Habeck et al. 2005; Zarahn et al. 2006; Zarahn et al. 2007) comme décrit par l'équation suivante :

$$\Delta P = \frac{RT_{L6} - RT_{L1}}{RT_{L1}}$$

Avec ΔP représentant la variabilité de la performance entre les niveaux de 1 et 6. RT_{L1} et RT_{L6} se réfèrent au temps de réponse correcte moyen pour le niveau 1 et 6 respectivement.

2.3. Analyses statistiques

Les étapes de prétraitement des données d'imagerie fonctionnelle ont été rapportées dans la partie 2 « matériels et méthodes » section 4.

Analyses de 1er niveau

Pour chaque individu, la matrice du modèle linéaire généralisé (GLM) a été construite (voir partie 2 section 5.1) et les tendances linéaires ont été estimées parmi les niveaux de difficulté 1, 3 et 6 en utilisant un contraste orthogonal de type [-0.6556 -0.0937 0.7493] (Kirschen et al. 2005). Ce contraste a été estimé spécifiquement pour chaque phase de la tâche (stimulation, rétention et réponse) et chaque sujet.

Analyses de 2nd niveau

Dans une analyse statistique de second niveau, ces données ont été insérées dans une analyse de variance (ANOVA), sous SPM8, pour examiner les effets principaux du facteur de l'âge pour chacune des phases de la tâche (Beeri et al. 2011; Penny et al. 2011; Griffiths et al. 2013). Toutes les activations sont exprimées pour une valeur de $p<0.05$ avec une taille au cluster de 50 voxels et corrigées des comparaisons multiples (family-wise error correction, FWE).

Tests statistiques

Les caractéristiques des deux groupes ont été comparées en utilisant des tests de Chi 2 pour les variables catégorielles et des tests de Student pour les variables continues distribuées normalement et des tests de Wilcoxon pour les variables continues non normalement distribuées (tests non paramétriques). Les valeurs de p étaient considérées comme statistiquement significatives pour un seuil de 0.05. Ces tests ont été réalisés avec le logiciel R, version 3.0.2.

3. Résultats

Caractéristiques des sujets

Table 9 : Comparaison des caractéristiques et des paramètres cliniques entre les groupes âgés jeunes (76<âge<79) et très âgés (84<âge<97).

Variables	Groupe âgé jeune N= 101	Groupe très âgé N= 99	p-value globale
Sexe, Femme, n (%)	55 (54)	54 (54)	0.9
Age, moyenne ± SD, années	78.1 ± 0.9	86.6 ± 2.5	**< 0.0001**
Latéralité, n (%)			0.4
Ambidextre	6 (6)	3 (3)	
Droitier	90 (89)	93 (94)	
Gaucher	5 (5)	3 (3)	
Niveau d'éducation, n (%)			0.4
Faible	16 (16)	21 (21)	
Moyenne faible	24 (24)	25 (25)	
Moyenne élevée	27 (27)	18 (19)	
Elevé	34 (33)	35 (35)	
MMSE, moyenne ± SD	28.0 ± 1.6	27.4 ± 1.7	**0.007**
Pourcentage de bonnes réponses, moyenne ± SD			
1 lettre	0.97 ± 0.04	0.96 ± 0.07	0.6
3 lettres	0.97 ± 0.04	0.95 ± 0.10	0.3
6 lettres	0.87 ± 0.09	0.85 ± 0.10	0.1
Variabilité de la performance, moyenne ± SD			
ΔP	50.12 ± 25.21	43.08 ± 25.30	0.08

Les valeurs correspondent à la moyenne (déviation standard, SD) ou au nombre de sujets (pourcentage). La latéralité a été évaluée par le questionnaire de latéralité manuelle Edinburgh. Le niveau d'éducation est classifié comme faible (5 années d'études ou moins), moyenne faible (6 à 9 ans d'études), moyenne élevée (10 à 12 ans d'études) et élevée (plus de 12 ans d'études). Le déficit cognitif a été évalué par un score du MMSE inférieur à 24. Les performances ont été évaluées comme $\Delta P = (RT_{L6} - RT_{L1})/RT_{L1}$ *avec* ΔP *se référant à la variabilité de la performance entre le niveau 6 et le niveau 1 (niveau de difficulté en lettres 6 et 1).* RT_{L1} *et* RT_{L6} *se réfèrent respectivement au temps de réponse correct moyen au niveau 1 et 6. Les valeurs de p sont obtenues par un test de Student ou de Wilcoxon (pour les variables continues) et un test de chi*^{2} *(pour les variables catégorielles).*

Le premier groupe, dit « âgé jeune », inclut des individus entre 76 et 79 ans (moyenne±SD d'âge : 77.4±0.7) et le second groupe, dit « très âgé », se compose d'individus entre 84 et 97 ans (moyenne±SD d'âge : 87.5±2.4). Les caractéristiques des deux groupes sont rapportées dans la *Table 9*. L'âge et le MMSE sont significativement différents entre les deux groupes. En revanche, le sexe, la latéralité, le niveau d'éducation, le pourcentage de bonnes réponses et la variabilité du temps de réponse correct moyen entre les niveaux de difficulté de la lettre 1 et 6 (ΔP) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

Augmentation de l'activation conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche de DIR.

Les résultats sont représentés sur la *Figure 16* et les coordonnées MNI, la labélisation des régions et le score T sont rapportés dans la *Table 10*.

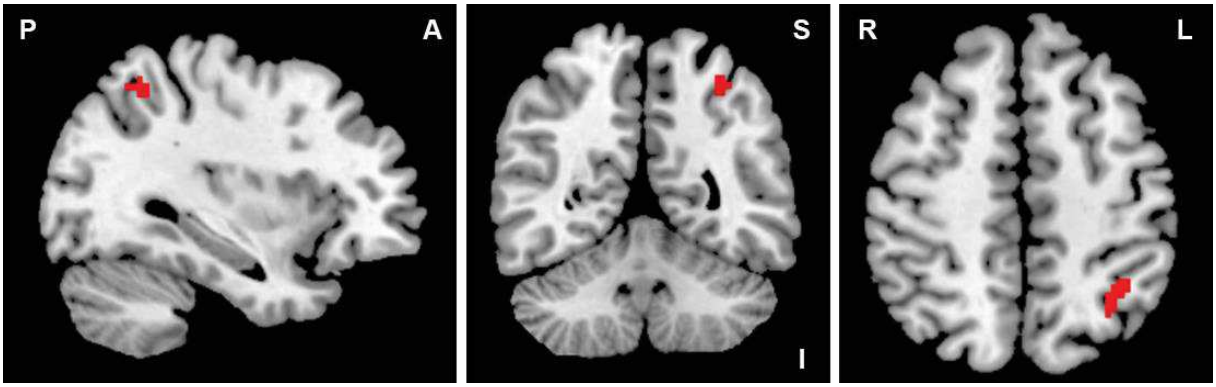

Figure 16 : Régions, dont l'activation augmente conjointement avec la difficulté croissante de la tâche, plus fortement activées chez le groupe âgé jeune par rapport au groupe très âgé.

Le lobule pariétal gauche a été plus fortement exprimé par le groupe âgé jeune comparé au groupe très âgé pendant la phase de stimulation. Le seuil statistique a été réalisé avec une valeur de p<0.05 de taille de cluster de 50 voxels corrigé des comparaisons multiples (family-wise error correction, FWE). Les coupes sagittales, coronales et axiales sont représentées par le logiciel MRIcroGL (modèle ch256).

Abréviations: P, Postérieur; A, Antérieur; S, Supérieur; I, Inférieur; R, droite (right); L, gauche (left).

Pendant la phase de stimulation, une activation significativement plus forte a été observée dans la région du lobule pariétal inférieur et supérieur gauche chez le groupe âgé jeune par rapport au groupe très âgé. Aucune région n'a été significativement plus fortement exprimée par le groupe âgé jeune comparativement au groupe très âgé pendant les phases de rétention et de réponse.

Dans chacune des trois phases de la tâche séparément, aucune région n'a été significativement plus fortement exprimée par le groupe très âgé en comparaison du groupe âgé jeune.

Table 10 : Régions cérébrales, dont l'activation augmente conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche, plus fortement activées chez le groupe âgé jeune par rapport au groupe très âgé. Les résultats ont été rapportées au moyen d'une ANOVA avec un seuil statistique p<0.05 de taille de cluster de 50 voxels corrigé des comparaisons multiples (family-wise error correction, FWE). Abréviations: s.c. same cluster (même cluster).

Régions	**âgés jeunes > très âgés**		
	Coordonnées MNI	**Pic score T**	**Taille**
STIMULATION			
Pariétal inférieur gauche	-32 -57 52	5.39	73
Pariétal supérieur gauche	-25 -64 61	5.09	s.c.
Pariétal inférieur gauche	-37 -50 52	4.93	s.c.
RETENTION			
None			
REPONSE			
None			

4. Discussion

Avec pour objectif l'identification de l'effet de l'âge sur les activations augmentant conjointement avec la difficulté de la tâche de DIR, nos analyses ont montré que la région du lobule pariétal inférieur et supérieur gauche était significativement plus fortement activée chez les sujets les plus jeunes de la cohorte (Age<79ans) comparés au sujets les plus âgés de la cohorte (Age>84ans) pendant la phase de stimulation. En revanche, aucune différence d'activation n'a été mise en évidence pour les deux autres phases de la tâche – phases de rétention et de réponse – en fonction des groupes d'âge considérés.

Phase de stimulation

Certains auteurs ont montré que le lobule pariétal gauche était impliqué principalement dans les processus relatifs au langage (lecture, écriture, parole) (Turkeltaub et al. 2002), au calcul (Göbel et Rushworth 2004; Hubbard et al. 2005) et à la mémoire (Wagner et al. 2005; Nelson et al. 2010). Puisque ces processus (langage et mémoire) sont engagés pendant la tâche de DIR, il est naturel de mettre en évidence la participation du lobule pariétal gauche dans notre étude. Différents travaux, ont rapporté une augmentation de l'activité cérébrale au niveau des régions

pariétales et occipitales chez les individus jeunes par rapport aux individus âgés, pendant des tâches visuelles motrices (McCarthy, Benuskova, et Franz 2014), d'encodage de visages et de scènes (Dennis et al. 2008), de visualisation d'images affectives (St. Jacques, Dolcos, et Cabeza 2009) ou d'encodage de mots et de pseudo-mots (Davis et al. 2008). Similairement, l'étude d'Ansado et al. 2012 a renforcé ces résultats en comparant les activations en fonction de la difficulté d'une tâche de DIR entre des individus jeunes et âgés. Toutes ces études ont émis l'hypothèse de la mise en jeu d'un décalage antéro-postérieur lorsque l'âge augmente, comme rapporté dans le modèle PASA (posterior-anterior shift in aging). Les auteurs suggèrent que les régions pariétales et occipitales serait moins exprimées à cause des altérations liées à l'âge et l'activation dans les régions du cortex préfrontal serait plus fortement exprimées pour compenser ces déficits et maintenir une bonne performance de la tâche (Roberto Cabeza et al. 2004; C. L. Grady et al. 1994; Cheryl L. Grady et al. 2002; Cheryl L. Grady, McIntosh, et Craik 2003; Cheryl L. Grady, McIntosh, et Craik 2005; D. J. Madden, Connelly, et Pierce 1994; David J. Madden et al. 2007). Nos résultats pouraient permettre de renforcer l'implication du modèle PASA au cours du vieillissement cognitif par l'observation d'une activation plus importante dans la région du lobule pariétal gauche pendant la phase de stimulation chez le groupe d'individus très âgés par rapport aux groupes d'individus âgés jeunes.

En revanche, nos résultats n'ont pas identifié d'activité plus importante chez les individus très âgés par rapport aux individus âgés jeunes, en particulier au niveau des régions frontales comme attendu par le modèle PASA. Une étude (Zarahn et al. 2007) a comparé les augmentations de l'activation conjointement à la difficulté croissante de la tâche de DIR, entre 18 individus âgés (moyenne d'âge : 74.4 ans) et 40 sujets jeunes (moyenne d'âge 25.1 ans) en utilisant le même paradigme que notre étude. Les auteurs ont mis en évidence une activation plus importante chez les individus âgés par rapport aux jeunes adultes au niveau des régions du cortex préfrontal ainsi que du cervelet, de l'insula gauche, de l'hippocampe gauche, du gyrus précentral droit, du lobule pariétal inférieur et supérieur gauche et du gyrus cingulaire droit pendant la phase de stimulation. Leur résultat suggérait que les individus jeunes exprimeraient un réseau plus efficace par rapport aux individus âgés. Notre travail n'a pas permis de mettre en évidence de différences d'efficacité du réseau activé. Ces discordances entre nos résultats et la littérature peuvent indiquer un effet seuil de l'augmentation de l'activité neuronale face à la demande croissante de la tâche. Ainsi, indépendamment du niveau de difficulté de la tâche, les individus âgés atteindraient un niveau d'activation neuronal maximal, et seraient incapables d'augmenter davantage leur activité au niveau du cortex préfrontal lorsque la tâche devient plus

complexe. L'étude de Beeri (Beeri et al. 2011), comparant l'activité cérébrale entre un groupe d'individus âgés sains de 70 à 80 ans et un groupe d'individus âgés sains de plus de 90 ans pendant une tâche de mémoire non verbale (reconnaissance d'image), n'a pas montré d'activation significativement plus importante chez les individus très âgés par rapport aux individus âgés jeunes. Nos observations sont donc en accord avec ces résultats et nous permettent de renforcer notre hypothèse.

Quelques discordances ont été observées entre nos résultats et la littérature actuelle (Beeri et al. 2011; Ansado et al. 2012; Ansado et al. 2013). L'étude de Beeri a mis en évidence une activité plus importante chez les individus âgés jeunes par rapport aux individus très âgés au niveau des régions de l'hippocampe droit, du lobule pariétal droit et du cortex temporal droit. Ces régions n'ont pas été rapportées dans nos travaux. Une explication à cette variabilité pourrait provenir des différences de paradigme. Dans l'étude de Beeri, les participants ont réalisé une tâche de reconnaissance d'image tandis que dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux activations liées à une tâche de reconnaissance de lettres en fonction du niveau de difficulté. En conséquence, nous pouvons suggérer que ces régions ne seraient pas impliquées dans le processus de difficulté et/ou dans l'encodage de lettres.

Les recherches d'Ansado (Ansado et al. 2012; Ansado et al. 2013), utilisant un paradigme similaire à notre étude, ont montré une activité plus importante chez des individus jeunes (moyenne d'âge : 23±3 ans) par rapport à des individus âgés (moyenne d'âge : 68±3 ans) au niveau des régions occipitales bilatérales, régions non identifiées dans notre étude. Cette discordance peut s'expliquer par la différence d'âge entre les sujets inclus dans nos travaux et ceux de la littérature. Ainsi, nous pouvons suggérer que les individus âgés ne réduiraient pas significativement leur activité au niveau des régions occipitales et que cette altération serait un processus lent engagé sur des larges périodes de temps. Une autre explication à cette disparité pourrait être la différence de méthodologie d'analyse. Dans les études d'Ansado, deux niveaux de difficulté ont été comparés tandis que dans nos travaux, nous avons estimé la tendance linéaire entre trois niveaux de difficulté. De plus, ces études n'ont pas dissocié les différentes phases de la tâche de DIR, contrairement à notre résultat se référant uniquement à la phase de stimulation.

Phase de rétention et réponse

Pendant les phases de rétention et réponse, nous n'avons pas observé de différence significative d'activation entre les deux groupes. Une explication pourrait provenir du fait que la différence d'âge entre nos deux groupes d'individus n'est pas suffisamment importante pour mettre en évidence des réorganisations cérébrales. Cependant, nos résultats sont en accord avec une étude (Zarahn et al. 2007) ne rapportant pas de différence significative, entre de jeunes adultes et des individus âgés, de l'activation augmentant conjointement avec la difficulté croissante de la tâche de DIR pendant la phase de réponse. Cependant, pendant la phase de rétention, ces auteurs ont montré que les individus âgés, contrairement aux jeunes adultes, engageaient un processus compensatoire en recrutant une région additionnelle, le gyrus parahippocampique droit, pour maintenir les performances de la tâche. Notre échantillon étant composé uniquement d'individus âgés sains, nous pouvons émettre l'hypothèse que les deux groupes d'individus âgés mettent en jeu ce processus compensatoire en recrutant similairement la région du parahippocampe droit. En définitive, nos résultats suggèrent que, contrairement au processus d'encodage de l'information, l'activité cérébrale n'est pas modifiée significativement au cours du vieillissement pendant la répétition articulatoire, la récupération de l'information et la prise de décision.

Conclusion

En conclusion, ce travail a permis de rapporter des modifications de l'activité cérébrale au cours du vieillissement cognitif uniquement pendant le processus d'encodage des informations. L'observation d'une diminution de l'expression dans le lobule pariétal gauche pendant la phase de stimulation pourrait permettre de renforcer l'hypothèse de la mise en jeu d'un décalage antéro-postérieur lorsque l'âge augmente. Pendant les phases de rétention et de réponse, aucune modification liée à l'âge n'a été observée suggérant que les mécanismes de maintenance, de récupération et décisionnels sont peu évolutifs au cours du vieillissement cognitif. Un travail ultérieur pourrait consister à examiner les réorganisations de l'activité cérébrale en fonction de l'âge sur les activations qui diminuent conjointement à la difficulté croissante de la tâche.

PARTIE 5

Réorganisations de la connectivité fonctionnelle sur les réseaux de l'état de repos.

1. Introduction

Des altérations spécifiques de l'activité cérébrale des réseaux engagés dans des conditions de repos et sous-tendant un large éventail de fonctions (mémoire, attention, moteur, sensoriel, etc…) (M. D. Greicius et al. 2003; Fox et al. 2005; Fox et Raichle 2007; Uddin et Menon 2010) ont été rapportées chez les individus avec des troubles cognitifs légers – Mild Cognitive Impairment (Rombouts et al. 2005; Sorg et al. 2007; Koch et al. 2010) et atteints de la maladie d'Alzheimer (Wang et al. 2006; Wu et al. 2011). Les études en IRMf pendant l'état de repos ont ainsi gagné en intérêt dans la recherche de potentiels biomarqueurs d'imagerie dans la maladie d'Alzheimer (Koch et al. 2010; Wu et al. 2011; M. Greicius et al. 2004; M. Greicius 2008).

De manière complémentaire à l'approche consistant à explorer le rôle des réseaux de l'état de repos dans un contexte pathologique (démence, déclin cognitif), la relation entre la connectivité fonctionnelle de repos et les performances de la mémoire de travail nécessite d'avantage d'études pour mieux appréhender les bases neurales sous-jacentes à la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal. Des travaux récents ont identifié trois réseaux cérébraux principaux engagés pendant l'état de repos et la réalisation de tâches cognitives : le réseau exécutif central (CEN), le réseau de saillance (SN) et le réseau du mode par défaut (DMN) (Menon et Uddin 2010; Weissman-Fogel et al. 2010; A. C. Chen et al. 2013; S. M. Smith et al. 2014).

La distribution spatiale du CEN est composée des cortex préfrontaux dorsolatéraux et des cortex pariétaux postérieurs (Seeley et al. 2007; Liao et al. 2010; Menon et Uddin 2010; Weissman-Fogel et al. 2010). Ce réseau est impliqué dans le traitement cognitif de la mémoire de travail, le jugement, les processus décisionnels et d'attention (Miller et Cohen 2001; Corbetta et Shulman 2002; Curtis et D'Esposito 2003; Koechlin et Summerfield 2007; Asplund et al. 2010). Le SN comprend les structures limbiques et paralimbiques, en particulier, l'insula bilatérale et le cingulaire antérieur bilatéral (Cabeza et Nyberg 2000; Heine et al. 2012; Rytty et al. 2013). Ces régions sont impliquées dans les processus émotionnels, sensoriels, attentionnels et la mémoire de travail (R Cabeza et Nyberg 2000; Bunge et al. 2001; Critchley et al. 2004; Crottaz-Herbette et Menon 2006; Seeley et al. 2007; Johnson et al. 2006; Taylor, Seminowicz, et Davis 2009). Le DMN contient le gyrus cingulaire postérieur, les lobules pariétaux inférieurs et le cortex préfrontal médial (M. D. Greicius et al. 2003; Uddin et al. 2009; Wu et al. 2011). Le rôle spécifique du DMN reste partiellement inconnu. Il pourrait être engagé

dans la planification des évènements, la simulation mentale du futur basée sur le recueillement des expériences autobiographiques passées, la mémoire, la conscience de soi et/ou une activité attentionnelle diffuse, destinée à surveiller notre environnement (Raichle et al. 2001; M. D. Greicius et al. 2004; Damoiseaux et al. 2006; Koch et al. 2010; Sestieri et al. 2011).

Les études en IRMf de repos ont rapporté des altérations de la connectivité fonctionnelle dans ces trois réseaux chez des individus âgés en bonne santé. Les auteurs ont mis en évidence qu'une réduction de la connectivité fonctionnelle au repos dans le DMN était associée à une diminution de la performance pendant des tâches de mémoire de travail et exécutive (Duchek et al. 2013; Andrews-Hanna et al. 2007). Une association négative similaire a été observée dans le SN (Duchek et al. 2013; Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012). Une étude additionnelle a montré qu'une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le CEN était associée à une faible performance de mémoire de travail (Sala-Llonch et al. 2012).

Ces travaux ont été réalisés sur des faibles effectifs (n<73) et ne se sont pas intéressés aux interactions entre ces trois réseaux. La compréhension de ces interactions est pourtant nécessaire pour appréhender les bases neuronales de la mémoire de travail.

En émettant l'hypothèse que les individus avec une faible performance de mémoire de travail présentent une connectivité fonctionnelle diminuée dans le DMN et SN ainsi qu'une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le CEN en comparaison avec les individus avec une performance élevée de la mémoire de travail, nous viserons à étudier, dans ce travail, la relation entre les performances de la mémoire de travail et la connectivité fonctionnelle au sein du CEN, SN et DMN et l'interaction entre ces réseaux pendant l'état de repos au sein de la cohorte CRESCENDO.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Analyses statistiques

Les étapes de prétraitement des données d'imagerie fonctionnelle ont été rapportées dans la partie 2 « matériels et méthodes » section 4. Dans ce travail, nous nous sommes focalisés sur les données d'imagerie de l'état de repos.

2.1.1. Evaluation de la performance en exploitant la tâche de reconnaissance d'item en élément différé

L'estimation des performances a été décrite dans la partie 4 (section 2.2). Les performances ont été receuillies chez les participants ayant réalisés la tâche de DIR sous IRM, soit un total de 337 sujets. En définitive, $RT_{L1,}$ le temps de réponse correct moyen du niveau de difficulté 1 (présentation d'une lettre) et RT_{L6} le temps de réponse correct moyen du niveau de difficulté 6 (présentation de 6 lettres) ont été collectées. La variabilité de la performance, ΔP, entre deux niveaux de difficulté a été évaluée pour chaque participant au cours de la tâche de DIR sous la forme :

$$\Delta P = \frac{RT_{L6} - RT_{L1}}{RT_{L1}}$$

Ainsi, deux groupes ont été discriminés en se basant sur la valeur de la médiane de ΔP=45.9 et ont été définis comme « faible performance » (ΔP>45.9) et « haute performance » (ΔP<45.9).

2.1.2. Tests statistiques

Les caractéristiques des deux groupes ont été comparées en utilisant des tests de Chi 2 pour les variables catégorielles et des tests de Student pour les variables continues distribuées normalement et des tests de Wilcoxon pour les variables continues non normalement distribuées (tests non paramétriques). Toutes les valeurs de p sont considérées significatives pour un seuil de 0.05. Tous les tests ont été réalisés sous le logiciel R, version 3.0.2.

2.2. Analyse de la connectivité fonctionnelle

A partir des données prétraitées de l'état de repos, l'analyse de la connectivité fonctionnelle a été réalisée en trois étapes : (i) une analyse en composantes indépendantes spatiale en utilisant le logiciel NetBrainWork (https://sites.google.com/site/netbrainwork/, Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, Paris, France) (V. Perlbarg et al. 2008; V Perlbarg 2009), (ii) une sélection des nœuds pour chacun des réseaux précédemment mentionnés (SN, CEN et DMN) en utilisant un one t-test par le logiciel Statistical Parametric Mapping et (iii) une analyse de corrélation en utilisant le logiciel NetBrainWork.

(i) Analyse en composante indépendante spatiale

Une analyse en composantes indépendantes a été réalisée pour chaque sujet afin d'identifier visuellement parmi les 40 composantes, celles spatialement distribuées similairement aux SN, CEN et DMN. Les composantes ont été déterminées par un seuil de significativité de $p<0.01$ et une taille de cluster à 5 voxels (Marcotte et al. 2013; Marsolais et al. 2014; Louapre et al. 2014). Ces composantes ont également été testées en utilisant un degré de représentativité (DR) et d'unicité (DU) pour identifier les classes bien représentatives des composantes (cad. réseaux) (Marrelec et al. 2006; Marrelec et al. 2008; Coynel et al. 2010). Idéalement, chaque classe doit être composée d'une et uniquement d'une composante par sujet. Les jeux de données correspondent à toutes les composantes (n=40) d'un sujet. Ainsi, le DR est le nombre de jeux de données distincts contribuant à une classe divisé par le nombre total de jeux de données. Ce score contrôle la représentativité de chaque sujet avec au moins une composante par classe. Le DU correspond au nombre de jeux de données contribuant à une classe avec seulement une composante divisée par le nombre de jeux de données distincts. Il contrôle la contribution d'un sujet dans une classe avec seulement une composante. La classe optimale est donc caractérisée par des scores de DR et DU égaux à 1.

Chaque composante a été validée manuellement et visuellement en accord avec les études antérieures rapportant la distribution spatiale des réseaux d'intérêts (Uddin et Menon 2010; Weissman-Fogel et al. 2010; Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012; Xue et al. 2012). Les composantes relatives au CEN ont été divisées en deux réseaux latéralisés droit et gauche (Heine et al. 2012; Sala-Llonch et al. 2012; Xue et al. 2012). Le SN, CEN droit et gauche et le DMN ont été identifiés chez la majorité des sujets. Le SN a été identifié chez 326 sujets (DR=0.69 et DU=0.71). Le CEN droit a été observé chez 271 sujets (DR=0.55 et DU=0.90). Le CEN gauche a été identifié chez 258 sujets (DR=0.55 et DU=0.95). Le DMN a été identifié chez 332 sujets (DR=0.83 et DU=0.98).

(ii) Sélection des nœuds et des réseaux

Précédemment, pour chaque sujet, les composantes spécifiques relatives aux SN, CEN droit, CEN gauche et DMN ont été sélectionnées. En utilisant chaque composante, un « one-sample t-test » a été réalisé sur la cohorte entière avec le logiciel SPM8 dans le but d'identifier les nœuds statistiquement significatifs pour chaque réseau (M. D. Greicius et al. 2007). Toutes les activations sont exprimées pour une valeur de $p<0.0001$ avec une taille au cluster de 50 voxels

et corrigées des comparaisons multiples (family-wise error correction, FWE). Les résultats sont représentés sur la *Figure 17.*

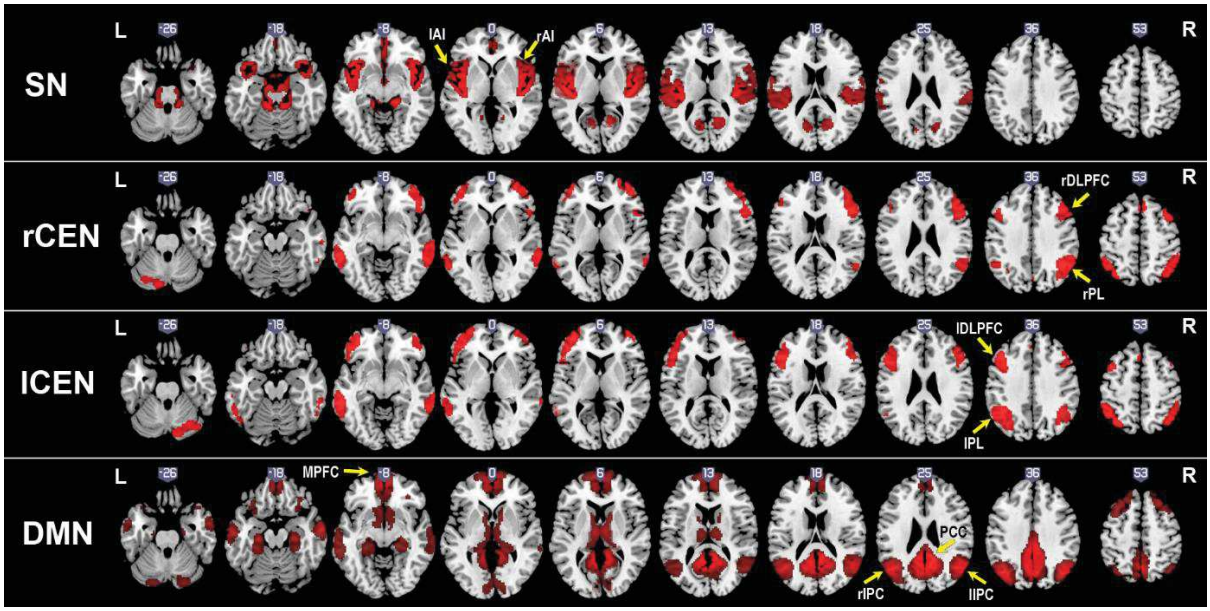

Figure 17 : Réseaux pour tous les sujets (337 sujets) obtenus pendant l'état de repos.

Les quatre réseaux ont été représentés sur des coupes transverses (espace MNI, logiciel MRIcroGL, modèle ch256) : (a) réseau de saillance – SN, (b) réseau du central exécutif droit – rCEN, (c) réseau du central exécutif gauche – lCEN et (d) réseau du mode par défaut – DMN. Le « One T test » a été réalisé pour une valeur de p<0.0001 avec une taille de cluster de 50 voxels corrigé des comparaisons multiples (family-wise error correction, FWE). Les nœuds d'intérêt de chaque réseau ont été illustrés par des flèches jaunes. Les nœuds du CEN droit ont été situés au niveau du rDLPFC (46, 18, 46) et du rIPC (43, -60, 46). Les nœuds du CEN gauche sont situés au niveau du lDLPFC (-42, 13, 45) et du lIPC (-42, -64, 46). Les nœuds du SN sont situés au niveau de rAI (44, -8, -1) et lAI (-42, -7, -1). Les nœuds de DMN sont situés au niveau du PCC (3, -62, 25), du rPL (48, -68, 29), du lPL (-43, -72, 30) et du MPFC (-3, 55, -5).

Abbreviations: left Anterior Insula (lAI); right Anterior Insula (rAI); right DorsoLateral PreFrontal Cortex (rDLPFC); right Parietal Lobule (rPL); right DorsoLateral PreFrontal Cortex (lDLPFC); right Parietal Lobule (rPL); Medial PreFrontal Cortex (MPFC); Posterior Cingulaire Cortex (PCC); right Inferior Parietal Cortex (rIPC); left Inferior Parietal Cortex (lIPC); Left (L); Right (R).

Les nœuds du SN sont localisés au niveau de l'insula antérieure droite (Coordonnées MNI : 44, -8, -1) et de l'insula antérieure gauche (-42, -7, -1). Les nœuds du DMN sont localisés au niveau du gyrus cingulaire postérieur/précunéus (3, -62, 25), du lobule pariétal droit (48, -68, 29), du lobule pariétal gauche (-43, -72, 30) et du cortex préfrontal médial (-3, 55, -5). Les nœuds du CEN droit sont localisés au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral droit (46, 18, 46) et du cortex pariétal inférieur droit (43, -60, 46). Les nœuds du CEN gauche sont localisés au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche (-42, 13, 45) et du cortex pariétal inférieur gauche (-42, -64, 46).

(iii) Analyse de corrélation

Au sein de chaque réseau, une analyse de la connectivité fonctionnelle a été réalisée à l'aide du logiciel NetBrainWork pour permettre de comparer des groupes de performances différentes.

Nous avons appliqué une correction du bruit structuré utilisant l'analyse en composantes indépendantes spatiale (CORrection of Structured noise using spatial Independent Component Analysis, CORSICA) dans le but d'éliminer les fluctuations non pertinentes (mouvements de la tête, activité physiologique et artefacts techniques) (Perlbarg et al. 2007).

Les index de la connectivité fonctionnelle sont basés sur des corrélations de Pearson entre deux nœuds (Biswal et al. 1995; Marrelec et al. 2006; Coynel et al. 2010). Finalement, les corrélations globales au sein de chaque réseau et entre les réseaux ont été rapportées pour chaque groupe. La corrélation globale d'un réseau correspond à la moyenne des corrélations entre tous les nœuds du réseau correspondant. Les corrélations estimées entre les réseaux seront définies par la suite par le terme « interaction ».

Lors de la comparaison de deux groupes, la valeur de significativité statistique est testée par un calcul de l'évidence $e=10\log_{10}(p/(1-p))$ où p est la probabilité a posteriori de l'affirmation testée (Jaynes 2003; Coynel et al. 2010). Par exemple, pour un réseau donné, nous pouvons tester si la corrélation globale dans le premier groupe est plus faible que la corrélation globale dans le deuxième groupe. Finalement, l'évidence, mesurée en décibel (dB), représente le ratio de la probabilité que l'affirmation soit vraie par rapport à la probabilité que l'affirmation soit fausse dans une base logarithmique de 10. Conformément à cette mesure, deux valeurs de la corrélation globale seront dites significativement différentes lorsque $|e|>10$dB. Ce ratio de 10/1 correspond à la probabilité que l'affirmation soit vraie de $p > 0.909$.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des groupes

Le groupe de haute performance (n = 167) incluait 93 femmes et 74 hommes, 151 d'entre eux étant droitiers, 7 étant gauchers et 9 étant ambidextres. L'âge moyen était de 82,2 ± 3,8 ans. La moyenne de la variabilité de la performance était $\Delta P = 27{,}2 \pm 13{,}3$.

Le groupe présentant une faible performance (n = 170) incluait 98 femmes et 72 hommes. 158 d'entre eux étaient droitiers, 7 étaient gauchers et 5 étaient ambidextres. L'âge moyen était de 81,6 ± 3,6 ans. La moyenne de la variabilité de la performance était ΔP = 66,4 ± 17,4.

Les caractéristiques des deux groupes de participants sont rapportées dans la *Table 11*. Aucune différence significative n'étaient observée entre les deux groupes en terme de sexe (p=0,07), de l'âge (p=0,2), de la latéralité (p=0,7), du niveau d'éducation (p=0,8) ou du mini-mental state examination (p=0,5).

Table 11 : Caractéristiques des deux groupes de « faible » et « haute » performance.

Variables	*** groupe de faible performance N= 170**	*** groupe de haute performance N= 167**	**Valeur de p globale**
Sexe, femme, n (%)	98 (58)	93 (56)	0.72
Age, moyenne ± SD, années	81.62 ± 3.56	82.13 ± 3.80	0.22
Latéralité, n (%)			0.70
Ambidextre	5 (3)	7 (4)	
Droitier	158 (93)	151 (90)	
Gaucher	7 (4)	9 (6)	
Niveau d'éducation, n (%),			0.83
Faible	32 (19)	31 (19)	
Moyenne faible	46 (27)	44 (26)	
Moyenne élevée	32 (19)	38 (23)	
élevée	60 (35)	54 (32)	
MMSE, moyenne±SD	27.8 ± 1.6	27.6 ± 1.7	0.56
Variabilité de la performance, moyenne±SD	66.4 ± 17.5	27.3 ± 13.3	**<0.0001**

**Deux groupes ont été identifiés en fonction de la médiane de la performance d'une tâche de reconnaissance d'item en élément différé : (i) faible performance et (ii) haute performance.*
Les performances ont été évaluées comme $\Delta P = (RT_{L6} - RT_{L1})/RT_{L1}$ *avec ΔP se référant à la variabilité de la performance entre le niveau 6 et le niveau 1 (niveau de difficulté en lettres 6 et 1).* RT_{L1} *et* RT_{L6} *se réfèrent respectivement au temps de réponse correct moyen au niveau 1 et 6. La latéralité a été évaluée par le questionnaire de latéralité manuelle Edinburgh. Le niveau d'éducation est classé comme faible (5 années d'études ou moins), moyenne faible (6 à 9 ans d'études), moyenne élevée (10 à 12 ans d'études) et élevée (plus de 12 ans d'études).*
Le déficit cognitif a été évalué à l'aide du Mini Mental State Examination (MMSE).
La moyenne ± SD ou le nombre de sujets n(%) ont été rapportés. Les seuils de significativité sont donnés avec des valeurs de p et considérés comme significatifs lorsque p<0,05.

3.2. Connectivité fonctionnelle

3.2.1. Connectivité fonctionnelle au sein des réseaux

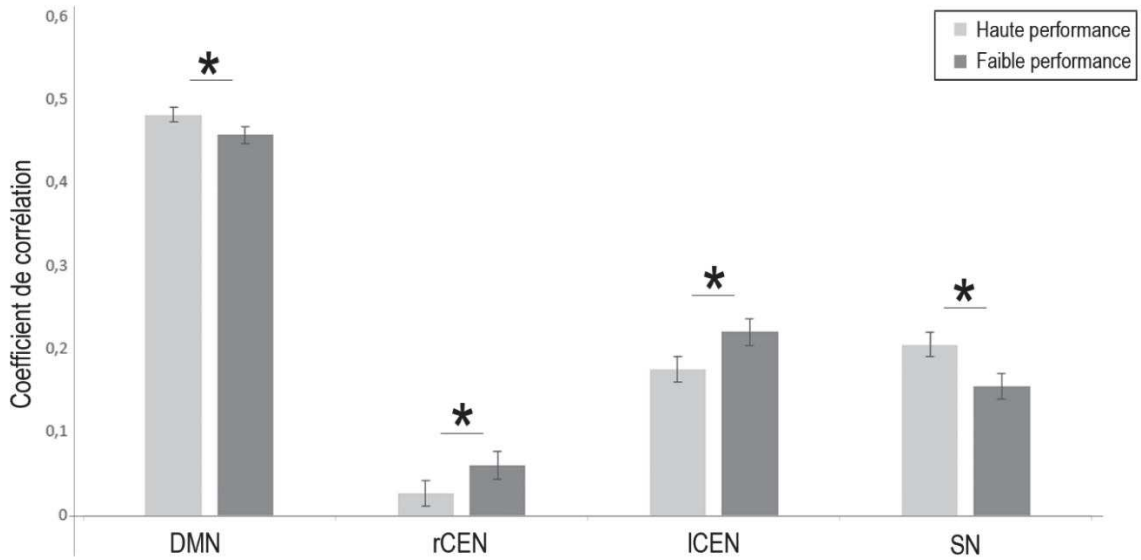

Figure 18 : Connectivité fonctionnelle au sein du DMN, CEN droit, CEN gauche et SN dans les deux groupes de performance.

*Pour les deux groupes, les coefficients de corrélation ont été rapportés au sein de chaque réseau. L'axe des abscisses présente les différents réseaux pour les deux groupes. L'axe des ordonnées rapporte la valeur des coefficients de corrélation pour chaque réseau et pour tous les sujets. En calculant l'évidence, deux coefficients de corrélation étaient significatifs lorsque p_e>0.909 et ont été indiqués par *.*
Le groupe avec une faible performance a montré une réduction significative des coefficients de corrélation au sein du DMN et SN, et une augmentation des coefficients de corrélation au sein du CEN droit et gauche par rapport au groupe avec une haute performance.
Abréviations: Réseau de salliance (Salience Network, SN); Réseau du central exécutif droit (right Central Executive Network, rCEN); Réseau du central exécutif gauche (left Central Executive Network, lCEN); Réseau du mode par défaut (Default Mode Network, DMN).

Pour chacun des deux groupes, les coefficients de corrélation au sein de chaque réseau sont rapportés (*Figure 18 et Table 12*). Pour mémoire (Partie 5, méthode 2.2), deux coefficients de corrélation sont considérés significatifs lorsque p_e>0.909 (valeur de l'évidence).

Comparé au groupe avec une haute performance, le groupe avec une faible performance a montré une diminution significative du coefficient de corrélation dans le DMN (groupe avec une faible performance r=0.45, [SD=0.01], groupe avec une haute performance r=0.48, [SD=0.01], p_e=0.96). Concernant le SN, le groupe avec une faible performance a également diminué significativement le coefficient de corrélation par rapport au groupe avec une haute

performance (groupe avec une faible performance r=0.21, [SD=0.01], groupe avec une haute performance r=0.15, [SD=0. 01], p_e=0.99).

Inversement, dans le CEN droit, le groupe avec une faible performance a présenté un coefficient de corrélation significativement plus élevé par rapport au groupe avec une haute performance (groupe avec une faible performance r=0.06, [SD=0.02], groupe avec une haute performance r=0.02, [SD=0.01], p_e=0.95). A l'égard du CEN gauche, le groupe avec une faible performance a montré un coefficient de corrélation significativement plus élevé par rapport au groupe avec une haute performance (groupe avec une faible performance r=0.22, [SD=0.02], groupe avec une haute performance r=0.17, [SD=0.02], p_e=0.97).

Table 12 : Coefficients de corrélation dans le DMN, CEN droit, CEN gauche et SN.

Réseau	r (SD)		Test statistique p_e (évidence)
	Haute performance	Faible performance	Haute vs Faible Performance
DMN	0,48 (0,01)	0,45 (0,01)	**0.96**
rCEN	0,02 (0,01)	0,06 (0,02)	**0.95**
lCEN	0,17 (0,02)	0,22 (0,02)	**0.97**
SN	0,21 (0,01)	0,15 (0,01)	**0.99**

Les coefficients de corrélation (r) ont été rapportés pour les deux groupes de sujets au sein du DMN, CEN droit, CEN gauche et SN. En utilisant un calcul de l'évidence, deux coefficients de corrélation sont significativement différents si p_e>0.909.
Abréviations: Réseau de salliance (Salience Network, SN); Réseau du central exécutif droit (right Central Executive Network, rCEN); Réseau du central exécutif gauche (left Central Executive Network, lCEN); Réseau du mode par défaut (Default Mode Network, DMN).

3.2.2. Interaction entre les réseaux

L'interaction entre deux réseaux a été exprimée comme un coefficient de corrélation (r^2, SD) et a été rapportée pour l'ensemble des sujets (*Figure 19*).

Le DMN a montré une interaction avec le CEN droit (r=0.14, SD=0.006) et le CEN gauche (r=0.17, SD=0.006). Aucune interaction n'a été observée entre le SN et les autres réseaux (DMN/SN: r=-0.03 [SD=0.006], rCEN/SN: r=-0.02 [SD=0.006], lCEN/SN: r=-0.014, [SD=0.006]). L'interaction entre le CEN droit et gauche était également proche de zéro (r=0.0003; SD=0.006).

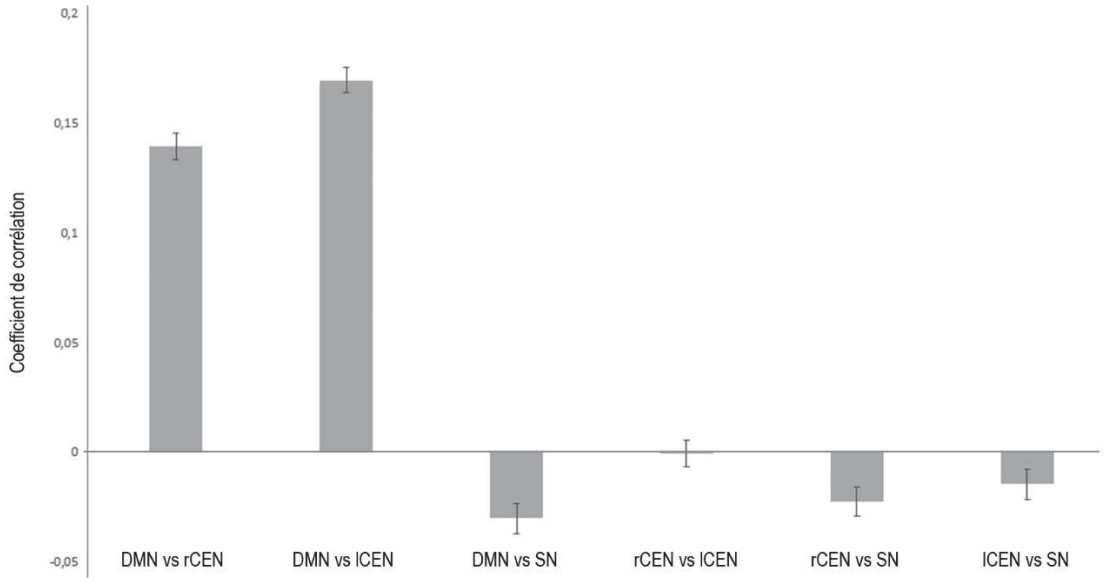

Figure 19 : Interaction entre les réseaux chez tous les sujets

L'axe des abscisses présente les différentes interactions entre les réseaux. L'axe des ordonnées rapporte la valeur des coefficients de corrélation pour chaque interaction et pour tous les sujets.
L'interaction entre les réseaux a été exprimée par un coefficient de corrélation. L'interaction entre le DMN/CEN droit et DMN/CEN gauche ont montré une corrélation positive. Aucune corrélation n'a été observée entre le SN et les autres réseaux ainsi qu'entre le CEN droit et gauche.
Abréviations: Réseau de salliance (Salience Network, SN); Réseau du central exécutif droit (right Central Executive Network, rCEN); Réseau du central exécutif gauche (left Central Executive Network, lCEN); Réseau du mode par défaut (Default Mode Network, DMN).

Table 13 : Interaction entre les réseaux du DMN, CEN droit, CEN gauche et SN chez tous les sujets.

Interaction	r	SD
DMN vs rCEN	0.14	0.006
DMN vs lCEN	0.17	0.006
DMN vs SN	-0.03	0.007
rCEN vs lCEN	-0,0003	0.006
rCEN vs SN	-0.02	0.006
lCEN vs SN	-0.014	0.007

Abréviations: Réseau de salliance (Salience Network, SN); Réseau du central exécutif droit (right Central Executive Network, rCEN); Réseau du central exécutif gauche (left Central Executive Network, lCEN); Réseau du mode par défaut (Default Mode Network, DMN), r : coefficient de corrélation.

4. Discussion

Cette analyse visait à explorer la relation entre la performance de mémoire de travail et la connectivité fonctionnelle au sein de la cohorte Crescendo. En distinguant les participants en fonction de leur performance (défini par la médiane de la variabilité de la performance entre deux niveaux de difficulté d'une tâche de mémoire de travail), nous avons comparé la connectivité fonctionnelle de quatre réseaux de repos : le CEN droit, le CEN gauche, le DMN et le SN. Nos résultats suggèrent qu'une mauvaise performance est corrélée avec une connectivité fonctionnelle réduite dans le DMN et le SN et une connectivité fonctionnelle augmentée dans le CEN droit et gauche. L'absence de différence d'âge entre les deux groupes permet de renforcer l'idée que les réorganisations observées ne sont pas dues à une variation de l'âge mais bien dues à une variation de notre paramètre d'étude, la performance. Pour chaque réseau étudié, nous confrontons nos résultats à la littérature existante.

Réseau du mode par défaut

Des travaux antérieurs ont mis en évidence la participation du DMN dans la planification des évènements, l'évaluation de soi, la mémoire épisodique et la mémoire de travail (Shulman, Fiez, et al. 1997; Gusnard, Raichle, et Raichle 2001; Raichle et al. 2001; Rombouts et al. 2005; Sestieri et al. 2011). De plus, une faible performance a été associée avec une diminution de la connectivité fonctionnelle dans le DMN pendant des tâches, réalisées sous IRM, de mémoire de travail de type n-back (Lin, De Pisapia, et Jovicich 2011; Andrews-Hanna et al. 2007), de Stroop (Duchek et al. 2013) et attentionnelles (Sala-Llonch et al. 2012).

Nos résultats ont été en accord avec ces études. Nous pouvons donc suggérer qu'une diminution de la connectivité fonctionnelle dans le DMN est liée à une faible performance, compatible avec une éventuelle altération dans les processus attentionnels et mémoriels chez le groupe avec une faible performance de la tâche d'IRM fonctionnelle de reconnaissance d'item en élément différé.

Réseau de saillance

Plusieurs études ont montré que le SN est impliqué dans les processus de la mémoire de travail (contrôle cognitif, prise de décision, monitoring) et émotionnels (douleur, empathie, rejet social) (Cabeza et Nyberg 2000; Bunge et al. 2001; Critchley et al. 2004; Crottaz-Herbette et Menon 2006; Seeley et al. 2007; Johnson et al. 2006; Taylor, Seminowicz, et Davis 2009).

Deux études ont montré que la connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau de SN était significativement diminuée lorsque la performance était réduite pendant des tests d'intelligence (Kohs' block design test scores, non évalué sous condition IRM) (Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012) et des tâches de Stroop (évaluée sous condition IRM) (Duchek et al. 2013).

En montrant que la connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau de SN diminue chez le groupe avec une faible performance par rapport au groupe avec une haute performance d'une tâche d'IRM fonctionnelle de reconnaissance d'item en élément différé, nos résultats supportent la participation du SN dans les processus de la mémoire de travail. D'autres études ont rapporté que les cortex insulaire et cingulaire participent dans les fonctions émotionnelles et de la motivation (C. L. Jones, Ward, et Critchley 2010; Gu et al. 2012). Par conséquent, en considérant que le SN engage ces aires cérébrales, nous pouvons émettre l'hypothèse que la diminution de la connectivité fonctionnelle dans le SN observée chez le groupe avec une faible performance pourrait refléter une réduction de la motivation pour réaliser la tâche (Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012). Cette diminution de la motivation pourrait être causée par une tendance à la somnolence et à la fatigue. L'acquisition de l'état de repos étant réalisée après l'acquisition de la tâche de DIR, les participants pourraient modifier leur activité de repos en fonction de leur réussite à la tâche. Par rapport au groupe avec une haute performance, le groupe avec une faible performance pourrait donc utiliser plus d'effort pour réaliser la tâche entraînant une augmentation de la fatigue et de la somnolence.

Réseau du central exécutif

La littérature a suggéré que le CEN joue un rôle considérable dans la mémoire de travail, le jugement et la prise de décision (Corbetta et Shulman 2002; Koechlin et Summerfield 2007; Asplund et al. 2010). Il a été rapporté qu'une augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau du CEN entraîne une faible performance chez les individus âgés (Sala-Llonch et al. 2012) et en milieu de vie (Goveas et al. 2013). Dans nos travaux, nous avons observé une augmentation de la connectivité fonctionnelle chez le groupe avec une faible performance de la tâche d'IRM fonctionnelle de reconnaissance d'item en élément différé, en accord avec les études listées ci-dessus.

De plus, quelques études ont émis l'hypothèse que les individus étaient capables de recruter des réseaux alternatifs ou des aires cérébrales dont le rôle consistait à compenser la perte d'efficacité neuronale associée au déclin pendant le vieillissement cognitif (Habeck et al. 2005; Reuter-Lorenz et Cappell 2008; Stern 2009; Park et Reuter-Lorenz 2009; Ansado et al. 2013).

Deux formes de compensation ont été rapportées : (i) la compensation pour « améliorer les performances » où les individus âgés recruteraient de manière plus importante le réseau alternatif pour réaliser une meilleure performance et (ii) la compensation pour « maintenir les performances » où les individus âgés recruteraient des réseaux alternatifs tout en gardant une performance plus faible. En conséquence, l'augmentation de la connectivité fonctionnelle mise en évidence dans le CEN droit et gauche chez le groupe avec une faible performance pourrait s'expliquer par la mise en jeu d'un mécanisme compensatoire chez le groupe avec une faible performance pour maintenir la performance, même si les individus réalisent la tâche plus difficilement. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de comprendre, confirmer ou infirmer l'implication d'un mécanisme compensatoire.

Interaction

L'exploration de l'interaction entre les réseaux est nécessaire pour permettre la compréhension des aspects fondamentaux de la fonction cérébrale. Alors que la majorité des travaux se focalise sur l'étude de la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux du CEN, SN et DMN, l'implication simultanée de ces trois réseaux, en particulier dans le contexte des tâches de mémoire de travail, reste peu examinée (Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Bressler et Menon 2010; Menon et Uddin 2010; Palaniyappan et Liddle 2012; Chen et al. 2013; Di et Biswal 2013; Di et Biswal 2014).

Les études explorant l'interaction entre les réseaux SN et CEN fournissent des résultats contradictoires. Récemment, deux travaux en IRM fonctionnelle de repos ont rapporté une interaction entre les réseaux SN et CEN (Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Goveas et al. 2013) tandis que d'autres études n'ont pas mis en évidence d'interaction significative entre ces deux réseaux (Onoda et al. 2012). Le manque de puissance statistique en raison des petites tailles des effectifs pourrait expliquer les discordances entre ces études. En outre, aucune interaction n'a été mise en évidence entre le réseau de SN et CEN droit ou gauche dans nos travaux pourtant réalisés dans un échantillon de taille plus importante par rapport aux études exposées ci-dessus. Une autre explication à ces résultats discordants pourrait provenir des différentes méthodologies utilisées pour évaluer la connectivité fonctionnelle. Tandis que la connectivité fonctionnelle a été estimée par des corrélations de Pearson dans notre étude, d'autres travaux ont employé des analyses de connectivité « seed-based voxel wise » (Goveas et al. 2013; Onoda et al. 2012) ou des analyses de causalité de Granger (Sridharan, Levitin, et Menon 2008).

En revanche, nos résultats ont montré une interaction entre les réseaux du DMN et du CEN droit ou gauche, en accord avec des études antérieures rapportant des interactions similaires (Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012; Liang et al. 2014). De plus, quelques études sur des tâches d'IRM fonctionnelle ont constaté une augmentation simultanée de la connectivité fonctionnelle dans le SN et CEN avec une diminution de la connectivité fonctionnelle dans le DMN (Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Bressler et Menon 2010; Menon et Uddin 2010; Palaniyappan et Liddle 2012). Ces auteurs ont, par conséquent, suggéré que le SN initierait le changement dynamique entre le CEN et le DMN. Cette modulation entre le DMN et le CEN est compatible avec la tendance de la connectivité fonctionnelle rapportée dans nos résultats (augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le CEN et diminution de la connectivité fonctionnelle dans le DMN lorsque la performance diminue). Cependant, des analyses supplémentaires sont nécessaires pour estimer si la diminution de la connectivité fonctionnelle dans le DMN est responsable de l'augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le CEN.

Conclusion

En définitive, nos résultats suggèrent que, chez les individus âgés sains, la connectivité fonctionnelle estimée au cours de l'état de repos et la performance d'une tâche de DIR évaluée sous IRM, sont corrélées : (i) positivement au sein du DMN et SN en raison d'une altération des processus mémoriels, attentionnels et émotionnels et (ii) négativement au sein du CEN droit et gauche reflétant un mécanisme de compensation pour permettre aux individus de maintenir leur performance sans les améliorer. Une interaction a été mise en évidence entre le CEN et le DMN suggérant une modulation dynamique entre ces deux réseaux.

Ce travail a donné lieu à la rédaction d'une publication « Working Memory Performance is related to Intrinsic Resting State Functional Connectivity changes in Community-dwelling Elderly Cohort » (consultable en Annexe B).

PARTIE 6

Discussion générale, conclusion et perspectives

1. Discussion et conclusion générale

1.1. Synthèse des principaux résultats

Il a été établi que des déficits mnésiques, en particulier concernant la mémoire de travail, sont responsables de la symptomatologie clinique de la maladie d'Alzheimer, et ce, même à des stades précoces de son évolution. En conséquence, les travaux de cette thèse visaient à améliorer la compréhension des mécanismes de la mémoire de travail pendant le vieillissement normal, avant l'apparition de déficits cliniques de la maladie.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une description du modèle de la mémoire de travail proposé par Baddeley. Ce modèle rapportait la mise en jeu de trois processus cognitifs complexes : (i) l'encodage en convertissant les informations en code phonologique grâce à l'initialisation de la boucle phonologique, (ii) la répétition articulatoire en rafraichissant la boucle phonologique et (iii) la récupération des informations pour réaliser des processus décisionnels. A partir de ce modèle et grâce aux avancées technologiques, les paradigmes d'imagerie fonctionnelle ont émergé pour permettre d'explorer les bases neurales sous-jacentes au système de la mémoire de travail.

Dans un second temps, en utilisant une tâche de reconnaissance d'item en élément différé (DIR), nous avons identifié les activations cérébrales spécifiques à chacun des processus de la mémoire de travail dans une large cohorte d'individus âgés. Ce travail avait pour but de valider notre protocole expérimental et méthodologique en comparant nos résultats avec ceux rapportés dans la littérature. Nous avons mis en évidence la participation du lobule occipital, pariétal, frontal et du putamen pendant la phase de stimulation, du lobule pariétal, frontal et des noyaux gris pendant la phase de rétention et du lobule occipital, pariétal, frontal, temporal et l'insula pendant la phase de réponse. Ces résultats sont concordants avec les études antérieures et nous ont permis de conforter la littérature actuelle par l'exploitation de données acquises sur un plus large échantillon d'individus.

De surcroît, nous avons examiné les activations en relation avec l'augmentation de la difficulté de la tâche pour chacune des phases dans le but d'explorer l'effort neuronal mis en jeu par les individus âgés sains. En observant l'activation qui augmente conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche, nos travaux suggèrent la participation de deux réseaux neuronaux distincts pendant les trois phases de la tâche : (i) le réseau du central exécutif composé du cortex préfrontal dorsomésial et dorsolatéral bilatéral, du cortex pariétal latéral

bilatéral et des noyaux gris et (ii) le réseau de saillance constitué des régions bilatérales du cortex préfrontal ventrolatéral, de l'insula et du gyrus cingulaire. De plus, les activations qui diminuent simultanément avec l'augmentation de la difficulté de la tâche ont été observées dans les régions du cortex préfrontal, du lobule pariétal et du gyrus cingulaire pendant la phase de stimulation et dans les régions limbiques et des ganglions de la base pendant la phase de rétention. Ces résultats suggèrent, pendant la phase de stimulation, l'implication du réseau du mode par défaut dont la fonction serait associée au social, à la mémoire épisodique et de travail et à de nombreuses formes d'introspection. Pendant la phase de rétention, l'atténuation de l'activation dans les régions limbiques et des ganglions de la base pourrait refléter une atténuation des processus émotionnels. En définitive, ces travaux suggèrent que les réseaux de saillance et du central exécutif interagiraient de manière complexe avec le réseau du mode par défaut et les régions limbiques et des ganglions de la base.

Par la suite, nous avons exploré les changements de l'activité cérébrale au cours de l'augmentation de la difficulté de la tâche de DIR pour chacune des phases en fonction de l'âge des individus. En composant deux groupes d'âge distinct mais de performance similaire, nous avons mis en évidence, pendant la phase de stimulation, que le groupe d'individus âgés jeunes (76<âge<79) présentaient une activation significativement plus importante dans le lobule pariétal gauche par rapport au groupe d'individus très âgés (84<âge<97). Aucunes régions n'ont été plus fortement activées par les individus très âgés par rapport aux individus âgés jeunes. Nos résultats pourraient renforcer l'hypothèse de la présence d'un décalage antéro-postérieur par l'observation d'une réduction de l'activation dans le lobule pariétal gauche lorsque l'âge augmente. De plus, aucunes différences significatives n'ont été observées entre les deux groupes au cours des phases de rétention et de réponse. Ces résultats, nous permettent d'émettre l'hypothèse que les mécanismes de maintenance, de récupération et décisionnels sont peu évolutifs au cours du vieillissement cognitif contrairement au mécanisme d'encodage.

Dans un dernier temps, nos travaux se sont intéressés, dans des conditions de repos, aux réorganisations de la connectivité fonctionnelle en fonction de la performance de la tâche de DIR. Nous avons mis en évidence des modifications de la connectivité fonctionnelle intrinsèque des réseaux du central exécutif, de saillance et du mode par défaut en fonction de la performance. Lorsque la performance diminuait, deux types de réorganisations ont été observés: (i) une réduction de la connectivité fonctionnelle dans les réseaux du mode par défaut et de saillance suggérant une altération des processus mémoriels et attentionnels et (ii) une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le réseau du central exécutif suggérant

l'implication d'un processus compensatoire. Nos travaux ont également montré une interaction entre le réseau du central exécutif et du mode par défaut évoquant la présence d'un changement dynamique entre les réseaux du central exécutif et du mode par défaut.

En conclusion, nos recherches mettent en relief la participation des réseaux du central exécutif, de saillance et du mode par défaut dans les différents processus de la mémoire de travail. Des recherches supplémentaires pourraient être réalisées chez les différents types de troubles cognitifs légers pour comprendre les relations entre les biomarqueurs du LCR et les réseaux neuronaux (saillance, central exécutif et mode par défaut) afin d'entreprendre un diagnostic plus précoce et plus adapté de la maladie d'Alzheimer.

1.2. Forces et limites

Contrairement à la littérature actuelle se focalisant sur l'exploration de petit échantillon de participants (n<40 sujets), nos travaux ont inclus un large effectif de personnes âgées (n=380). La cohorte CRESCENDO, issue de la cohorte des Trois Cités, est composée d'une population de volontaires âgés de 76 ans à 97 ans (moyenne d'âge de 82 ans), en bonne santé et suffisamment autonome pour se rendre au centre d'examen et réaliser une demi-journée de tests cognitifs (1h) et d'examen IRM (1h). Il s'agit donc d'un échantillon de personnes âgées très sélectif dont la population n'est pas représentative des personnes âgées françaises. La généralisation de nos résultats en population générale est donc à prendre avec précaution et il serait intéressant de réitérer les analyses réalisées dans cette thèse sur d'autres cohortes d'individus âgés afin de s'assurer de la bonne reproductibilité de nos résultats en population générale. La cohorte CRESCENDO est donc un échantillon homogène en termes de performances cognitives et représente un intérêt majeur dans l'exploration des réseaux neuronaux impliqués dans la mémoire de travail. Ainsi, nos résultats ont mis en évidence l'engagement des réseaux de saillance, du central exécutif, du mode par défaut et des régions limbiques et des ganglions de la base lorsque la difficulté de la tâche de DIR augmente. Une réorganisation antéro-postérieur a également été observée lorsque l'âge augmente. De plus, au cours de l'état de repos, des changements de la connectivité fonctionnelle en fonction de la performance de la tâche de DIR ont été rapportés dans ces trois réseaux (saillance, du central exécutif, du mode par défaut). En revanche, la bonne homogénéité de la cohorte CRESCENDO pourrait expliquer la faible évolution des effets liés à l'âge ainsi que l'absence de différences significatives obtenues entre les deux groupes âgés jeunes et très âgés, en particulier pendant les phases de rétention et réponse de la tâche de DIR (objectif 2, Partie 4).

Une seconde limite de ce travail de thèse est méthodologique. Face à la multiplicité des méthodes de traitement d'image, l'absence de consensus sur une analyse spécifique a complexifié notre travail. Une importante recherche bibliographique a été nécessaire afin de déterminer la méthode d'analyse la plus efficace pour répondre aux objectifs de cette thèse et d'adapter au mieux les méthodes existantes au regard du nombre important – et non conventionnel – de sujets. Dans nos travaux, la mise en évidence des régions dont l'activation évolue (augmentation et diminution) conjointement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche a été réalisée par une analyse en OrtCVA. Cette méthode, précédemment employée (Habeck et al. 2003; Habeck et al. 2005; Zarahn et al. 2006; Zarahn et al. 2007), a montré sa robustesse lors de l'obtention de patterns de covariance correspondant aux activations qui augmentent linéairement avec l'augmentation de la difficulté de la tâche. L'avantage de cette méthode réside dans la possibilité d'estimer un critère qualité sur les données afin de rapporter le nombre de sujets suivant la tendance linéaire. Dans le premier objectif de cette thèse (Partie 3), nous avons rapporté que 98% des sujets en phase de stimulation, 88% des sujets en phase de rétention et 70% des sujets en phase de réponse suivent la tendance linéaire. Habeck et al. (Habeck et al. 2005) avait estimé que les résultats étaient significatifs si au moins 50% des sujets suivaient la tendance linéaire, confirmant la cohérence de nos travaux. Toutefois, d'autres études ont rapporté l'utilisation de méthodes en GLM (Kirschen et al. 2005). Il s'agissait de générer au niveau individuel des contrastes orthogonaux correspondant à cette tendance linéaire pour ensuite réaliser des analyses de second niveau (groupe). Dans ce cadre, les auteurs ont identifié un pattern d'activation et non de covariance, mais aucun critère qualité sur les données ne peut être évalué. L'avantage majeur de la méthode en GLM est qu'elle permet l'analyse des effets des variables (âge, sexe, etc…) sur les activations qui augmentent/diminuent lorsque la difficulté de la tâche augmente. En conséquence dans notre deuxième objectif, nous avons été forcés d'utiliser le modèle GLM pour rendre compte de l'effet de l'âge sur ces activations. Cependant, l'approche en GLM reste limitante car elle ne permet pas de rendre compte des variabilités entre les sujets au cours de l'augmentation de la difficulté de la tâche, contrairement à la méthode en OrtCVA. De plus, un autre avantage de la méthode en OrtCVA réside dans son approche basée sur une décomposition du signal BOLD réalisée par une analyse en composantes principales (voir Partie 2, section 5.2). Ainsi, en sélectionnant uniquement les composantes d'intérêts du modèle, la diminution de l'activation dans le DMN conjointement avec la difficulté croissante de la tâche, a été mise en évidence pendant la phase de stimulation. Or, en utilisant une approche en GLM, la diminution de l'activation du DMN n'a pas été identifié pendant la phase de stimulation niveau de difficulté confondue (voir premier sous

objectif de cette thèse). En conséquence, il pourrait être intéressant de développer une nouvelle méthode qui combinerait l'estimation de la tendance linéaire pour chaque individu via une analyse en composantes principales et l'exploration des variables (âge, sexe, etc…) sur les activations qui augmentent/diminuent lorsque la difficulté de la tâche augmente tout en évaluant des critères qualités sur les données.

D'autre part, la question du meilleur modèle a adapté à nos données subsiste. Certains auteurs (Kirschen et al. 2005) ont suggéré qu'un modèle quadratique pourrait être plus approprié qu'un modèle linéaire, ce qui pourrait constituer une limite à nos travaux. D'autres auteurs ont préféré se restreindre à la comparaison entre deux niveaux de difficulté (Ansado et al. 2013), mais aucune tendance (linéaire, quadratique) entre plusieurs niveaux de difficulté ne peut être évaluée dans ce cadre.

Une autre limite à considérer est l'impossibilité d'exploration de l'intégralité des régions du cervelet en raison de la restriction du champ d'acquisition. Conformément au premier objectif de cette thèse, certains auteurs ont montré l'implication du cervelet dans la mémoire de travail (Desmond et al. 1997; S. H. A. Chen et Desmond 2005; Marvel et Desmond 2010) et dans l'augmentation des activations simultanément avec l'augmentation de la difficulté de la tâche (Habeck et al. 2005; Kirschen et al. 2005). De plus, en lien avec le dernier objectif de nos travaux, une association a été observée entre la connectivité fonctionnelle du cervelet au cours de l'état de repos et les performances de tests d'intelligence (Onoda et al. 2012). Les auteurs ont rapporté qu'une augmentation de l'interaction entre la connectivité fonctionnelle des réseaux de saillance et du cervelet était corrélée avec une meilleure performance.

En définitive, ce travail de thèse a reposé sur des compétences multiples regroupant épidémiologie, neuropsychologie, neuroimagerie, analyses statistiques et traitement d'image. Pour répondre à cette multidisciplinarité, un important temps de lecture, de formation (DU de statistique – CESAM, Centre d'Enseignement de la Statistique Appliquée à la Médecine et à la Biologie Médicale) et d'apprentissage des outils (SPM, OrtCVA, GLM, NetBrainWork) a été nécessaire. Un travail de terrain a également été réalisé incluant la constitution d'une base de données, l'organisation d'un suivi et l'implémentation d'une tâche sous IRM. Ce travail n'a certes pas encore été valorisé en termes de publication (deux publications soumises, en cours relecture) mais a abouti à l'acquisition d'un savoir-faire exportable dans d'autres études.

2. Perspectives

En utilisant deux séquences d'imagerie, la tâche de DIR et l'état de repos, nous avons mis en évidence l'implication simultanée des réseaux de saillance, du central exécutif et du mode par défaut dans la mémoire de travail au cours du vieillissement cérébral normal. Toutefois, il est également connu que les individus atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des déficits de la mémoire de travail et sont caractérisés par la positivité des biomarqueurs amyloïdes et Tau pathologiques. Ainsi, la perspective majeure à ce travail de thèse est de s'intéresser aux réorganisations des réseaux neuronaux de l'état de repos dans un contexte pathologique de maladie d'Alzheimer. Au vu de la littérature, les recherches se focaliseront sur l'identification des modifications de la connectivité fonctionnelle en fonction des biomarqueurs du LCR chez les individus SCI, MCI-MA, MCI non MA, MCI multidomaine et MA.

2.1. Objectifs et hypothèses

Une des pistes post doctorale serait de rejoindre le projet ICON (Imaging and CerebrOspiNal biomarkers) développé par Audrey Gabelle et Nicolas Menjot de Champfleur. Ce projet est en collaboration entre l'institut d'Imagerie Fonctionnelle et Humaine (I2FH) du service de neuroradiologie du CHRU de Montpellier, le service de neurologie du CHRU de Montpellier, l'équipe épidémiologie du vieillissement de l'INSERM U1198 ainsi que le Centre Mémoire de Ressources de Recherche (CMRR – Montpellier).

L'objectif du projet visera à comparer la connectivité fonctionnelle, principalement dans le DMN, CEN et SN, entre des groupes avec des taux normaux et anormaux des biomarqueurs de LCR. Ces comparaisons entre les groupes avec des taux normaux et anormaux des biomarqueurs de LCR pourront être examinés spécifiquement dans les différents stades de déficits cognitifs légers (SCI, MCI-MA, MCI non MA et MCI multi-domaine non MA) et dans l'ensemble de la cohorte (sans distinction de groupe).

En définitive, nous émettons l'hypothèse que les groupes avec des taux anormaux des biomarqueurs de LCR présenteront des altérations de l'activité neuronale de repos par rapport aux individus avec des taux normaux des biomarqueurs de LCR (voir *Figure 20*).

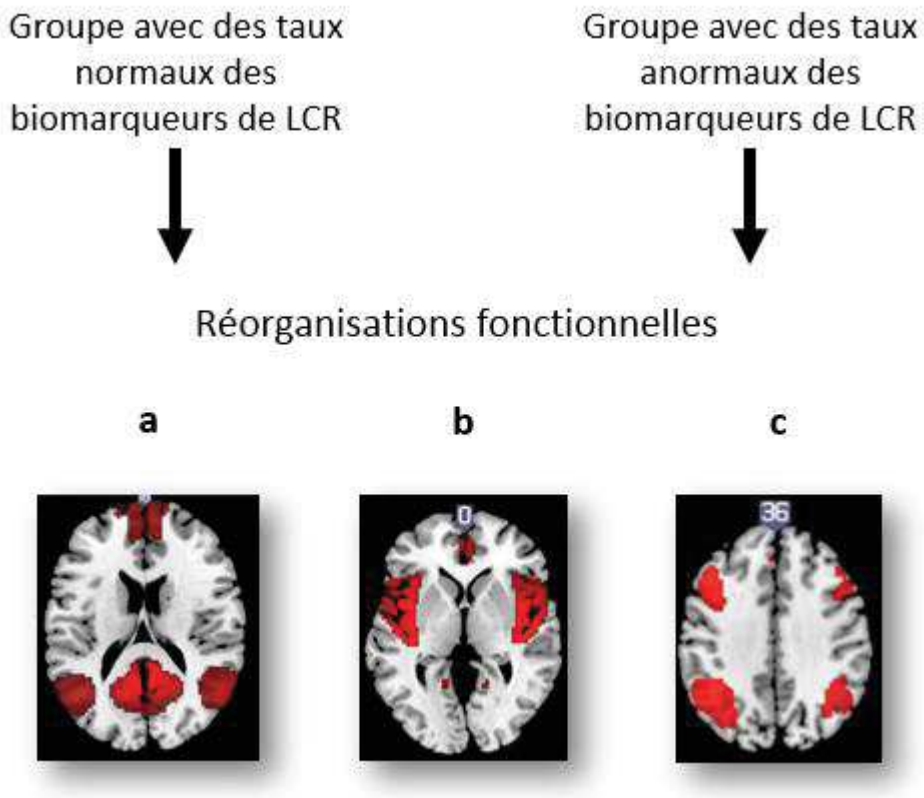

Figure 20 : Schéma de l'hypothèse de travail

Nous émettons l'hypothèse que les groupes avec des taux anormaux des biomarqueurs de LCR présenteront des altérations de la connectivité fonctionnelle dans le réseau (a) du mode par défaut, (b) de saillance et (c) du central exécutif pendant un état de repos par rapport aux individus avec des taux normaux des biomarqueurs de LCR.

2.2. Matériels et méthodes

Dans le cadre du projet ICON, 100 participants ont réalisé un bilan neuropsychologique et un examen d'imagerie (3T) incluant des séquences 3DT1 et EPI en état de repos. Un prélèvement de LCR est également réalisé pour tous les participants par ponction lombaire pour mesurer les taux d'Aβ, Tau totale et P-Tau. Deux sous-groupes seront discriminés comme normaux/anormaux, en fonction du taux des biomarqueurs de LCR. A partir des tests neuropsychologiques, les participants seront répartis en 5 groupes : âgés sains, SCI, MCI-MA, MCI non MA et MCI multi-domaine non MA.

Les données de l'IRMf de repos seront analysées en utilisant le logiciel NetBrainWork, comme décrit dans cette thèse. Une estimation d'un coefficient de corrélation intrinsèque du réseau d'intérêt (mode par défaut, central exécutif ou saillance) pourra être réalisée dans chacun des groupes.

2.3. Résultats attendus

Les observations émises dans la littérature se sont focalisés sur les réorganisations des réseaux du DMN, SN et CEN pendant l'état de repos chez des individus âgés sains, MCI ou MA. Ils ont rapporté ques les individus MCI et MA présentaient une diminution de la connectivité fonctionnelle dans le DMN (M. D. Greicius et al. 2004; Rombouts et al. 2005; Sorg et al. 2007; Wu et al. 2011) et dans le SN (Z. Liu et al. 2012) par rapport aux individus âgés sains. Inversement, ils ont rapporté une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le CEN (Goveas et al. 2013; Z. Liu et al. 2012) chez les individus MCI ou MA par rapport aux individus âgés sains. En revanche, aucune étude n'a exploré l'association entre la connectivité fonctionnelle des réseaux de repos et les biomarqueurs du LCR.

Au vu des observations émises dans la littérature, nous nous attendons à mettre en évidence chez le groupe avec des taux anormaux des biomarqueurs de LCR, par rapport au groupe avec des taux normaux de biomarqueurs de LCR, une diminution significative de la connectivité fonctionnelle dans les régions impliquées dans le DMN et SN ainsi qu'une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans le CEN (Z. Liu et al. 2012; M. D. Greicius et al. 2004; Wu et al. 2011; Goveas et al. 2013).

Ainsi, par l'exploration des modifications des réseaux neuronaux du mode par défaut, du central exécutif et de saillance en fonction des biomarqueurs du LCR chez les individus âgés sains et les différents types de MCI, ce travail pourrait fournir une amélioration des connaissances sur l'origine des déficits de la mémoire de travail dans le cadre d'un vieillissement pathologique. Un nouveau souffle pourrait également être apporté dans la recherche d'un diagnostic plus précoce de la maladie d'Alzheimer.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

AC Evans, DL Collins, et B Milner. 1993. « An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects ». *society for Neuroscience*, vol. 18 édition, sect. Abstract no. 179.4.

Adler, C M, K W Sax, S K Holland, V Schmithorst, L Rosenberg, et S M Strakowski. 2001. « Changes in Neuronal Activation with Increasing Attention Demand in Healthy Volunteers: An fMRI Study ». *Synapse (New York, N.Y.)* 42 (4): 266‑72. doi:10.1002/syn.1112.

Akbaraly, T. N., F. Portet, S. Fustinoni, J.-F. Dartigues, S. Artero, O. Rouaud, J. Touchon, K. Ritchie, et C. Berr. 2009. « Leisure Activities and the Risk of Dementia in the Elderly: Results from the Three-City Study. » *Neurology* 73 (11): 854‑61. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b7849b.

Albaret, Jean-Michel, et Eric Aubert. 2001. *Vieillissement et psychomotricité*. Groupe de Boeck.

Amft, Maren, Danilo Bzdok, Angela R Laird, Peter T Fox, Leonhard Schilbach, et Simon B Eickhoff. 2014. « Definition and Characterization of an Extended Social-Affective Default Network ». *Brain Structure & Function*, janvier. doi:10.1007/s00429-013-0698-0.

Amlien, Inge K., Anders M. Fjell, Kristine B. Walhovd, Per Selnes, Vidar Stenset, Ramune Grambaite, Atle Bjørnerud, et al. 2013. « Mild Cognitive Impairment: Cerebrospinal Fluid Tau Biomarker Pathologic Levels and Longitudinal Changes in White Matter Integrity ». *Radiology* 266 (1): 295‑303. doi:10.1148/radiol.12120319.

Andersson, J L, C Hutton, J Ashburner, R Turner, et K Friston. 2001. « Modeling geometric deformations in EPI time series ». *NeuroImage* 13 (5): 903‑19. doi:10.1006/nimg.2001.0746.

Andreasen, N., L. Minthon, P. Davidsson, E. Vanmechelen, H. Vanderstichele, B. Winblad, et K. Blennow. 2001. « Evaluation of CSF-Tau and CSF-Abeta42 as Diagnostic Markers for Alzheimer Disease in Clinical Practice ». *Archives of Neurology* 58 (3): 373‑79.

Andrés, P., et M. Van der Linden. 2000. « Age-Related Differences in Supervisory Attentional System Functions ». *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 55 (6): P373‑80.

Andrews-Hanna, Jessica R, Abraham Z Snyder, Justin L Vincent, Cindy Lustig, Denise Head, Marcus E Raichle, et Randy L Buckner. 2007. « Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging ». *Neuron* 56 (5): 924‑35. doi:10.1016/j.neuron.2007.10.038.

Ansado, Jennyfer, Sylvane Faure, et Yves Joanette. 2009. « The adaptative brain: the contribution of hemispheric coupling to the preservation of cognitive abilities with age and its uncoupling in Alzheimer's disease ». *Revue de neuropsychologie* 1 (2): 159‑69. doi:10.1684/nrp.2009.0021.

Ansado, Jennyfer, Oury Monchi, Nourane Ennabil, Johnathan Deslauriers, Thomas Jubault, Sylvane Faure, et Yves Joanette. 2013. « Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based

neurofunctional reorganization ». *Neuroscience research*, février. doi:10.1016/j.neures.2013.01.012.

Ansado, Jennyfer, Oury Monchi, Nourane Ennabil, Sylvane Faure, et Yves Joanette. 2012. « Load-Dependent Posterior-Anterior Shift in Aging in Complex Visual Selective Attention Situations ». *Brain Research* 1454 (mai): 14‑22. doi:10.1016/j.brainres.2012.02.061.

Ashburner, J, et K Friston. 1997. « Multimodal Image Coregistration and Partitioning—A Unified Framework ». *NeuroImage* 6 (3): 209‑17. doi:10.1006/nimg.1997.0290.

Ashburner, J, et K J Friston. 2003. *Spatial normalization using basis functions*. 2nd edition. n R.S.J. Frackowiak, K.J. Friston, C. Frith, R. Dolan, K.J. Friston, C.J. Price, S. Zeki, J. Ashburner, and W.D. Penny, editors,. Academic Press: Human Brain Function.

Ashburner, John. 2007. « A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm ». *NeuroImage* 38 (1): 95‑113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007.

Ashburner, John. 2012. « SPM: A History ». *NeuroImage* 62 (2): 791‑800. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.025.

Ashburner, John, et Karl J. Friston. 2005. « Unified segmentation ». *NeuroImage* 26 (3): 839‑51. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.018.

Asplund, Christopher L., J. Jay Todd, Andy P. Snyder, et René Marois. 2010. « A Central Role for the Lateral Prefrontal Cortex in Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention ». *Nature Neuroscience* 13 (4): 507‑12. doi:10.1038/nn.2509.

Auffray, C., C. Chever, et F. Ganier. 2014. « Effets de l'âge et de la capacité de mémoire de travail sur l'exécution d'instructions de complexité variable chez des adultes jeunes et âgés ». *Psychologie Française* 59 (2): 127‑35. doi:10.1016/j.psfr.2013.11.006.

Baddeley. 2000. « The Episodic Buffer: A New Component of Working Memory? ». *Trends in Cognitive Sciences* 4 (11): 417‑23.

Baddeley, A. D. 1966a. « Short-term memory for word sequences as a function of acoustic, semantic and formal similarity ». *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 18 (4): 362‑65. doi:10.1080/14640746608400055.

Baddeley, A. D. 1966b. « The influence of acoustic and semantic similarity on long-term memory for word sequences ». *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 18 (4): 302‑9. doi:10.1080/14640746608400047.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. 1974. « Working Memory ». *sychology of Learning and Motivation*, G. A. Bower édition.

Baddeley, Alan. 1988. « Working Memory, Oxford University Press, Oxford 1986. No. of Pages: 289. » *Applied Cognitive Psychology* 2 (2): 166‑68. doi:10.1002/acp.2350020209.

Baddeley, Alan. 2012. « Working Memory: Theories, Models, and Controversies ». *Annual Review of Psychology* 63: 1‑29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422.

Baddeley, Alan, Costanza Papagno, et Giuseppe Vallar. 1988. « When long-term learning depends on short-term storage ». *Journal of Memory and Language* 27 (5): 586‑95. doi:10.1016/0749-596X(88)90028-9.

Barnett, J H, C H Salmond, P B Jones, et B J Sahakian. 2006. « Cognitive reserve in neuropsychiatry ». *Psychological medicine* 36 (8): 1053‑64. doi:10.1017/S0033291706007501.

Bastin, Christine, Igor Yakushev, Mohamed Ali Bahri, Andreas Fellgiebel, Francis Eustache, Brigitte Landeau, Armin Scheurich, et al. 2012. « Cognitive Reserve Impacts on Inter-Individual Variability in Resting-State Cerebral Metabolism in Normal Aging ». *NeuroImage* 63 (2): 713‑22. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.06.074.

Beeri, Michal Schnaider, Hedok Lee, Hu Cheng, Daniel Wollman, Jeremy M Silverman, et Isak Prohovnik. 2011. « Memory Activation in Healthy Nonagenarians ». *Neurobiology of Aging* 32 (3): 515‑23. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2009.02.022.

Beerten, A, M Van der Linden, et A El Ahmadi. 1996. « Nature des differences liées à l'âge dans les tâches d'empan verbal. » IVèmes Journées d'Etude du Vieillissement Cognitif.

Beigneux, Katia, Thierry Plaie, et Michel Isingrini. 2007. « Aging Effect on Visual and Spatial Components of Working Memory ». *International Journal of Aging & Human Development* 65 (4): 301‑14.

Belleville, S., I. Peretz, et D. Malenfant. 1996. « Examination of the Working Memory Components in Normal Aging and in Dementia of the Alzheimer Type ». *Neuropsychologia* 34 (3): 195‑207.

Belleville, Sylvie, Nancie Rouleau, et Nicole Caza. 1998. « Effect of Normal Aging on the Manipulation of Information in Working Memory ». *Memory & Cognition* 26 (3): 572‑83. doi:10.3758/BF03201163.

Benedictus, Marije R., Jeroen D. C. Goos, Maja A. A. Binnewijzend, Majon Muller, Frederik Barkhof, Philip Scheltens, Niels D. Prins, et Wiesje M. van der Flier. 2013. « Specific risk factors for microbleeds and white matter hyperintensities in Alzheimer's disease ». *Neurobiology of Aging* 34 (11): 2488‑94. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.023.

Berger, Professor Dr Hans. 1929. « Über das Elektrenkephalogramm des Menschen ». *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87 (1): 527‑70. doi:10.1007/BF01797193.

Bherer, Louis, Sylvie Belleville, et Carol Hudon. 2004. « Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence frontotemporale ». *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement* 2 (3): 181‑89.

Bianciardi, Marta, Masaki Fukunaga, Peter van Gelderen, Silvina G. Horovitz, Jacco A. de Zwart, et Jeff H. Duyn. 2009. « Modulation of Spontaneous fMRI Activity in Human Visual Cortex by Behavioral State ». *NeuroImage* 45 (1): 160‑68. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.10.034.

Binder, J R, J A Frost, T A Hammeke, P S Bellgowan, S M Rao, et R W Cox. 1999. « Conceptual Processing during the Conscious Resting State. A Functional MRI Study ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 11 (1): 80‑95.

Biswal, Bharat B., Maarten Mennes, Xi-Nian Zuo, Suril Gohel, Clare Kelly, Steve M. Smith, Christian F. Beckmann, et al. 2010. « Toward discovery science of human brain function ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (10): 4734‑39. doi:10.1073/pnas.0911855107.

Biswal, B., F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, et J. S. Hyde. 1995. « Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI ». *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 34 (4): 537‑41.

Bluhm, Robyn L., C. Richard Clark, Alexander C. McFarlane, Kathryn A. Moores, Marnie E. Shaw, et Ruth A. Lanius. 2011. « Default Network Connectivity during a Working Memory Task ». *Human Brain Mapping* 32 (7): 1029‑35. doi:10.1002/hbm.21090.

Bordier, Cécile. 2009. « L'Analyse en Composantes Indépendantes Temporelle en Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle ». 41èmes Journées de Statistique, SFdS, Bordeaux.

Bressler, Steven L, et Vinod Menon. 2010. « Large-Scale Brain Networks in Cognition: Emerging Methods and Principles ». *Trends in Cognitive Sciences* 14 (6): 277‑90. doi:10.1016/j.tics.2010.04.004.

Brown, John. 1958. « Some tests of the decay theory of immediate memory ». *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 10 (1): 12‑21. doi:10.1080/17470215808416249.

Broyd, Samantha J, Charmaine Demanuele, Stefan Debener, Suzannah K Helps, Christopher J James, et Edmund J S Sonuga-Barke. 2009. « Default-Mode Brain Dysfunction in Mental Disorders: A Systematic Review ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 33 (3): 279‑96. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.09.002.

Buckner, Randy L, Jessica R Andrews-Hanna, et Daniel L Schacter. 2008. « The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124 (mars): 1‑38. doi:10.1196/annals.1440.011.

Bunge, Silvia A., Kevin N. Ochsner, John E. Desmond, Gary H. Glover, et John D. E. Gabrieli. 2001. « Prefrontal Regions Involved in Keeping Information in and out of Mind ». *Brain* 124 (10): 2074‑86. doi:10.1093/brain/124.10.2074.

Cabeza, R, C L Grady, L Nyberg, A R McIntosh, E Tulving, S Kapur, J M Jennings, S Houle, et F I Craik. 1997. « Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: a positron emission tomography study ». *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 17 (1): 391‑400.

Cabeza, R, et L Nyberg. 2000. « Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 12 (1): 1‑47.

Cabeza, Roberto, Nicole D Anderson, Jill K Locantore, et Anthony R McIntosh. 2002. « Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults ». *NeuroImage* 17 (3): 1394‑1402.

Cabeza, Roberto, Sander M. Daselaar, Florin Dolcos, Steven E. Prince, Matthew Budde, et Lars Nyberg. 2004. « Task-Independent and Task-Specific Age Effects on Brain Activity during Working Memory, Visual Attention and Episodic Retrieval ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 14 (4): 364‑75.

Cabeza, Roberto, Lars Nyberg, et Denise Park, éd. 978. *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*. OUP USA.

Cairo, Tara A, Peter F Liddle, Todd S Woodward, et Elton T C Ngan. 2004. « The Influence of Working Memory Load on Phase Specific Patterns of Cortical Activity ». *Brain Research. Cognitive Brain Research* 21 (3): 377‑87. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.06.014.

Calhoun, V D, T Adali, G D Pearlson, et J J Pekar. 2001. « Spatial and Temporal Independent Component Analysis of Functional MRI Data Containing a Pair of Task-Related Waveforms ». *Human Brain Mapping* 13 (1): 43‑53.

Calhoun, V, Golay, et GD Pearlson. 2000. « Improved fMRI slice timing correction: interpolation errors and wrap around effects ». *Proceedings*, janvier. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=4906373880570756123.

Carreiras, Manuel, et Cathy J. Price. 2008. « Brain Activation for Consonants and Vowels. » *Cerebral Cortex* 18 (7): 1727‑35. doi:10.1093/cercor/bhm202.

Chang, Catherine, Sonia Crottaz-Herbette, et Vinod Menon. 2007. « Temporal Dynamics of Basal Ganglia Response and Connectivity during Verbal Working Memory ». *NeuroImage* 34 (3): 1253‑69. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.056.

Chen, Ashley C., Desmond J. Oathes, Catie Chang, Travis Bradley, Zheng-Wei Zhou, Leanne M. Williams, Gary H. Glover, Karl Deisseroth, et Amit Etkin. 2013. « Causal Interactions between Fronto-Parietal Central Executive and Default-Mode Networks in Humans ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, novembre, 201311772. doi:10.1073/pnas.1311772110.

Chen, S H Annabel, et John E Desmond. 2005. « Temporal Dynamics of Cerebro-Cerebellar Network Recruitment during a Cognitive Task ». *Neuropsychologia* 43 (9): 1227‑37. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.015.

Chen, Ya-Fang, Huali Wang, Yong Chu, Yung-Chien Huang, et Min-Ying Su. 2006. « Regional Quantification of White Matter Hyperintensity in Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease ». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 22 (2): 177‑84. doi:10.1159/000094785.

Christoff, Kalina, Alan M. Gordon, Jonathan Smallwood, Rachelle Smith, et Jonathan W. Schooler. 2009. « Experience Sampling during fMRI Reveals Default Network and

Executive System Contributions to Mind Wandering ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, mai, pnas.0900234106. doi:10.1073/pnas.0900234106.

Clerx, Lies, Pieter Jelle Visser, Frans Verhey, et Pauline Aalten. 2012. « New MRI Markers for Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging and a Comparison with Medial Temporal Lobe Measurements ». *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 29 (2): 405‑29. doi:10.3233/JAD-2011-110797.

Collette, Fabienne, Fréderic Péters, Michaël Hogge, et Steve Majerus. 2007. « Mémoire de travail et vieillissement normal. » http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/13210.

Coltheart, Max. 2006. « What Has Functional Neuroimaging Told Us about the Mind (so Far)? ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 42 (3): 323‑31.

Conrad, R., et A. J. Hull. 1964. « Information, Acoustic Confusion and Memory Span ». *British Journal of Psychology* 55 (4): 429‑32. doi:10.1111/j.2044-8295.1964.tb00928.x.

Corbetta, Maurizio, et Gordon L. Shulman. 2002. « Control of Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention in the Brain ». *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (3): 201‑15. doi:10.1038/nrn755.

Cordes, D, V M Haughton, K Arfanakis, J D Carew, P A Turski, C H Moritz, M A Quigley, et M E Meyerand. 2001. « Frequencies Contributing to Functional Connectivity in the Cerebral Cortex in "Resting-State" Data ». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 22 (7): 1326‑33.

Corsi, Philip Michael. 1972. « Human memory and the medial temporal region of the brain ». http://digitool.library.mcgill.ca/R/?func=dbin-jump-full&object_id=93903&local_base=GEN01-MCG02.

Coynel, David, Guillaume Marrelec, Vincent Perlbarg, Mélanie Pélégrini-Issac, Pierre-François Van de Moortele, Kamil Ugurbil, Julien Doyon, Habib Benali, et Stéphane Lehéricy. 2010. « Dynamics of Motor-Related Functional Integration during Motor Sequence Learning ». *NeuroImage* 49 (1): 759‑66. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.08.048.

Critchley, Hugo D, Stefan Wiens, Pia Rotshtein, Arne Ohman, et Raymond J Dolan. 2004. « Neural Systems Supporting Interoceptive Awareness ». *Nature Neuroscience* 7 (2): 189‑95. doi:10.1038/nn1176.

Crottaz-Herbette, S, et V Menon. 2006. « Where and When the Anterior Cingulate Cortex Modulates Attentional Response: Combined fMRI and ERP Evidence ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 18 (5): 766‑80. doi:10.1162/jocn.2006.18.5.766.

Curtis, Clayton E., et Mark D'Esposito. 2003. « Persistent Activity in the Prefrontal Cortex during Working Memory ». *Trends in Cognitive Sciences* 7 (9): 415‑23.

Cusack, R, et N Papadakis. 2002. « New robust 3-D phase unwrapping algorithms: application to magnetic field mapping and undistorting echoplanar images ». *NeuroImage* 16 (3 Pt 1): 754‑64.

Dale, A. M., et E. Halgren. 2001. « Spatiotemporal Mapping of Brain Activity by Integration of Multiple Imaging Modalities ». *Current Opinion in Neurobiology* 11 (2): 202‑8.

Damoiseaux, J. S., S. A. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, et C. F. Beckmann. 2006. « Consistent resting-state networks across healthy subjects ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (37): 13848‑53. doi:10.1073/pnas.0601417103.

Daneman, Meredyth, et Patricia A. Carpenter. 1980. « Individual differences in working memory and reading ». *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 19 (4): 450‑66. doi:10.1016/S0022-5371(80)90312-6.

Davis, Simon W, Nancy A Dennis, Sander M Daselaar, Mathias S Fleck, et Roberto Cabeza. 2008. « Que PASA? The posterior-anterior shift in aging ». *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 18 (5): 1201‑9. doi:10.1093/cercor/bhm155.

De Luca, M, C F Beckmann, N De Stefano, P M Matthews, et S M Smith. 2006. « fMRI Resting State Networks Define Distinct Modes of Long-Distance Interactions in the Human Brain ». *NeuroImage* 29 (4): 1359‑67. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.035.

De Marco, G., C. Menuel, R. Guillevin, J.- N. Vallée, P. Lehmann, S. Fall, V. Quaglino, B. Bourdin, B. Devauchelle, et J. Chiras. 2008. « Intérêt clinique de l'IRMf et des méthodes d'exploration fonctionnelle de l'activité et de l'interactivité cérébrales : considérations physiques et neurophysiologiques ». *Journal of Neuroradiology* 35 (3): 131‑43. doi:10.1016/j.neurad.2007.12.002.

De Meyer G, Shapiro F, Vanderstichele H, et et al. 2010. « Diagnosis-independent alzheimer disease biomarker signature in cognitively normal elderly people. » *Archives of Neurology* 67 (8): 949‑56. doi:10.1001/archneurol.2010.179.

Dennis, Nancy A., Scott M. Hayes, Steven E. Prince, David J. Madden, Scott A. Huettel, et Roberto Cabeza. 2008. « Effects of Aging on the Neural Correlates of Successful Item and Source Memory Encoding ». *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition* 34 (4): 791‑808. doi:10.1037/0278-7393.34.4.791.

Desmond, J E, J D Gabrieli, A D Wagner, B L Ginier, et G H Glover. 1997. « Lobular Patterns of Cerebellar Activation in Verbal Working-Memory and Finger-Tapping Tasks as Revealed by Functional MRI ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (24): 9675‑85.

Di, Xin, et Bharat B. Biswal. 2013. « Modulatory Interactions of Resting-State Brain Functional Connectivity ». *PLoS ONE* 8 (8): e71163. doi:10.1371/journal.pone.0071163.

Di, Xin, et Bharat B. Biswal. 2014. « Modulatory Interactions between the Default Mode Network and Task Positive Networks in Resting-State ». *PeerJ* 2: e367. doi:10.7717/peerj.367.

Dong, Li, Yuan Shen, Xu Lei, Cheng Luo, Qing-wei Li, Wen-yuan Wu, De-zhong Yao, et Chun-bo Li. 2012. « The Heterogeneity of Aging Brain: Altered Functional Connectivity in Default Mode Network in Older Adults during Verbal Fluency Tests ». *Chinese Medical Journal* 125 (4): 604‑10.

Duchek, Janet M., David A. Balota, Jewell B. Thomas, Abraham Z. Snyder, Patrick Rich, Tammie L. Benzinger, Anne M. Fagan, David M. Holtzman, John C. Morris, et Beau M. Ances. 2013. « Relationship between Stroop performance and resting state functional connectivity in cognitively normal older adults ». *Neuropsychology* 27 (5): 516‑28. doi:10.1037/a0033402.

Ellmore, Timothy Michael, Fiona Rohlffs, et Faraz Khursheed. 2013. « fMRI of working memory impairment after recovery from subarachnoid hemorrhage ». *Neurotrauma* 4: 179. doi:10.3389/fneur.2013.00179.

Engle, Randall W., Andrew R. A. Conway, Stephen W. Tuholski, et Rebecca J. Shisler. 1995. « A Resource Account of Inhibition ». *Psychological Science* 6 (2): 122‑25. doi:10.1111/j.1467-9280.1995.tb00318.x.

Eustache, F., S. Faure, et H. Platel. 1996. « Neuropsychologie et imagerie cérébrale fonctionnelle ». *L'année psychologique* 96 (4): 641‑75. doi:10.3406/psy.1996.28924.

Evans, Alan C, Andrew L Janke, D Louis Collins, et Sylvain Baillet. 2012. « Brain Templates and Atlases ». *NeuroImage* 62 (2): 911‑22. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.024.

Fecteau, Jillian H., Andrew H. Bell, et Douglas P. Munoz. 2004. « Neural Correlates of the Automatic and Goal-Driven Biases in Orienting Spatial Attention ». *Journal of Neurophysiology* 92 (3): 1728‑37. doi:10.1152/jn.00184.2004.

Ferri, Cleusa P., Martin Prince, Carol Brayne, Henry Brodaty, Laura Fratiglioni, Mary Ganguli, Kathleen Hall, et al. 2005. « Global Prevalence of Dementia: A Delphi Consensus Study ». *Lancet* 366 (9503): 2112‑17. doi:10.1016/S0140-6736(05)67889-0.

Fjell, Anders M., Kristine B. Walhovd, Christine Fennema-Notestine, Linda K. McEvoy, Donald J. Hagler, Dominic Holland, James B. Brewer, Anders M. Dale, et Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2010. « CSF Biomarkers in Prediction of Cerebral and Clinical Change in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (6): 2088‑2101. doi:10.1523/JNEUROSCI.3785-09.2010.

Fox, Michael D., et Marcus E. Raichle. 2007. « Spontaneous Fluctuations in Brain Activity Observed with Functional Magnetic Resonance Imaging ». *Nature Reviews Neuroscience* 8 (9): 700‑711. doi:10.1038/nrn2201.

Fox, Michael D., Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, Maurizio Corbetta, David C. Van Essen, et Marcus E. Raichle. 2005. « The Human Brain Is Intrinsically Organized into Dynamic, Anticorrelated Functional Networks ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (27): 9673‑78. doi:10.1073/pnas.0504136102.

Fox, Michael D., Abraham Z. Snyder, Jeffrey M. Zacks, et Marcus E. Raichle. 2006. « Coherent Spontaneous Activity Accounts for Trial-to-Trial Variability in Human Evoked Brain Responses ». *Nature Neuroscience* 9 (1): 23‑25. doi:10.1038/nn1616.

Fransson, Peter. 2006. « How Default Is the Default Mode of Brain Function? Further Evidence from Intrinsic BOLD Signal Fluctuations ». *Neuropsychologia* 44 (14): 2836‑45. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.017.

Friston, Karl. J., J. Ashburner, C. D. Frith, J.-B. Poline, J. D. Heather, et R. S. J. Frackowiak. 1995. « Spatial Registration and Normalization of Images ». *Human Brain Mapping* 3 (3): 165‑89. doi:10.1002/hbm.460030303.

Friston, K. J., A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith, et R. S. J. Frackowiak. 1994. « Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach ». *Human Brain Mapping* 2 (4): 189‑210. doi:10.1002/hbm.460020402.

Friston, K J, S Williams, R Howard, R S Frackowiak, et R Turner. 1996. « Movement-related effects in fMRI time-series ». *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 35 (3): 346‑55.

Fuster, J. M. 1973. « Unit Activity in Prefrontal Cortex during Delayed-Response Performance: Neuronal Correlates of Transient Memory ». *Journal of Neurophysiology* 36 (1): 61‑78.

Gazzaniga, Michael S., Richard B. Ivry, Georges R. Mangun, Françoise Macar, et Jean-Marie Coquery. 2001. *Neurosciences cognitives - La Biologie de l'esprit*. Paris: De Boeck.

Gély-Nargeot, M.C, C Mure, C Guerin-Langlois, K Martin, et I Descours. 2000. « Effet du vieillissement cognitif sur les performances mnésiques. » *La presse medicale*, sect. 29(15).

Göbel, Silke M., et Matthew F. S. Rushworth. 2004. « Cognitive Neuroscience: Acting on Numbers ». *Current Biology: CB* 14 (13): R517‑19. doi:10.1016/j.cub.2004.06.042.

Goveas, Joseph S., Chunming Xie, Gang Chen, Wenjun Li, B. Douglas Ward, Malgorzata B. Franczak, Jennifer L. Jones, Piero G. Antuono, et Shi-Jiang Li. 2013. « Functional Network Endophenotypes Unravel the Effects of Apolipoprotein E Epsilon 4 in Middle-Aged Adults ». *PLoS ONE* 8 (2): e55902. doi:10.1371/journal.pone.0055902.

Grady, Cheryl L., Lori J. Bernstein, Sania Beig, et Amy L. Siegenthaler. 2002. « The Effects of Encoding Task on Age-Related Differences in the Functional Neuroanatomy of Face Memory ». *Psychology and Aging* 17 (1): 7‑23.

Grady, Cheryl L., Anthony R. McIntosh, et Fergus I. M. Craik. 2003. « Age-Related Differences in the Functional Connectivity of the Hippocampus during Memory Encoding ». *Hippocampus* 13 (5): 572‑86. doi:10.1002/hipo.10114.

Grady, Cheryl L., Anthony R. McIntosh, et Fergus I. M. Craik. 2005. « Task-Related Activity in Prefrontal Cortex and Its Relation to Recognition Memory Performance in Young and Old Adults ». *Neuropsychologia* 43 (10): 1466‑81. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.016.

Grady, C. L., J. M. Maisog, B. Horwitz, L. G. Ungerleider, M. J. Mentis, J. A. Salerno, P. Pietrini, E. Wagner, et J. V. Haxby. 1994. « Age-Related Changes in Cortical Blood

Flow Activation during Visual Processing of Faces and Location ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14 (3 Pt 2): 1450‑62.

Greicius, Michael. 2008. « Resting-State Functional Connectivity in Neuropsychiatric Disorders ». *Current Opinion in Neurology* 21 (4): 424‑30. doi:10.1097/WCO.0b013e328306f2c5.

Greicius, Michael D., Benjamin H. Flores, Vinod Menon, Gary H. Glover, Hugh B. Solvason, Heather Kenna, Allan L. Reiss, et Alan F. Schatzberg. 2007. « Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus ». *Biological Psychiatry* 62 (5): 429‑37. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.020.

Greicius, Michael D, Ben Krasnow, Allan L Reiss, et Vinod Menon. 2003. « Functional Connectivity in the Resting Brain: A Network Analysis of the Default Mode Hypothesis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (1): 253‑58. doi:10.1073/pnas.0135058100.

Greicius, Michael D, et Vinod Menon. 2004. « Default-Mode Activity during a Passive Sensory Task: Uncoupled from Deactivation but Impacting Activation ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 16 (9): 1484‑92. doi:10.1162/0898929042568532.

Greicius, Michael D, Gaurav Srivastava, Allan L Reiss, et Vinod Menon. 2004. « Default-Mode Network Activity Distinguishes Alzheimer's Disease from Healthy Aging: Evidence from Functional MRI ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (13): 4637‑42. doi:10.1073/pnas.0308627101.

Greicius, Michael D, Kaustubh Supekar, Vinod Menon, et Robert F Dougherty. 2009. « Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 19 (1): 72‑78. doi:10.1093/cercor/bhn059.

Griffiths, Silja Torvik, Hilde Gundersen, Emanuel Neto, Irene Elgen, Trond Markestad, Stein M. Aukland, et Kenneth Hugdahl. 2013. « fMRI: Blood Oxygen Level-Dependent Activation during a Working Memory-Selective Attention Task in Children Born Extremely Preterm ». *Pediatric Research* 74 (2): 196‑205. doi:10.1038/pr.2013.79.

Gusnard, D A, M E Raichle, et M E Raichle. 2001. « Searching for a Baseline: Functional Imaging and the Resting Human Brain ». *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (10): 685‑94. doi:10.1038/35094500.

Gutchess, Angela H, Robert C Welsh, Trey Hedden, Ashley Bangert, Meredith Minear, Linda L Liu, et Denise C Park. 2005. « Aging and the Neural Correlates of Successful Picture Encoding: Frontal Activations Compensate for Decreased Medial-Temporal Activity ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 17 (1): 84‑96. doi:10.1162/0898929052880048.

Gu, Xiaosi, Zhixian Gao, Xingchao Wang, Xun Liu, Robert T. Knight, Patrick R. Hof, et Jin Fan. 2012. « Anterior Insular Cortex Is Necessary for Empathetic Pain Perception ». *Brain: A Journal of Neurology* 135 (Pt 9): 2726‑35. doi:10.1093/brain/aws199.

Habeck, Christian, H John Hilton, Eric Zarahn, Joseph Flynn, James Moeller, et Yaakov Stern. 2003. « Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory ». *NeuroImage* 20 (3): 1723‑33.

Habeck, Christian, Brian C Rakitin, James Moeller, Nikolaos Scarmeas, Eric Zarahn, Truman Brown, et Yaakov Stern. 2005. « An event-related fMRI study of the neural networks underlying the encoding, maintenance, and retrieval phase in a delayed-match-to-sample task ». *Brain research. Cognitive brain research* 23 (2-3): 207‑20. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.10.010.

Hafkemeijer, Anne, Jeroen van der Grond, et Serge A.R.B. Rombouts. 2012. « Imaging the default mode network in aging and dementia ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1822 (3): 431‑41. doi:10.1016/j.bbadis.2011.07.008.

Hämäläinen, Anne, Susanna Tervo, Marta Grau-Olivares, Eini Niskanen, Corina Pennanen, Jari Huuskonen, Miia Kivipelto, et al. 2007. « Voxel-Based Morphometry to Detect Brain Atrophy in Progressive Mild Cognitive Impairment ». *NeuroImage* 37 (4): 1122‑31. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.06.016.

Hämäläinen, Matti, Riitta Hari, Risto J. Ilmoniemi, Jukka Knuutila, et Olli V. Lounasmaa. 1993. « Magnetoencephalography\char22{}theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain ». *Reviews of Modern Physics* 65 (2): 413‑97. doi:10.1103/RevModPhys.65.413.

Hampson, Michelle, Naomi R. Driesen, Pawel Skudlarski, John C. Gore, et R. Todd Constable. 2006. « Brain Connectivity Related to Working Memory Performance ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (51): 13338‑43. doi:10.1523/JNEUROSCI.3408-06.2006.

Hampson, Michelle, Ingrid R. Olson, Hoi-Chung Leung, Pawel Skudlarski, et John C. Gore. 2004. « Changes in Functional Connectivity of Human MT/V5 with Visual Motion Input ». *Neuroreport* 15 (8): 1315‑19.

Heeger, David J., et David Ress. 2002. « What Does fMRI Tell Us about Neuronal Activity? ». *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (2): 142‑51. doi:10.1038/nrn730.

Heine, Lizette, Andrea Soddu, Francisco Gomez, Audrey Vanhaudenhuyse, Luaba Tshibanda, Marie Thonnard, Vanessa Charland-Verville, Murielle Kirsch, Steven Laureys, et Athena Demertzi. 2012. « Resting State Networks and Consciousness ». *Frontiers in Psychology* 3 (août). doi:10.3389/fpsyg.2012.00295.

Holtzer, Roee, Brian C Rakitin, Jason Steffener, Joe Flynn, Arjun Kumar, et Yaakov Stern. 2009. « Age effects on load-dependent brain activations in working memory for novel material ». *Brain research* 1249 (janvier): 148‑61. doi:10.1016/j.brainres.2008.10.009.

Hubbard, Edward M., Manuela Piazza, Philippe Pinel, et Stanislas Dehaene. 2005. « Interactions between Number and Space in Parietal Cortex ». *Nature Reviews. Neuroscience* 6 (6): 435‑48. doi:10.1038/nrn1684.

Hutton, Chloe, Andreas Bork, Oliver Josephs, Ralf Deichmann, John Ashburner, et Robert Turner. 2002. « Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation ». *NeuroImage* 16 (1): 217‑40. doi:10.1006/nimg.2001.1054.

Ingvar, D.H. 1974. « Patterns of brain activity revealed by measurements of regional cerebral blood flow. » *Alfred Benzon Symposium VIII*.

Ingvar, D H. 1979. « “Hyperfrontal” Distribution of the Cerebral Grey Matter Flow in Resting Wakefulness; on the Functional Anatomy of the Conscious State ». *Acta Neurologica Scandinavica* 60 (1): 12‑25.

Ingvar, D H. 1985. « “Memory of the Future”: An Essay on the Temporal Organization of Conscious Awareness ». *Human Neurobiology* 4 (3): 127‑36.

Jaynes, E. T. 2003. *Probability Theory: The Logic of Science*. Cambridge, UK ; New York, NY: Cambridge University Press.

Jenkins, L., J. Myerson, J. A. Joerding, et S. Hale. 2000. « Converging Evidence That Visuospatial Cognition Is More Age-Sensitive than Verbal Cognition ». *Psychology and Aging* 15 (1): 157‑75.

Jenkinson, Mark. 2003. « Fast, automated, N-dimensional phase-unwrapping algorithm ». *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 49 (1): 193‑97. doi:10.1002/mrm.10354.

Jessen, Frank, Rebecca E. Amariglio, Martin van Boxtel, Monique Breteler, Mathieu Ceccaldi, Gaël Chételat, Bruno Dubois, et al. 2014. « A Conceptual Framework for Research on Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer’s Disease ». *Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association* 10 (6): 844‑52. doi:10.1016/j.jalz.2014.01.001.

Jezzard, P, et R S Balaban. 1995. « Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations ». *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1): 65‑73.

Johnson, Marcia K, Carol L Raye, Karen J Mitchell, Sharon R Touryan, Erich J Greene, et Susan Nolen-Hoeksema. 2006. « Dissociating Medial Frontal and Posterior Cingulate Activity during Self-Reflection ». *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 1 (1): 56‑64. doi:10.1093/scan/nsl004.

Johnston, Kevin, Helen M Levin, Michael J Koval, et Stefan Everling. 2007. « Top-down Control-Signal Dynamics in Anterior Cingulate and Prefrontal Cortex Neurons Following Task Switching ». *Neuron* 53 (3): 453‑62. doi:10.1016/j.neuron.2006.12.023.

Jones, Catherine L., Jamie Ward, et Hugo D. Critchley. 2010. « The Neuropsychological Impact of Insular Cortex Lesions ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81 (6): 611‑18. doi:10.1136/jnnp.2009.193672.

Jones, Richard N, Jennifer Manly, M Maria Glymour, Dorene M Rentz, Angela L Jefferson, et Yaakov Stern. 2011. « Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve ». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 17 (4): 593‑601. doi:10.1017/S1355617710001748.

J. Talairach et P. Tournoux. 1988. « Co-planaire Atlas stéréotaxique du cerveau humain: 3-Dimensional système de représentation proportionnelle - une approche à imagerie cérébrale ». *Thieme Medical Publishers*.

Kaiser, Elmar, Philipp A. Thomann, Marco Essig, et Johannes Schröder. 2011. « B-Amyloid (1-42) Levels in Cerebrospinal Fluid and Cerebral Atrophy in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease ». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 1 (1): 393‑401. doi:10.1159/000333082.

Kety, Seymour S., et Carl F. Schmidt. 1945. « The Determination of Cerebral Blood Flow in Man by the Use of Nitrous Oxide in Low Concentration ». *American Journal of Physiology -- Legacy Content* 143 (1): 53‑66.

Kirschen, Matthew P, S H Annabel Chen, Pamela Schraedley-Desmond, et John E Desmond. 2005. « Load- and Practice-Dependent Increases in Cerebro-Cerebellar Activation in Verbal Working Memory: An fMRI Study ». *NeuroImage* 24 (2): 462‑72. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.036.

Koch, W., S. Teipel, S. Mueller, K. Buerger, A. L. W. Bokde, H. Hampel, U. Coates, M. Reiser, et T. Meindl. 2010. « Effects of Aging on Default Mode Network Activity in Resting State fMRI: Does the Method of Analysis Matter? ». *NeuroImage* 51 (1): 280‑87. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.008.

Koechlin, Etienne, et Christopher Summerfield. 2007. « An Information Theoretical Approach to Prefrontal Executive Function ». *Trends in Cognitive Sciences* 11 (6): 229‑35. doi:10.1016/j.tics.2007.04.005.

Lafaye de Micheaux, Pierre. 2007. « Méthodes statistiques multivariées en IRMf ». Grenoble institut des neurosciences (GIN).

Lajaunias, Samareh. 2011. « Les biomarqueurs ouvrent de nouvelles perspectives de diagnostic. » *Agefi Magazine*, Biotechs édition, sect. 20.

Landré, Lionel. 2010. Etude des corrélats cérébraux de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail chez les patientes souffrant d'un trouble de stress post-traumatique consécutif à des abus sexuels. Tours. http://www.theses.fr/2010TOUR2010.

LeDoux, J E. 1993. « Emotional Memory Systems in the Brain ». *Behavioural Brain Research* 58 (1-2): 69‑79.

Liang, Peipeng, Zhihao Li, Gopikrishna Deshpande, Zhiqun Wang, Xiaoping Hu, et Kuncheng Li. 2014. « Altered Causal Connectivity of Resting State Brain Networks in Amnesic MCI ». *PLoS ONE* 9 (3): e88476. doi:10.1371/journal.pone.0088476.

Liao, Wei, Huafu Chen, Yuan Feng, Dante Mantini, Claudio Gentili, Zhengyong Pan, Jurong Ding, et al. 2010. « Selective aberrant functional connectivity of resting state networks

in social anxiety disorder ». *NeuroImage* 52 (4): 1549‑58. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.010.

Linden, David E. J., Robert A. Bittner, Lars Muckli, James A. Waltz, Nikolaus Kriegeskorte, Rainer Goebel, Wolf Singer, et Matthias H. J. Munk. 2003. « Cortical Capacity Constraints for Visual Working Memory: Dissociation of fMRI Load Effects in a Fronto-Parietal Network ». *NeuroImage* 20 (3): 1518‑30.

Lin, P, N De Pisapia, et J Jovicich. 2011. « Intrinsic Resting State Functional Connectivity of Default Mode Network Predicts Attention Task Performance ». ismrm, mai 19.

Liu, Yuanyuan, Zeng-Lin Cai, Shouru Xue, Xinyu Zhou, et Fangping Wu. 2013. « Proxies of Cognitive Reserve and Their Effects on Neuropsychological Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment ». *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 20 (4): 548‑53. doi:10.1016/j.jocn.2012.04.020.

Liu, Zhenyu, Yumei Zhang, Lijun Bai, Hao Yan, Ruwei Dai, Chongguang Zhong, Hu Wang, et al. 2012. « Investigation of the Effective Connectivity of Resting State Networks in Alzheimer's Disease: A Functional MRI Study Combining Independent Components Analysis and Multivariate Granger Causality Analysis ». *NMR in Biomedicine* 25 (12): 1311‑20. doi:10.1002/nbm.2803.

Li, Wanqing, Xiaoqin Mai, et Chao Liu. 2014. « The Default Mode Network and Social Understanding of Others: What Do Brain Connectivity Studies Tell Us ». *Frontiers in Human Neuroscience* 8: 74. doi:10.3389/fnhum.2014.00074.

Li, X., T.-Q. Li, N. Andreasen, M. K. Wiberg, E. Westman, et L.-O. Wahlund. 2014. « The Association between Biomarkers in Cerebrospinal Fluid and Structural Changes in the Brain in Patients with Alzheimer's Disease ». *Journal of Internal Medicine* 275 (4): 418‑27. doi:10.1111/joim.12164.

Logie, Robert H. 1995. *Visuo-Spatial Working Memory*. Lawrence Erlbaum Associates.

Logothetis, N K, J Pauls, M Augath, T Trinath, et A Oeltermann. 2001. « Neurophysiological Investigation of the Basis of the fMRI Signal ». *Nature* 412 (6843): 150‑57. doi:10.1038/35084005.

Lo, Raymond Y., et William J. Jagust. 2012. « Vascular burden and Alzheimer disease pathologic progression ». *Neurology* 79 (13): 1349‑55. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c1b9d.

Louapre, Céline, Vincent Perlbarg, Daniel García-Lorenzo, Marika Urbanski, Habib Benali, Rana Assouad, Damien Galanaud, et al. 2014. « Brain Networks Disconnection in Early Multiple Sclerosis Cognitive Deficits: An Anatomofunctional Study ». *Human Brain Mapping* 35 (9): 4706‑17. doi:10.1002/hbm.22505.

Lund, Torben E, Minna D Nørgaard, Egill Rostrup, James B Rowe, et Olaf B Paulson. 2005. « Motion or activity: their role in intra- and inter-subject variation in fMRI ». *NeuroImage* 26 (3): 960‑64. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.021.

Madden, David J., Julia Spaniol, Wythe L. Whiting, Barbara Bucur, James M. Provenzale, Roberto Cabeza, Leonard E. White, et Scott A. Huettel. 2007. « Adult Age Differences in the Functional Neuroanatomy of Visual Attention: A Combined fMRI and DTI Study ». *Neurobiology of Aging* 28 (3): 459‑76. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.005.

Madden, D. J., S. L. Connelly, et T. W. Pierce. 1994. « Adult Age Differences in Shifting Focused Attention ». *Psychology and Aging* 9 (4): 528‑38.

Maddock, Richard J, Amy S Garrett, et Michael H Buonocore. 2003. « Posterior Cingulate Cortex Activation by Emotional Words: fMRI Evidence from a Valence Decision Task ». *Human Brain Mapping* 18 (1): 30‑41. doi:10.1002/hbm.10075.

Manoach, Dara S, Douglas N Greve, Kristen A Lindgren, et Anders M Dale. 2003. « Identifying Regional Activity Associated with Temporally Separated Components of Working Memory Using Event-Related Functional MRI ». *NeuroImage* 20 (3): 1670‑84.

Marcotte, Karine, Vincent Perlbarg, Guillaume Marrelec, Habib Benali, et Ana Inés Ansaldo. 2013. « Default-Mode Network Functional Connectivity in Aphasia: Therapy-Induced Neuroplasticity ». *Brain and Language* 124 (1): 45‑55. doi:10.1016/j.bandl.2012.11.004.

Marrelec, Guillaume, Pierre Bellec, Alexandre Krainik, Hugues Duffau, Mélanie Pélégrini-Issac, Stéphane Lehéricy, Habib Benali, et Julien Doyon. 2008. « Regions, Systems, and the Brain: Hierarchical Measures of Functional Integration in fMRI ». *Medical Image Analysis* 12 (4): 484‑96. doi:10.1016/j.media.2008.02.002.

Marrelec, Guillaume, Alexandre Krainik, Hugues Duffau, Mélanie Pélégrini-Issac, Stéphane Lehéricy, Julien Doyon, et Habib Benali. 2006. « Partial Correlation for Functional Brain Interactivity Investigation in Functional MRI ». *NeuroImage* 32 (1): 228‑37. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.057.

Marsolais, Yannick, Vincent Perlbarg, Habib Benali, et Yves Joanette. 2014. « Age-related changes in functional network connectivity associated with high levels of verbal fluency performance ». *Cortex* 58 (septembre): 123‑38. doi:10.1016/j.cortex.2014.05.007.

Marvel, Cherie L, et John E Desmond. 2010. « The Contributions of Cerebro-Cerebellar Circuitry to Executive Verbal Working Memory ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 46 (7): 880‑95. doi:10.1016/j.cortex.2009.08.017.

Mayberg, H S, M Liotti, S K Brannan, S McGinnis, R K Mahurin, P A Jerabek, J A Silva, et al. 1999. « Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging PET Findings in Depression and Normal Sadness ». *The American Journal of Psychiatry* 156 (5): 675‑82.

Mazoyer, Bernard. 2002. « L'imagerie cérébrale : IRM et TEP ». *Pour la science*, décembre, sect. 302.

Mazoyer, B, L Zago, E Mellet, S Bricogne, O Etard, O Houdé, F Crivello, M Joliot, L Petit, et N Tzourio-Mazoyer. 2001. « Cortical Networks for Working Memory and Executive

Functions Sustain the Conscious Resting State in Man ». *Brain Research Bulletin* 54 (3): 287‑98.

Mazziotta, J C, A W Toga, A Evans, P Fox, et J Lancaster. 1995. « A Probabilistic Atlas of the Human Brain: Theory and Rationale for Its Development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM) ». *NeuroImage* 2 (2): 89‑101.

McCarthy, Paul, Lubica Benuskova, et Elizabeth A. Franz. 2014. « The age-related posterior-anterior shift as revealed by voxelwise analysis of functional brain networks ». *Frontiers in Aging Neuroscience* 6 (novembre). doi:10.3389/fnagi.2014.00301.

McEvoy, Linda K., Christine Fennema-Notestine, J. Cooper Roddey, Donald J. Hagler, Dominic Holland, David S. Karow, Christopher J. Pung, James B. Brewer, Anders M. Dale, et Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. 2009. « Alzheimer Disease: Quantitative Structural Neuroimaging for Detection and Prediction of Clinical and Structural Changes in Mild Cognitive Impairment ». *Radiology* 251 (1): 195‑205. doi:10.1148/radiol.2511080924.

McKhann, G., D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, et E. M. Stadlan. 1984. « Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the Auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. » *Neurology* 34 (7): 939‑44.

Menon, Vinod, et Lucina Q. Uddin. 2010. « Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function ». *Brain structure & function* 214 (5-6): 655‑67. doi:10.1007/s00429-010-0262-0.

Miller, E. K., et J. D. Cohen. 2001. « An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function ». *Annual Review of Neuroscience* 24: 167‑202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167.

Mitchell, K J, M K Johnson, C L Raye, et M D'Esposito. 2000. « fMRI Evidence of Age-Related Hippocampal Dysfunction in Feature Binding in Working Memory ». *Brain Research. Cognitive Brain Research* 10 (1-2): 197‑206.

Morris, Neil, et Dylan M. Jones. 1990. « Memory Updating in Working Memory: The Role of the Central Executive ». *British Journal of Psychology* 81 (2): 111‑21. doi:10.1111/j.2044-8295.1990.tb02349.x.

Müller, N G, et R T Knight. 2006. « The Functional Neuroanatomy of Working Memory: Contributions of Human Brain Lesion Studies ». *Neuroscience* 139 (1): 51‑58. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.09.018.

Murray, Alison D, Roger T Staff, Christopher J McNeil, Sima Salarirad, Trevor S Ahearn, Nazahah Mustafa, et Lawrence J Whalley. 2011. « The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases ». *Brain: a journal of neurology* 134 (Pt 12): 3687‑96. doi:10.1093/brain/awr259.

Myerson, J., S. Hale, S. H. Rhee, et L. Jenkins. 1999. « Selective Interference with Verbal and Spatial Working Memory in Young and Older Adults ». *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 54 (3): P161‑64.

Nee, Derek Evan, Joshua W. Brown, Mary K. Askren, Marc G. Berman, Emre Demiralp, Adam Krawitz, et John Jonides. 2013. « A Meta-Analysis of Executive Components of Working Memory ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 23 (2): 264‑82. doi:10.1093/cercor/bhs007.

Nystrom, L E, T S Braver, F W Sabb, M R Delgado, D C Noll, et J D Cohen. 2000. « Working Memory for Letters, Shapes, and Locations: fMRI Evidence against Stimulus-Based Regional Organization in Human Prefrontal Cortex ». *NeuroImage* 11 (5 Pt 1): 424‑46. doi:10.1006/nimg.2000.0572.

Oldfield, R. C. 1971. « The Assessment and Analysis of Handedness: The Edinburgh Inventory ». *Neuropsychologia* 9 (1): 97‑113.

Onoda, Keiichi, Masaki Ishihara, et Shuhei Yamaguchi. 2012. « Decreased Functional Connectivity by Aging Is Associated with Cognitive Decline ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 24 (11): 2186‑98. doi:10.1162/jocn_a_00269.

Orliac, François, Mickael Naveau, Marc Joliot, Nicolas Delcroix, Annick Razafimandimby, Perrine Brazo, Sonia Dollfus, et Pascal Delamillieure. 2013. « Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 148 (1–3): 74‑80. doi:10.1016/j.schres.2013.05.007.

Owen, Adrian M., Kathryn M. McMillan, Angela R. Laird, et Ed Bullmore. 2005. « N-Back Working Memory Paradigm: A Meta-Analysis of Normative Functional Neuroimaging Studies ». *Human Brain Mapping* 25 (1): 46‑59. doi:10.1002/hbm.20131.

Palaniyappan, Lena, et Peter F Liddle. 2012. « Does the Salience Network Play a Cardinal Role in Psychosis? An Emerging Hypothesis of Insular Dysfunction ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 37 (1): 17‑27. doi:10.1503/jpn.100176.

Park, Denise C., Gary Lautenschlager, Trey Hedden, Natalie S. Davidson, Anderson D. Smith, et Pamela K. Smith. 2002. « Models of Visuospatial and Verbal Memory across the Adult Life Span ». *Psychology and Aging* 17 (2): 299‑320.

Park, Denise C., et Patricia Reuter-Lorenz. 2009. « The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding ». *Annual Review of Psychology* 60: 173‑96. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.

Paulmann, Silke, Marc D Pell, et Sonja A Kotz. 2008. « Functional Contributions of the Basal Ganglia to Emotional Prosody: Evidence from ERPs ». *Brain Research* 1217 (juin): 171‑78. doi:10.1016/j.brainres.2008.04.032.

Pell, Marc D. 2006. « Cerebral Mechanisms for Understanding Emotional Prosody in Speech ». *Brain and Language* 96 (2): 221‑34. doi:10.1016/j.bandl.2005.04.007.

Penny, William D., Karl J. Friston, John T. Ashburner, Stefan J. Kiebel, et Thomas E. Nichols. 2011. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press.

Perlbarg, Vincent, Pierre Bellec, Jean-Luc Anton, Mélanie Pélégrini-Issac, Julien Doyon, et Habib Benali. 2007. « CORSICA: correction of structured noise in fMRI by automatic

identification of ICA components ». *Magnetic resonance imaging* 25 (1): 35‑46. doi:10.1016/j.mri.2006.09.042.

Perlbarg, V., G. Marrelec, J. Doyon, M. Pelegrini-Issac, S. Lehericy, et H. Benali. May. « NEDICA: Detection of group functional networks in FMRI using spatial independent component analysis ». In *5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008*, 1247‑50. doi:10.1109/ISBI.2008.4541229.

Petersen, Ronald C., Glenn E. Smith, Stephen C. Waring, Robert J. Ivnik, Emre Kokmen, et Eric G. Tangelos. 1997. « Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment ». *International Psychogeriatrics* 9 (Supplement S1): 65‑69. doi:10.1017/S1041610297004717.

Peterson, L. R., et M. J. Peterson. 1959. « Short-Term Retention of Individual Verbal Items ». *Journal of Experimental Psychology* 58 (septembre): 193‑98.

Phillips, W A, et D F Christie. 1977. « Interference with Visualization ». *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 29 (4): 637‑50. doi:10.1080/14640747708400638.

Pochon, J. B., R. Levy, P. Fossati, S. Lehericy, J. B. Poline, B. Pillon, D. Le Bihan, et B. Dubois. 2002. « The Neural System That Bridges Reward and Cognition in Humans: An fMRI Study ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (8): 5669‑74. doi:10.1073/pnas.082111099.

Portas, C M, G Rees, A M Howseman, O Josephs, R Turner, et C D Frith. 1998. « A Specific Role for the Thalamus in Mediating the Interaction of Attention and Arousal in Humans ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (21): 8979‑89.

Raichle, Marcus E., Ann Mary MacLeod, Abraham Z. Snyder, William J. Powers, Debra A. Gusnard, et Gordon L. Shulman. 2001. « A Default Mode of Brain Function ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (2): 676‑82. doi:10.1073/pnas.98.2.676.

Reuter-Lorenz, Patricia A., et Katherine A. Cappell. 2008. « Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis ». *Current Directions in Psychological Science* 17 (3): 177‑82. doi:10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x.

Roebroeck, Alard, Elia Formisano, et Rainer Goebel. 2005. « Mapping Directed Influence over the Brain Using Granger Causality and fMRI ». *NeuroImage* 25 (1): 230‑42. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.11.017.

Román, G. C., T. K. Tatemichi, T. Erkinjuntti, J. L. Cummings, J. C. Masdeu, J. H. Garcia, L. Amaducci, J. M. Orgogozo, A. Brun, et A. Hofman. 1993. « Vascular Dementia: Diagnostic Criteria for Research Studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. » *Neurology* 43 (2): 250‑60.

Rombouts, Serge A R B, Frederik Barkhof, Rutger Goekoop, Cornelis J Stam, et Philip Scheltens. 2005. « Altered Resting State Networks in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease: An fMRI Study ». *Human Brain Mapping* 26 (4): 231‑39. doi:10.1002/hbm.20160.

Rottschy, C., S. Caspers, C. Roski, K. Reetz, I. Dogan, J. B. Schulz, K. Zilles, A. R. Laird, P. T. Fox, et S. B. Eickhoff. 2013. « Differentiated Parietal Connectivity of Frontal Regions for "what" and "where" Memory ». *Brain Structure and Function* 218 (6): 1551‑67. doi:10.1007/s00429-012-0476-4.

Rypma, Bart, Jeffrey S. Berger, et Mark D'Esposito. 2002. « The Influence of Working-Memory Demand and Subject Performance on Prefrontal Cortical Activity ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 14 (5): 721‑31. doi:10.1162/08989290260138627.

Rypma, B., et M. D'Esposito. 1999. « The Roles of Prefrontal Brain Regions in Components of Working Memory: Effects of Memory Load and Individual Differences ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (11): 6558‑63.

Rytty, Riikka, Juha Nikkinen, Liisa Paavola, Ahmed Abou Elseoud, Virpi Moilanen, Annina Visuri, Osmo Tervonen, et al. 2013. « GroupICA dual regression analysis of resting state networks in a behavioral variant of frontotemporal dementia ». *Frontiers in Human Neuroscience* 7: 461. doi:10.3389/fnhum.2013.00461.

Sala-Llonch, Roser, Eider M. Arenaza-Urquijo, Cinta Valls-Pedret, Dídac Vidal-Piñeiro, Nuria Bargalló, Carme Junque, et David Bartrés-Faz. 2012. « Dynamic functional reorganizations and relationship with working memory performance in healthy aging ». *Frontiers in Human Neuroscience* 6: 152. doi:10.3389/fnhum.2012.00152.

Salthouse, Timothy A. 1994. « The aging of working memory ». *Neuropsychology* 8 (4): 535‑43. doi:10.1037/0894-4105.8.4.535.

Sambataro, Fabio, Vishnu P Murty, Joseph H Callicott, Hao-Yang Tan, Saumitra Das, Daniel R Weinberger, et Venkata S Mattay. 2010. « Age-Related Alterations in Default Mode Network: Impact on Working Memory Performance ». *Neurobiology of Aging* 31 (5): 839‑52. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022.

Sauseng, Paul, Wolfgang Klimesch, Manuel Schabus, et Michael Doppelmayr. 2005. « Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory ». *International Journal of Psychophysiology*, EEG Coherence, 57 (2): 97‑103. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.03.018.

Scarmeas, Nikolaos, et Yaakov Stern. 2003. « Cognitive reserve and lifestyle ». *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 25 (5): 625‑33. doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576.

Seeley, William W., Vinod Menon, Alan F. Schatzberg, Jennifer Keller, Gary H. Glover, Heather Kenna, Allan L. Reiss, et Michael D. Greicius. 2007. « Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control ». *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (9): 2349‑56. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.

Sestieri, Carlo, Maurizio Corbetta, Gian Luca Romani, et Gordon L. Shulman. 2011. « Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the Default Mode Network: functional and topographic analyses ». *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (12): 4407‑20. doi:10.1523/JNEUROSCI.3335-10.2011.

Sexton, Claire E., Ukwuori G. Kalu, Nicola Filippini, Clare E. Mackay, et Klaus P. Ebmeier. 2011. « A Meta-Analysis of Diffusion Tensor Imaging in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease ». *Neurobiology of Aging* 32 (12): 2322.e5‑18. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.019.

Sheehy, Np. 1984. « Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 47 (6): 654.

Shulman, G L, M Corbetta, J A Fiez, R L Buckner, F M Miezin, M E Raichle, et S E Petersen. 1997. « Searching for Activations That Generalize over Tasks ». *Human Brain Mapping* 5 (4): 317‑22. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:4<317::AID-HBM19>3.0.CO;2-A.

Shulman, G. L., J. A. Fiez, M. Corbetta, R. L. Buckner, F. M. Miezin, M. E. Raichle, et S. E. Petersen. 1997. « Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 9 (5): 648‑63. doi:10.1162/jocn.1997.9.5.648.

Silva, Fernando Lopes da, et Ernst Niedermeyer. 2012. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Édité par Fernando Lopes da Silva MD PhD. Fifth edition. Lippincott Williams & Wilkins.

Simpson, Joseph R., Wayne C. Drevets, Abraham Z. Snyder, Debra A. Gusnard, et Marcus E. Raichle. 2001. « Emotion-Induced Changes in Human Medial Prefrontal Cortex: II. During Anticipatory Anxiety ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (2): 688‑93. doi:10.1073/pnas.98.2.688.

Simpson, Joseph R., Abraham Z. Snyder, Debra A. Gusnard, et Marcus E. Raichle. 2001. « Emotion-Induced Changes in Human Medial Prefrontal Cortex: I. During Cognitive Task Performance ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (2): 683‑87. doi:10.1073/pnas.98.2.683.

Sladky, Ronald, Karl J Friston, Jasmin Tröstl, Ross Cunnington, Ewald Moser, et Christian Windischberger. 2011. « Slice-timing effects and their correction in functional MRI ». *NeuroImage* 58 (2): 588‑94. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.078.

Smith, E. E., et J. Jonides. 1999. « Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes ». *Science (New York, N.Y.)* 283 (5408): 1657‑61.

Smith, E. E., J. Jonides, C. Marshuetz, et R. A. Koeppe. 1998. « Components of Verbal Working Memory: Evidence from Neuroimaging ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (3): 876‑82.

Smith, Eric E., Svetlana Egorova, Deborah Blacker, Ronald J. Killiany, Alona Muzikansky, Bradford C. Dickerson, Rudolph E. Tanzi, Marilyn S. Albert, Steven M. Greenberg, et Charles R. G. Guttmann. 2008. « Magnetic Resonance Imaging White Matter Hyperintensities and Brain Volume in the Prediction of Mild Cognitive Impairment and Dementia ». *Archives of Neurology* 65 (1): 94‑100. doi:10.1001/archneurol.2007.23.

Smith, Stephen M., Peter T. Fox, Karla L. Miller, David C. Glahn, P. Mickle Fox, Clare E. Mackay, Nicola Filippini, et al. 2014. « Correspondence of the Brain's Functional Architecture during Activation and Rest ». Consulté le juillet 11. http://www.pnas.org.

Sokoloff, L, R Mangold, R L WEchsler, C Kenney, et S S Kety. 1955. « The Effect of Mental Arithmetic on Cerebral Circulation and Metabolism ». *The Journal of Clinical Investigation* 34 (7, Part 1): 1101‑8. doi:10.1172/JCI103159.

Sorg, Christian, Valentin Riedl, Mark Mühlau, Vince D Calhoun, Tom Eichele, Leonhard Läer, Alexander Drzezga, et al. 2007. « Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (47): 18760‑65. doi:10.1073/pnas.0708803104.

Sridharan, Devarajan, Daniel J. Levitin, et Vinod Menon. 2008. « A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (34): 12569‑74. doi:10.1073/pnas.0800005105.

Sternberg, S. 1966. « High-Speed Scanning in Human Memory ». *Science (New York, N.Y.)* 153 (3736): 652‑54.

Stern, Yaakov. 2009. « Cognitive reserve ». *Neuropsychologia* 47 (10): 2015‑28. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.

St. Jacques, Peggy L., Florin Dolcos, et Roberto Cabeza. 2009. « Effects of Aging on Functional Connectivity of the Amygdala for Subsequent Memory of Negative Pictures ». *Psychological science* 20 (1): 74‑84. doi:10.1111/j.1467-9280.2008.02258.x.

Sun, Pei, Kenichi Ueno, R. Allen Waggoner, Justin L. Gardner, Keiji Tanaka, et Kang Cheng. 2007. « A Temporal Frequency-Dependent Functional Architecture in Human V1 Revealed by High-Resolution fMRI ». *Nature Neuroscience* 10 (11): 1404‑6. doi:10.1038/nn1983.

Taylor, Keri S., David A. Seminowicz, et Karen D. Davis. 2009. « Two Systems of Resting State Connectivity between the Insula and Cingulate Cortex ». *Human Brain Mapping* 30 (9): 2731‑45. doi:10.1002/hbm.20705.

The 3C Study Group. 2003. « Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population ». *Neuroepidemiology* 22 (6): 316‑25. doi:10.1159/000072920.

Tononi, Giulio, et Olaf Sporns. 2003. « Measuring Information Integration ». *BMC Neuroscience* 4 (1): 31. doi:10.1186/1471-2202-4-31.

Turkeltaub, Peter E., Guinevere F. Eden, Karen M. Jones, et Thomas A. Zeffiro. 2002. « Meta-Analysis of the Functional Neuroanatomy of Single-Word Reading: Method and Validation ». *NeuroImage* 16 (3 Pt 1): 765‑80.

Uddin, Lucina Q., A. M. Clare Kelly, Bharat B. Biswal, F. Xavier Castellanos, et Michael P. Milham. 2009. « Functional connectivity of default mode network components:

correlation, anticorrelation, and causality ». *Human brain mapping* 30 (2). doi:10.1002/hbm.20531.

Uddin, Lucina Q., et Vinod Menon. 2010. « Introduction to Special Topic - Resting-State Brain Activity: Implications for Systems Neuroscience ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 4 (août). doi:10.3389/fnsys.2010.00037.

Van der Linden. 1992. « Effets de priming et apprentissage sémantique chez le patient amnésique : Données empiriques et interprétations théoriques. » *Psychologica belgica*.

Van der Linden, M., S. Brédart, et A. Beerten. 1994. « Age-Related Differences in Updating Working Memory ». *British Journal of Psychology (London, England: 1953)* 85 (Pt 1) (février): 145‑52.

V Perlbarg, G. Marrelec. 2009. « NetBrainWork: a toolbox for studying functional interactions in large-scale brain networks in fMRI ». *Neuroimage* 47. doi:10.1016/S1053-8119(09)70568-3.

Wager, Tor D., et Edward E. Smith. 2003. « Neuroimaging Studies of Working Memory: A Meta-Analysis ». *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* 3 (4): 255‑74.

Wagner, Anthony D., Benjamin J. Shannon, Itamar Kahn, et Randy L. Buckner. 2005. « Parietal Lobe Contributions to Episodic Memory Retrieval ». *Trends in Cognitive Sciences* 9 (9): 445‑53. doi:10.1016/j.tics.2005.07.001.

Wang, Liang, Yufeng Zang, Yong He, Meng Liang, Xinqing Zhang, Lixia Tian, Tao Wu, Tianzi Jiang, et Kuncheng Li. 2006. « Changes in Hippocampal Connectivity in the Early Stages of Alzheimer's Disease: Evidence from Resting State fMRI ». *NeuroImage* 31 (2): 496‑504. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.033.

Watanabe, Yumiko, et Shintaro Funahashi. 2012. « Thalamic Mediodorsal Nucleus and Working Memory ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36 (1): 134‑42. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.05.003.

Weissman-Fogel, Irit, Massieh Moayedi, Keri S. Taylor, Geoff Pope, et Karen D. Davis. 2010. « Cognitive and Default-Mode Resting State Networks: Do Male and Female Brains "Rest" Differently? ». *Human Brain Mapping* 31 (11): 1713‑26. doi:10.1002/hbm.20968.

Wibral, Michael, Nicolae Pampu, Viola Priesemann, Felix Siebenhühner, Hannes Seiwert, Michael Lindner, Joseph T. Lizier, et Raul Vicente. 2013. « Measuring Information-Transfer Delays ». *PLoS ONE* 8 (2): e55809. doi:10.1371/journal.pone.0055809.

Wicker, Bruno, Perrine Ruby, Jean-Pierre Royet, et Pierre Fonlupt. 2003. « A Relation between Rest and the Self in the Brain? ». *Brain Research. Brain Research Reviews* 43 (2): 224‑30.

Wilson, J. T. Lindsay, Jane H. Scott, et Kevin G. Power. 1987. « Developmental Differences in the Span of Visual Memory for Pattern ». *British Journal of Developmental Psychology* 5 (3): 249‑55. doi:10.1111/j.2044-835X.1987.tb01060.x.

Wu, Xia, Rui Li, Adam S. Fleisher, Eric M. Reiman, Kewei Chen, et Li Yao. 2011. « Altered Default Mode Network Connectivity in Alzheimer's Disease--A Resting Functional MRI and Bayesian Network Study ». *Human brain mapping* 32 (11): 1868‑81. doi:10.1002/hbm.21153.

Xeno D. Rasmusson, Alan B. Zonderman. 1998. « Effects of Age and Dementia on the Trail Making Test ». *The Clinical Neuropsychologist (Neuropsychology, Development and Cognition: Sec* 12 (2): 169‑78. doi:10.1076/clin.12.2.169.2005.

Xiong, J., L. M. Parsons, J. H. Gao, et P. T. Fox. 1999. « Interregional Connectivity to Primary Motor Cortex Revealed Using MRI Resting State Images ». *Human Brain Mapping* 8 (2-3): 151‑56.

Xue, Ting, Kai Yuan, Ling Zhao, Dahua Yu, Limei Zhao, Tao Dong, Ping Cheng, Karen M. von Deneen, Wei Qin, et Jie Tian. 2012. « Intrinsic Brain Network Abnormalities in Migraines without Aura Revealed in Resting-State fMRI ». *PLoS ONE* 7 (12): e52927. doi:10.1371/journal.pone.0052927.

Yoshita, M., E. Fletcher, D. Harvey, M. Ortega, O. Martinez, D. M. Mungas, B. R. Reed, et C. S. DeCarli. 2006. « Extent and Distribution of White Matter Hyperintensities in Normal Aging, MCI, and AD ». *Neurology* 67 (12): 2192‑98. doi:10.1212/01.wnl.0000249119.95747.1f.

Zarahn, Eric, Brian Rakitin, Diane Abela, Joseph Flynn, et Yaakov Stern. 2007. « Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task ». *Neurobiology of aging* 28 (5): 784‑98. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.002.

Zarahn, Eric, Brian C Rakitin, Diane Abela, Joseph Flynn, et Yaakov Stern. 2006. « Distinct Spatial Patterns of Brain Activity Associated with Memory Storage and Search ». *NeuroImage* 33 (2): 794‑804. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.020.

ANNEXES

Annexe A : Prétraitement des données d'IRM fonctionnelle

Le logiciel « Statistical Parametric Mapping » (SPM8, John Ashburner) a été utilisé pour traiter les données d'IRMf. Ce logiciel, introduit par Friston, connait de nombreux développement au cours des années (John Ashburner 2012). Les différentes étapes de prétraitement sont exposées en détail dans cette annexe (voir *Figure 21*).

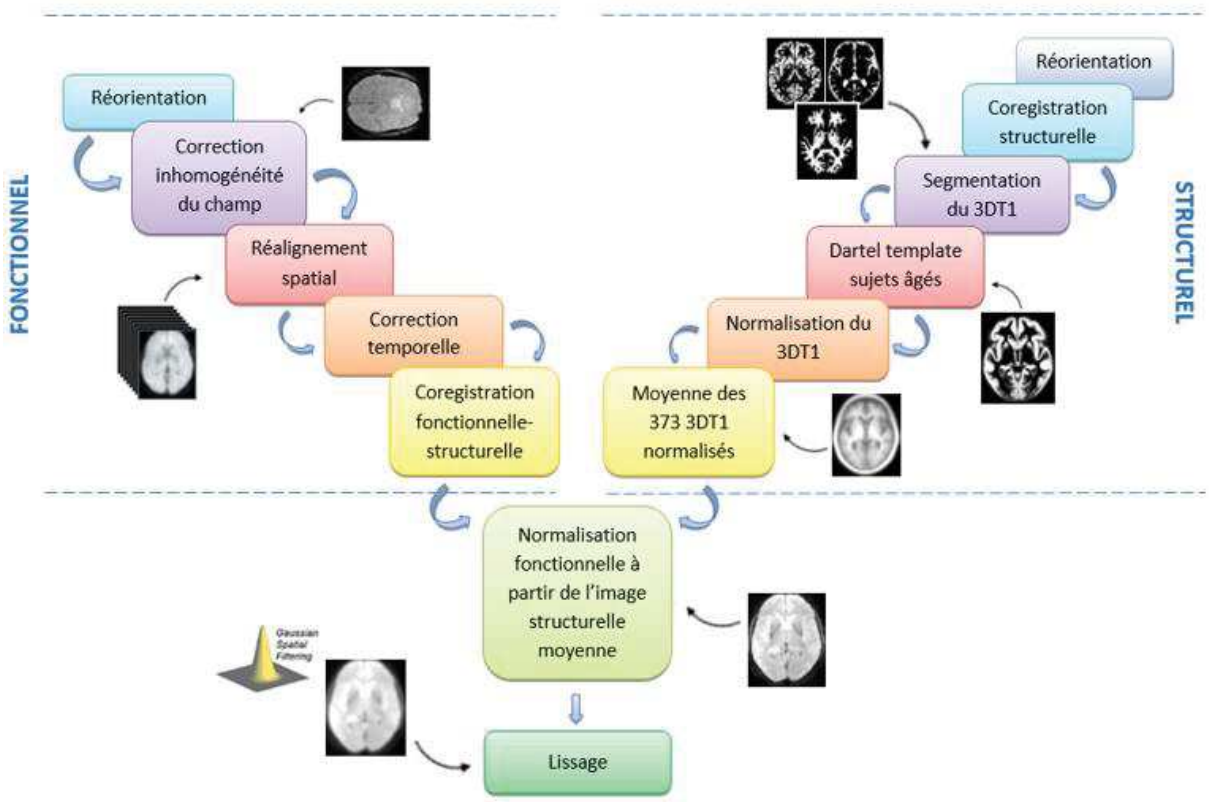

Figure 21 : Etapes de prétraitement des images fonctionnelles.

Conversions des images

Les fichiers bruts générés par l'IRM sont généralement au format « dicom » –Digital Imaging and COmmunications in Medicine – (http://dicom.nema.org). Ce format a été mis en place en 1985 afin de standardiser les données provenant des différents appareils médicaux. Le fichier sortant (extension : .dcm) permet de stocker de nombreuses données sur le patient (sexe, âge...), l'instrument de mesure (IRM, scanner…), l'examen médical (lieu, date…) et le plus important, les pixels des images de l'examen.

Or SPM nécessite d'utiliser le format « analyze » composé de deux fichiers : img (image) et hdr (header). Cette conversion a été réalisée à l'aide du logiciel « MRI convert » où la convention radiologique n'est pas conservée (le côté droit de l'image correspondra au côté droit du sujet).

Réorientation sur la commissure antérieure

Il s'agit d'aligner toutes les images sur une même origine : la commissure antérieure. Pour cela, les images les plus résolues (anatomiques) sont utilisées afin de repérer au mieux les coordonnées de la commissure antérieure. Une réorientation sur cette image puis sur les images EPIs sont effectuées en rapportant les coordonnées. Cette étape permet d'obtenir la même origine pour tous les sujets et toutes les images afin d'améliorer les comparaisons de groupes (voir *Figure 22*).

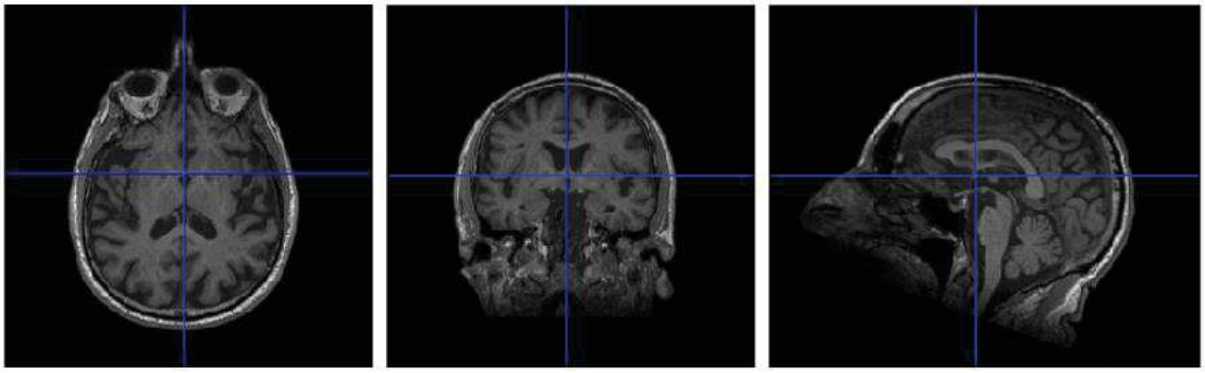

Figure 22 : Commissure antérieure sur un sujet. Les coupes axiales, coronales et sagittales sont représentées de gauche à droite sur une image anatomique (3DT1).

Correction de l'inhomogénéité du champ magnétique

Les images acquises en séquence EPI présentent régulièrement des pertes de signal et des distorsions spatiales dans les régions où le champ magnétique est inhomogène. En réalité, les voxels de l'image sont décalés de leur position initiale puis sont comprimés ou étirés provoquant une modification de la luminosité du voxel (Hutton et al. 2002). Ce problème d'hétérogénéité concerne d'avantage les zones avec des frontières tissus/os (en général au niveau du lobe temporal et du cortex frontal) ou remplis d'air (sinus) dans lesquelles un décalage se crée entre les susceptibilités du champ magnétique des tissus voisins. Les distorsions du champ varient particulièrement avec les mouvements de la tête et peuvent également être dues aux bobines correctrices externes (Jezzard et Balaban 1995).

Pour corriger ces différences, des cartes de champ sont acquises au début de l'examen (séquence Grefield) et seront utilisées pour déformer les images EPIs. Cette technique améliore la qualité de la normalisation et affine l'analyse statistique au niveau du groupe. Cette correction est réalisée par la toolbox FieldMap (presubstract phase and magnitude) de SPM. Elle peut être également effectuée avec FUGUE sous FSL.

Après une réduction de la dimension (déformation négligeable de l'encodage de phase), la carte de l'inhomogénéité du champ magnétique (en Hz) est créée. A partir de cette image, le champ de distorsion permettant de passer de l'image non déformée à l'image déformée peut être estimé. Une interpolation linéaire est ensuite réalisée pour tenir compte des voxels décalés de la carte de déplacement du champ. La carte résultante est notée par un préfixe vdm5 («voxels deplacement map») et est placée dans le répertoire contenant la carte de phase. Sur la *Figure 23*, la carte de déplacement du champ est représentée pour un sujet :

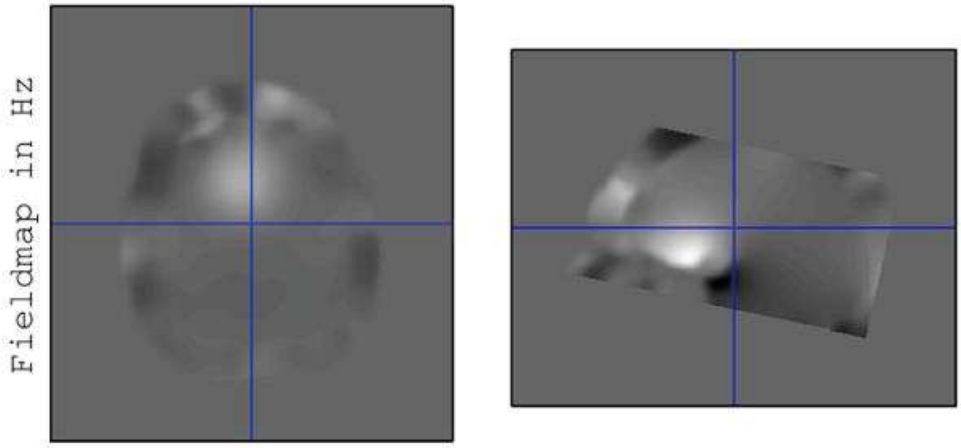

Figure 23 : Carte de déplacement du champ («voxels deplacement map», vdm5)

Toutefois, une difficulté subsiste lors de la phase de « unwarp ». Crusack (Cusack et Papadakis 2002) et Jenkinson (Jenkinson 2003) ont montré qu'il existait beaucoup de difficultés pour mesurer correctement les paramètres de déformation du champ dans l'espace [-π, π]. Si les mesures sont déjà dans cet intervalle, alors les paramètres sont directement estimés. En revanche, lorsque les mesures sont plus larges, un recouvrement de 2π est effectué pendant le « unwrapping ». En théorie, en l'absence de bruit, un passage vers une direction négative ajoute 2π tandis qu'un passage vers une direction positive soustrait -2π. En pratique, dans les zones de faible rapport signal/bruit, des erreurs peuvent se propager dans les régions avec un bon signal. Par exemple, si quelques voxels sont bruités, une phase de discontinuité de 2π est alors introduite et tous les voxels autour de cette zone sont déformés créant des erreurs. Par

conséquent le signal n'est pas déplacé mais une perte survient à cause du décalage. Pour pallier à ce problème, les parties les moins bruitées sont « unwarpées » en premier pour permettre une estimation de la quantité de bruit dans l'image. Cette étape est proposée lors du « unwarp » du réalignement et permet à une série EPI d'être corrigée de la distorsion géométrique (Andersson et al. 2001).

Slice timing

Un volume cérébrale total est acquis suivant un TR s'étendant de quelques millisecondes à plusieurs secondes (ici 2s) pouvant générer des retards d'acquisition entre les coupes. Sur un volume cérébral total, les décalages peuvent s'additionner et créer d'importantes variations temporelles (± TR/2 soit ±1s ici). Par conséquent, pour l'IRM fonctionnelle (surtout en acquisition évènementielle), ce problème peut provoquer un décalage entre la réponse hémodynamique mesurée et la réponse attendue, compromettant la fiabilité des résultats statistiques au niveau de la détection des activations. L'impact de ce décalage est d'autant plus important pour des TR long et des acquisitions non entrelacées.

La correction proposée par SPM consiste à synchroniser le signal au sein de chaque volume des images fonctionnelles par une interpolation temporelle dans l'espace de Fourier (V. Calhoun, Golay, et Pearlson 2000). Par conséquent, un décalage de la phase du sinus du signal (par ajout d'une constante) est induit par une transformée de Fourier de la forme :

$$y(r)_n = \sum_{i=-\infty}^{\infty} x_i \, sinc[\frac{\pi}{TR}(r - i\,TR)]$$

Où y correspond à la série de temps de la coupe n. r est la coupe de référence et TR est le temps de répétition.

La coupe de référence du volume est, en général, la coupe centrale dans le volume afin de réduire l'interpolation à un TR/2. Dans notre protocole, les images EPIs ont été acquises en mode entrelacé (acquisition des coupes impaires puis paires) sur 39 coupes. Par conséquent, nous avons choisis la coupe 39 pour référence. Les fichiers de sortie ont un préfixe 'a'.

Un autre modèle de décalage temporel a été proposé pour éviter de modifier les données avant l'analyse. Il s'agit d'inclure un régresseur dans le modèle linéaire général (voir 1.4.2) dont le principe s'appuie sur les dérivées temporelles de la fonction de réponse hémodynamique (Sladky et al. 2011). Généralement, cette méthode est utilisée pour des longs TR (supérieur à 2

secondes) afin d'éliminer toutes les composantes de la variance artéfactuelles. Le travail de Ronald Sladky consistait à déterminer, sur des données d'IRMf d'une tache visuo-motrice, l'effet de l'utilisation du slice timing et des dérivées temporelles. Suite à ces résultats, nous avons choisi d'inclure uniquement une correction par le slice timing dans le prétraitement de nos données.

Il est important de noter que le slice timing induit des interactions sur les mouvements des sujets. Par exemple, lors des mouvements le long de l'axe z ou autour de l'axe x, des artéfacts spatiaux mais aussi temporels sont créés. Par conséquent, dans le cas de faibles mouvements, il est préférable d'effectuer la correction temporelle avant le réalignement. Inversement, lors de mouvements prononcés, il est recommandé de réaligner d'abord les images puis de réaliser le slice timing. Dans notre étude, les sujets n'avaient pas de mouvements très important ; le slice timing a donc été exécuté avant l'étape de réalignement.

Réalignement

Le réalignement permet de corriger les mouvements de la tête en recalant toutes les images d'un sujet par rapport à une image de référence. Pour cela, six paramètres de transformations spatiales affines sont généralement définis dans six directions de l'espace (translations : x, y et z et rotations : pitch, roll et yaw). Pour réaliser la transformation de l'image objet vers l'image de référence, une transformation à corps rigide est utilisée (K J Friston et al. 1996). Les paramètres de translations et de rotations sont calculés en estimant les solutions du système par les moindres carrés. Les transformations peuvent alors être appliquées pour chaque image d'un volume. Un fichier texte (rp_*.txt) est généré dans lequel l'estimation de tous les paramètres de réalignements est stockée (Lund et al. 2005). Ce fichier contient 6 colonnes : les trois premières correspondent aux mouvements de translations ("right", "forward", "up") en mm et les trois dernières colonnes s'appliquent aux mouvements de rotations ("pitch", "roll", "yaw") en radian. Ces fichiers peuvent ensuite être insérés lors de l'analyse de 1er niveau (individuelle) en régresseur multiple dans la matrice des contrastes. Tous ces paramètres sont représentés sur la *Figure 24*. Une image moyenne des images fonctionnelles est également créée afin d'affiner l'étape de corégistration sur les images anatomiques.

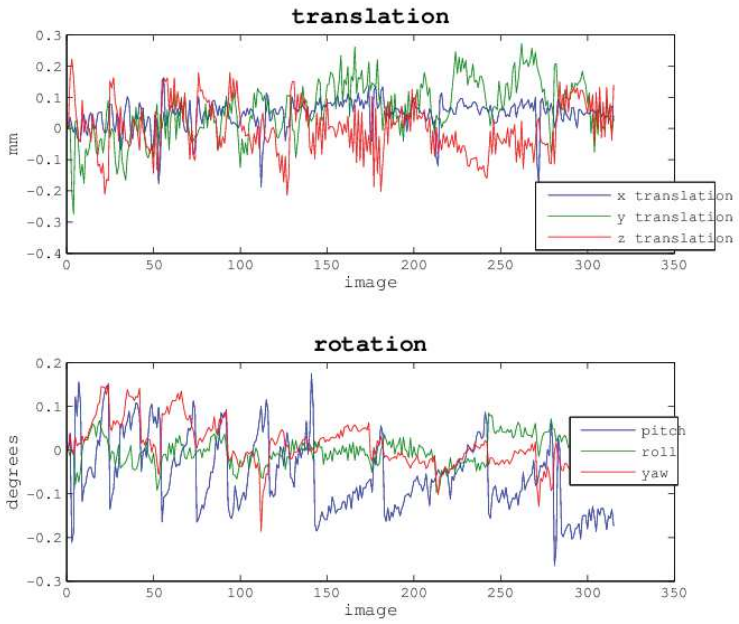

Figure 24 : Paramètres de mouvement pour un sujet et un run de la tâche de reconnaissance d'item en élément différé. Graphique des mouvements estimés de translation dans la direction x (de gauche à droite, ligne bleue), la direction y (avant-arrière, ligne verte), et z (en bas -haut, ligne rouge) et de rotation dans la direction pitch (ligne bleue), roll (ligne verte) et yaw (ligne rouge).

Le contrôle qualité est jugé correct si les paramètres de translation et de rotation n'excèdent pas 3mm et 3° pour des études sur des sujets normaux, toutefois avec des patients, ou des enfants, une limite de 5mm et 5° peut rester acceptable. L'estimation des paramètres de mouvement peut être optimisée en choisissant une image EPI de référence souvent en milieu de session pour minimiser les corrections. De manière à améliorer les comparaisons de groupes, nous avons testé un recalage entre les trois séries d'imagerie de la tâche de Sternberg par rapport à l'image moyenne des trois runs. Pour avoir de faibles paramètres de mouvements, il est important que les sujets restent immobiles entre les 3 runs (correspondant à un temps de 30min). En utilisant cette approche, les paramètres de mouvement ont été souvent important (proches de 5mm et 5°) en particulier pour le run 3. Par conséquent, nous avons préféré réaligner chaque run indépendamment par rapport à l'image moyenne du run correspondant. Les paramètres estimés sont beaucoup plus faibles, de l'ordre de 1mm et 1° pour chacun des runs.

Corégistration

La corégistration établit la correspondance des images d'un même objet acquis dans différentes orientations, modalités ou différentes sessions d'acquisition. En IRMf, cette étape

est généralement réalisée pour aligner les images anatomiques et fonctionnelles pour permettre de représenter les activations individuelles finales sur une image hautement résolue.

Le principe est similaire à celui décrit dans l'étape de réalignement. Il s'agit d'estimer une matrice de transformation à corps rigide pour coregistrer les deux types d'images entre elles (J Ashburner et Friston 1997). Les paramètres de translations et de rotations sont calculés afin de créer une correspondance entre une matrice de multiplication de coordonnées en voxels dans une image g vers l'autre système de coordonnée de l'image f. (Karl. J. Friston et al. 1995).

Il est important de noter que la coregistration est appliquée lors de l'étape de normalisation des données. Cependant, il est possible d'écrire les images coregistrées, avant la normalisation, en insérant le module « reslice ».

Segmentation

Une étape clé du traitement d'image consiste à normaliser les images pour faciliter les comparaisons de groupes. Il est possible de réaliser directement la normalisation en utilisant des TPM « Tissue Probability Maps » (*Figure 25*). Ces cartes donnent la probabilité dans chaque voxel de l'image d'être à priori dans un des tissus, indépendamment de son intensité. Cette base de donnée d'images a été créée à partir de ICBM – International Consortium for Brain Mapping (Mazziotta et al. 1995) et provient de 452 scans T1 de jeunes adultes (téléchargeable sur http://www.loni.ucla.edu/ICBM//ICBM_Probabilistic.html). Ces images ont été alignées, corrigées des inhomogénéités, classées par matière blanche, matière grise et liquide céphalo-rachidien. Elles ont été ensuite normalisées dans un même espace de référence (MNI) et redimensionnées à la résolution de 2mm (John Ashburner et Friston 2005).

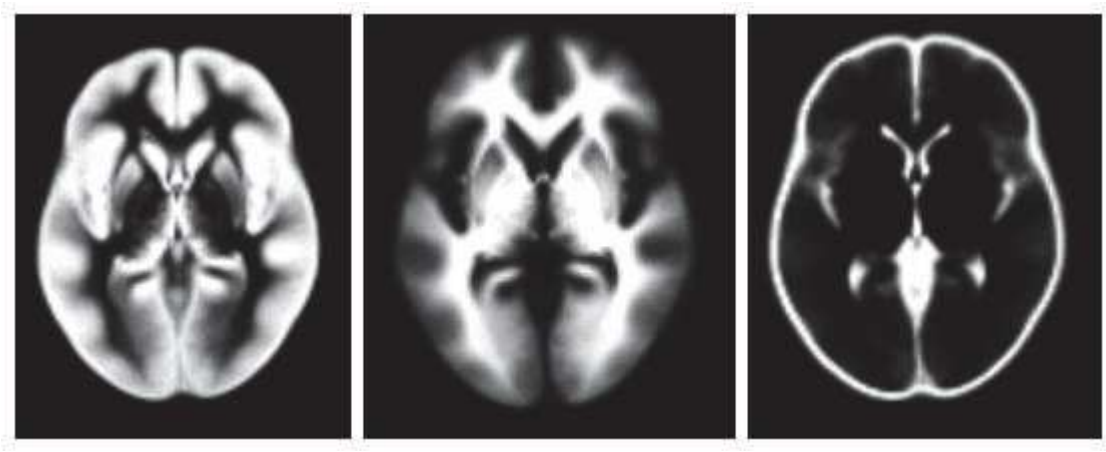

Figure 25 : Tissue probability map (TPM) de la matière grise (a), de la matière blanche (b) et du liquide céphalo-rachidien (c)

La classification des tissus est basée sur le modèle de mélange de gaussiennes (MOG), qui représente la densité de probabilité de l'intensité de K distributions gaussiennes, de moyenne μ_k et de variance σ_k. Le modèle cherche à maximiser la probabilité d'obtenir l'élément I d'intensité y_i, par la formule :

$$P(y_i|c_i = k, \mu_k, \sigma_k) = \frac{1}{(2\pi\sigma_k^2)^{1/2}} e^{-\frac{(y_i - \mu_k)^2}{2\sigma_k^2}}$$

Ce modèle est ensuite complété pour corriger les effets de non uniformité de l'intensité par minimisation de l'entropie en incluant des termes additionnels de minimisation de la somme du carré de la différence entre l'image originelle et l'image moyenne calculée pour corriger des éventuelles biais du champ magnétique. Les modèles tiennent également compte de la présence au sein d'un même voxel de différents tissus : les effets de volume partiels. Pour cela, une variante spatiale est insérée dans le modèle pour prendre en compte la dépendance avec les plus proches voisins. L'histogramme suivant représente toutes les valeurs de l'intensité d'une image.

Les TPM des jeunes adultes ont ainsi été générées. Cependant, les individus de notre étude étant des sujets âgés, il est impossible d'effectuer la normalisation sur ces modèles existant. Pour éviter les erreurs dues à l'âge, nous devons créer notre propre TPM. Pour cela, les images anatomiques de chaque sujet sont segmentées (module « New segment » dans SPM8) afin d'extraire les images de matière grise, de matière blanche et de liquide céphalo-rachidien *(Figure 26)*.

Figure 26 : images issues de la segmentation pour un sujet. De gauche à droite : matière grise, matière blanche et liquide céphalo-rachidien.

DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra)

Cette option permet de créer le modèle spécifique à notre population d'étude. Le principe consiste à estimer les points communs entre deux images par différents paramètres spécifiques (John Ashburner 2007). La difficulté est d'estimer la meilleure valeur de ces paramètres. Les correspondances peuvent être calculées en utilisant un algorithme d'enregistrement des images difféomorphiques.

Le modèle des sujets âgés peut ainsi être créé à partir des images issues de la segmentation, en estimant les déformations non linéaires. Six itérations sont effectuées pour générer le modèle optimale. La *Figure 27* présente le modèle des sujets âgés de la matière grise, blanche et du liquide céphalo-rachidien.

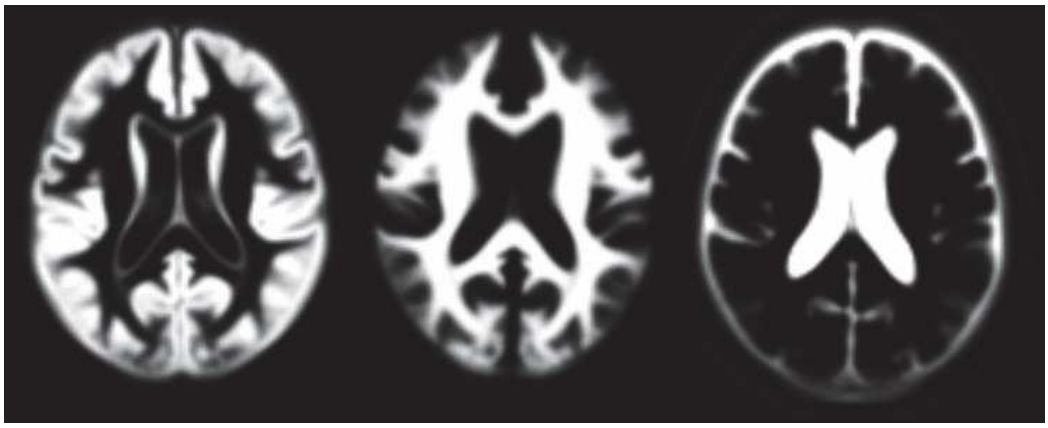

Figure 27 : Modèle des sujets âgés créé à partir du DARTEL. De gauche à droite, une coupe axiale est représentée pour la matière grise, la matière blanche et le liquide céphalo-rachidien.

Normalisation

La normalisation est réalisée pour placer toutes les images dans un même espace de référence dans le but de comparer toutes les données de sujets différents. Deux espaces de référence, ou espaces normalisés, sont utilisés dans les études de neuroimagerie : celui basé sur l'atlas de Talairach et Tournoux (J. Talairach et P. Tournoux 1988), et celui de l'Institut Neurologique de Montréal (MNI). Ces deux atlas diffèrent radicalement dans leur conception, le premier reposant sur l'étude post-mortem du cerveau d'un seul individu, le second étant obtenu par moyennage d'IRM pondérées en T1 de dizaines de cerveaux (305 dans la première version (AC Evans, Collins, et Milner 1993), puis 152 dans la version actuellement la plus utilisée).

Différentes approches de normalisation sont possibles et implémentées dans SPM (J Ashburner et Friston 2003). Une méthode se base sur la labélisation d'un repère où les lignes, les points et les surfaces sont alignés entre les deux images. Cependant, il n'est pas évident de définir un repère optimal, même en visualisant le cortex et les structures cérébrales. En conséquence, les autres approches se basent plutôt sur l'intensité des voxels des deux images. Une déformation est réalisée par minimisation de la somme de la différence des carrés ou de la maximisation de la similarité entre les voxels de l'image cible et du modèle. En définitive, la normalisation contraint les corrections des différences flagrantes, tandis que les variabilités résiduelles sont corrigées par un lissage ultérieur.

Dans le cadre de nos travaux, nous avons normalisé les images anatomiques de chaque sujet dans l'espace MNI. Ces images normalisées ont été moyennées entre elles afin d'obtenir un modèle des sujets âgés plus optimisé et précis. Par la suite, les images fonctionnelles ont été normalisées sur la base de cette image moyenne afin d'affiner et de réduire au maximum les transformations appliquées.

Lissage (smooth)

Le lissage permet de moyenner un voxel avec ses plus proches voisins pour brouiller les bords abrupts dans les données lissées. Le lissage est parfois appelé « filtrage » car il permet de supprimer le signal en haute fréquence et d'améliorer le signal en basse fréquence. Ainsi, l'intérêt majeur du lissage consiste à augmenter le rapport signal sur bruit par un filtrage adapté.

Un « kernel » (noyau) gaussien a été utilisé pour définir la forme de la fonction de lissage en courbe de Gauss (distribution normale). La largeur à mi-hauteur correspond au "Full Width at Half Maximum" soit FWMH. Dans notre étude, nous avons imposé un FWHM de 8*8*8 mm.

Filtre passe haut

Pour s'affranchir des dérivées lentes, un filtre passe haut de 128 secondes est ajouté au modèle. Il supprime le bruit associé aux basses fréquences (par exemple s'affranchir des artefacts dus à la respiration).

Annexe B : Productions scientifiques

Productions scientifiques soumises en rapport avec les travaux de thèse

- Working Memory activation of neural networks in the elderly as a function of information processing phase and task complexity, **Celine Charroud**, Jason Steffener, Emmanuelle Le Bars, Jeremy Deverdun, Alain Bonafe, Meriem Abdennour, Florence Portet, François Molino, Yaakov Stern, Karen Ritchie, Nicolas Menjot de Champfleur, Tasnime N. Akbaraly. *Neurobiology of learning and memory (2015).*

- Working Memory Performance is related to Intrinsic Resting State Functional Connectivity changes in Community-dwelling Elderly Cohort. **Celine Charroud**, Emmanuelle Le Bars, Jeremy Deverdun, Jason Steffener, Alain Bonafe, Meriem Abdennour, Florence Portet, François Molino, Yaakov Stern, Karen Ritchie, Tasnime N. Akbaraly, Nicolas Menjot de Champfleur. *En soumission*

Productions scientifiques réalisées et soumises en dehors des travaux de thèse

- Interest of CSF biomarker ratios in the diagnosis of late onset behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration (bFTLD) vs Alzheimer's disease (AD), C.Marelli, LA.Gutierrez, N.Menjot de Champfleur, **C.Charroud**, D.De Verbizier, J.Touchon, P.Douillet, C.Berr, S.Lehmann, A.Gabelle. (2015) *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*.

- Brain plasticity connectivity of the sensorimotor network after surgery of diffuse low grade gliomas involving supplementary motor area. M.Vassal*, **C.Charroud***, J.Deverdun, E.Le Bars, A.Dutta, F.Molino, A.Bonafe, H.Duffau, N.Menjot de Champfleur, (2015) (*These authors contributed equally to this work). *En soumission*

- Mean arterial pressure change associated with cerebral blood flow in healthy elderly subjects. J.Deverdun, T. Akbaraly, **C.Charroud**, M.Abdennour, A.M. Brickman, S.Chemouny, J.Steffener, F.Portet, A.Bonafe, Y.Stern, K.Ritchie, F.Molino, E.Le Bars, N.Menjot de Champfleur (2015). *En soumission*

- Iron deposition and microstructural changes in the basal ganglia of parkinsonian patients, V.Dunet*, J.Deverdun*, E.Le Bars, **C.Charroud**, F.Molino, S.Menjot de Champfleur, F.Maury, M.Charif, X.Ayrignac, P.Labauge, G.Castelnovo, F.Pinna, A.Bonafe, N.Leboucq, C.Geny, N.Menjot de Champfleur (*These authors contributed equally to this work) (2015). *En soumission*

- MR volumetric morphometry is a diagnostic tool of vascular parkinsonism in elderly subject, V.Dunet*, J.Deverdun*, **C.Charroud**, E.Le Bars, F.Molino, S.Menjot de Champfleur, F.Maury, M.Charif, X.Ayrignac, P.Labauge, G.Castelnovo, F.Pinna, A.Bonafe, N.Leboucq, C.Geny, N.Menjot de Champfleur (*These authors contributed equally to this work) (2015). *En soumission*

- Cognitive impairment and basal ganglia functional connectivity in vascular parkinsonism. V.Dunet*, J.Deverdun*, **C.Charroud**, E.Le Bars, F.Molino, S.Menjot de Champfleur, F.Maury, M.Charif, X.Ayrignac, P.Labauge, G.Castelnovo, F.Pinna,

A.Bonafe, N.Leboucq, C.Geny, N.Menjot de Champfleur (*These authors contributed equally to this work) (2015). *En soumission*

Congrès

- the 12th meeting of the French Neuroscience Society (Montpellier, 19-22 mai 2015) : poster affiché

  Working Memory activation of neural networks in the elderly as a function of information processing phase and task complexity, **Celine Charroud**, Emmanuelle Le Bars, Jason Steffener, Jeremy Deverdun, Alain Bonafe, Meriem Abdennour, Florence Portet, François Molino, Yaakov Stern, Karen Ritchie, Nicolas Menjot de Champfleur, Tasnime N. Akbaraly.

- 2ème congrès de SFRMBM (Société Française de Résonance Magnétique en Biologie & Médecine) (Grenoble, 18-20 mars 2015) : poster affiché

  Working Memory activation of neural networks in the elderly as a function of information processing phase and task complexity, **Celine Charroud**, Emmanuelle Le Bars, Jason Steffener, Jeremy Deverdun, Alain Bonafe, Meriem Abdennour, Florence Portet, François Molino, Yaakov Stern, Karen Ritchie, Nicolas Menjot de Champfleur, Tasnime N. Akbaraly.

- 12ème Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés (Montpellier, 11-13 juin 2014) : communication orale

  Intérêt des biomarqueurs dans le LCR dans le diagnostic différentiel de la variante comportementale de la dégénérescence lobaire fronto-temporale à début tardif (bv-DLFT) vs maladie d'Alzheimer (MA). Marelli C, Menjot de Champfleur N, **Charroud C**, De Verbizier D, Touchon J, Lehmann S, Gabelle A

- Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB (International Society for Magnetic Resonance in Medicine- European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology) (Milan, 10-16 Mai 2014): poster électronique.

  Mean arterial pressure change associated with cerebral blood flow in healthy elderly subjects- Results from the CRESCENDO Study. J.Deverdun, T.Akbaraly, F.Ben Naim, ABonafe, A.Brickman, **C.Charroud**, S.Chemouny, J.Fareh, N.Menjot de Champfleur, F.Molino, J.Steffener, F.Portet, Y.Stern, K.Ritchie, and E.Le Bars

Full title: Working memory activation of neural networks in the elderly as a function of information processing phase and task complexity

Short title: Working memory networks: a dual-stream model

Céline Charroud (2,3), Jason Steffener (4), Emmanuelle Le Bars (2), Jérémy Deverdun (2,5,6), Alain Bonafe (2), Meriem Abdennour (1), Florence Portet (1,7), François Molino (5,8), Yaakov Stern (4), Karen Ritchie (1,9,10), Nicolas Menjot de Champfleur (2, 11)*, Tasnime N. Akbaraly (3, 12)*

* T.N. Akbaraly and N. Menjot de Champfleur contributed equally to this work.

(1) Inserm, Unit 1061, Neuropsychiatry: Epidemiological and clinical research, La Colombière Hospital, University of Montpellier, Montpellier, France
(2) Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine, I2FH, Department of Neuroradiology, Montpellier University Hospital Center, Gui de Chauliac Hospital, University of Montpellier, Montpellier, France;
(3) Inserm, Unit 1198, Molecular Mechanisms in Neurodegenerative Diseases, University of Montpellier, Montpellier, France;
(4) Cognitive Neuroscience Division, Department of Neurology, Columbia University, New York, United States
(5) Laboratoire Charles Coulomb, CNRS UMR 5221 – University of Montpellier, Montpellier, France
(6) Intrasense, Montpellier, France.
(7) Montpellier University Hospital, Department of Adult Psychiatry, La Colombière Hospital, Montpellier, France
(8) Institut de Génomique Fonctionnelle, UMR 5203 - INSERM U661 – University of Montpellier, Montpellier, France;
(9) University of Montpellier, Montpellier, France
(10) Faculty of Medicine, Imperial College, London, U.K.
(11) Team "Plasticity of Central Nervous System, Stem Cells and Glial Tumors", U1051, Institut of Neurosciences of Montpellier, Saint Eloi Hospital, Montpellier, France;
(12) Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, United Kingdom

Corresponding author:

Dr Nicolas Menjot de Champfleur
Hôpital Gui de Chauliac, Service de Neuroradiologie,
80 avenue Augustin Fliche,
34295 Montpellier cedex 5, France
nicolasdechampfleur@orange.fr
Tel: +33(0) 467337276

Keywords: Aging**,** Functional MRI**,** Memory: Working Memory**,** Neuroimaging

ABSTRACT

Changes in working memory are sensitive indicators of both normal and pathological brain aging and associated disability.

The present study aims to further our understanding of working memory in normal aging using a large cohort of healthy elderly and examining three separate phases of information processing in relation to changes in task load activation.

Using covariance analysis, increasing and decreasing neural activation was observed on fMRI in response to a delayed item recognition task in 337 cognitively healthy elderly persons as part of the CRESCENDO (Cognitive REServe and Clinical ENDOphenotypes) study.

During three phases of the task (stimulation, retention, probe), increased activation was observed with increasing task load in bilateral regions of the prefrontal cortex, parietal lobule, cingulate gyrus, insula and in deep grey matter nuclei, suggesting an involvement of central executive and salience networks. Decreased activation associated with increasing task load was observed during the stimulation phase, in bilateral temporal cortex, parietal lobule, cingulate gyrus and prefrontal cortex. This spatial distribution of decreased activation is suggestive of the default mode network.

These findings support the hypothesis of an increased activation in salience and central executive networks and a decreased activation in DMN concomitant to increasing task load.

1. Introduction

Both normal and pathological brain aging implicate modifications in information processing ability which is notably observed within the functioning of a multicomponent memory system referred to as “working memory” (Baddeley 1988; Baddeley 2012). This short-term memory system co-ordinates high level cognitive processes and simultaneous performance of cognitive tasks: age-related modification in any of its components is significantly associated with decreased performance (Baddeley et al. 1991; Park et al. 1996; Linden et al. 2003; Zarahn et al. 2007; Beau 2011). The working memory model comprises a "central executive" responsible for information filtering and integration, and two sub-systems manipulating and temporarily maintaining verbal and visual information (the phonological loop and the visuo-spatial sketchpad), and has been validated by many decades of empirical clinical observations. It has become one of the principal targets for studies of both normal age-related cognitive changes and neuropathologies such as dementia and depression.

Early animal research on the neuronal and neurotransmitter bases of working memory located it principally in the prefrontal cortex (PFC) (Fuster JM 1973). Subsequent PET and fMRI studies in humans have confirmed the central role of the PFC but have further indicated activation throughout the cortex, notably in parietal areas, with spatial and verbal stimuli recruiting principally right and left-hemisphere areas respectively (Smith et al. 1998). Moreover, it has recently been hypothesized that the PFC may be the principal area associated with information management, with more posterior areas, including the parietal cortex, possibly having a prominent role in information maintenance. This interpretation has been based on findings that both areas showing increased interactivity during working memory tasks (Curtis et al. 2003; Nee et al. 2013; Rottschy et al. 2013). Recent research aimed at differentiating the brain regions involved in working memory have principally used delayed recognition tasks such as Delayed Item Recognition (DIR) (Coltheart 2006). These tasks enable the differentiation of the three phases of working memory: target/stimulation, delay/retention and probe/response covering (i) information recording, allowing rapid conversion of visual (or auditory) space into phonological code, and initialization of the phonological loop whether the memorandum allow a verbalization, (ii) the consolidation of articulatory rehearsal, in order to reiterate the phonological loop and actively maintain the memory trace, (iii) retrieval of stored information and its use in decision-making processes.

Functional MRI studies of DIR tasks (Nystrom et al. 2000; Manoach et al. 2003; Marvel and Desmond 2010) have reported specific activation of several brain regions for each of the three phases of working memory functioning: parietal lobules, ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortex, precentral gyrus, deep grey matter nuclei, cingulate gyrus, temporal lateral cortex and occipital cortex during the stimulation and retention phase and ventrolateral prefrontal cortex, insula and deep grey matter nuclei during probe the phase. (Cairo et al. 2004; Chen and Desmond 2005). While previous research has principally focused on differentiating activation associated with specific working memory phases, the consequences of the neural activity with increasing DIR task difficulty have raised significant interest. To date, two studies (Zarahn et al. 2007; Ansado et al. 2013) of neural network activation (task load) associated with increased task difficulty, comparing older and younger healthy individuals found that older individuals demonstrate increased neural activation with increasing load for the same level of performance compared to younger adults. Two case control studies comparing healthy older and younger adults (Sambataro et al. 2010) and mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease subjects (Rombouts et al. 2005) observed decreased neural activity with increasing DIR task difficulty in areas of medial prefrontal cortex, posterior cingulate/retrosplenial cortex, inferior parietal lobules and superior and inferior temporal cortex. These areas are described as part of the default mode network (Greicius et al. 2004), a network involved in judgment,

retrieval and manipulation of episodic memory and semantic knowledge (Greicius et al. 2003), self-referential processing (Gusnard et al.2001) and mind wandering (Christoff et al. 2009). The principal shortcoming of previous studies of working memory in the elderly has been the small number of subjects, and given the heterogeneity of elderly persons in relation to health-related variables, it is not surprising that there has been considerable inconsistency in the findings.

The aim of the present research is to extend knowledge of the multiple and concomitant cognitive processes involved in the maintenance of normal working memory in healthy elderly persons by studying each phase of information processing in working memory in relation to increasing/decreasing task load activation. The study is carried out in a much larger elderly cohort than has previously been examined, thus reducing bias due to sample selection.

2. Methods

2.1. Cohort

The data were derived from the ongoing prospective Montpellier-Three-City study (The 3C Study Group 2003) in which 2259 volunteers (recruited from the electoral rolls), aged 65 years and older, underwent a standardized evaluation with a face to face interview and clinical examinations were undertaken at baseline (1999-2001) and 2, 4, 7, 10 and 12 years. At 12-year follow-up, participants (free of dementia) were invited to undergo an MRI and complementary clinical examination as part of the CRESCENDO (Cognitive REServe and Clinical ENDOphenotype) study (n=380). The study was carried out at the neuroradiology department of the Montpellier University Hospital Human Functional Imaging Institute (I2FH), France. The study protocol was approved by the ethics committee of the University-Hospital of Bicêtre, and written informed consent was obtained from each participant. Characteristics of the 380 CRESCENDO participants have been compared to the characteristics of dementia free participants of the Montpellier-Three-City study who underwent the 12-y follow-up examination but who were not included in the CRESCENDO study. Recorded clinical data were: laterality (Edinburgh handeness inventory), Body Mass Index, educational level, current lifestyle, mini-mental state examination and cardiovascular disease.

2.2. Delayed Item Recognition task

Working memory was assessed by a DIR task using letter stimuli (Sternberg, 1966), schematized in figure 1 (Zarahn et al. 2007). Each trial of the DIR task consisted of 3 phases: stimulation, retention and probe. The stimulation phase is based on the presentation over 3 seconds of an array of one, three or six capital letters (the number of letters being the set size) the participants having been instructed to remember these letters. During the retention phase, participants were instructed to focus their gaze on the blank screen during 7 seconds and hold the stimulus items in mind. In the probe phase, a lowercase letter is shown in the center of the screen for three seconds, participants indicate by pressing a button whether or not the probe matched a letter in the study array (right index finger button press to indicate ‘yes’, left index finger button press to indicate ‘no’). An inter-trial interval consisting of the presentation of a blank screen for three seconds marked the beginning of each trial. In addition, 70 blank trials (presentation of a blank screen for 2 seconds) were pseudo-randomly interspersed between trials in each run to reduce the likelihood of neurophysiological responses predictive of the beginning of trials. As indicated in figure 1, participants underwent 3 runs each containing 30 trials (10 trials for each of the three set sizes: 1, 3 or 6 letters pseudo-randomly sequenced via a random-without-replacement scheme.) with five true negative and five true positive probes per set size. Participants were instructed to respond as accurately as possible. No feedback about performance accuracy was given during the scanning session.

DIR task performance is analyzed according to 3 phases representing 1) the encoding process during the stimulation phase; 2) maintenance processes during retention and 3) the retrieval process during the probe phase. The number of letters determines the level of stimulus difficulty, in order to differentiate memory-load level. Before fMRI acquisition, participants were trained on at least 2 DIR runs of 30 trials each (the first one of which was administered with feedback) on a computer with the help of a neuropsychologist. Vision correction was performed by an ophthalmologist using non-magnetic glasses type MediGlasses in the range of -5 to +3 with 0.5 diopter steps (manufactured by Cambridge research systems).

2.3. Magnetic Resonance Imaging Data Acquisition

Task stimuli were back-projected onto a screen located at the foot of the MRI bed using an LCD projector. Participants viewed the screen via a mirror located in the head coil. Task responses were made on a NordicNeuroLab system (Bergen, Norway, www.nordicneurolab.com) and behavioral data were recorded on the task computer. Task onset was electronically synchronized with the MRI acquisition computer with the NordicNeuroLab SyncBox. Task administration and data collection (response time and percentage of correct responses) were controlled using publicly available code (https://github.com/steffejr/InterferenceLetterSternberg) developed using Psychotoolbox (http://psychtoolbox.org/PsychtoolboxDownload). Following the scanning session, DIR task performance (response time and percentage of correct responses) was recorded for each level of difficulty. MatLab software (The Mathworks Inc.; MA, USA, R2012a) was used for visual stimulus presentation and recording responses.

Whole brain functional MR images were acquired using a 3-Tesla magnet (Skyra, Siemens, Erlangen, Germany) equipped with a 32-channel receive-only head coil. Three hundred sixteen volumes of BOLD Gradient Echo-echo planar images (GE-EPI) were obtained during the functional MRI Sternberg Task with the following imaging parameters: TR=2000ms, TE=20ms, 39 axial slices, slice thickness 3 mm, slices order: interleaved, in plane resolution 2.39 x 2.39 mm², no interslice gap, interleaved, flip angle 90°. The slices covered the whole brain extending from vertex to the upper parts of the cerebellum. For all participants, high-resolution anatomical images were acquired using a 3D magnetization-prepared, rapid acquisition gradient echo (MP-RAGE) sequence with the following parameters: TR=1690ms; TE=2.54ms; TI=922ms; Flip angle 9°, aligned with the corpus callosum; voxel size: 1 x 1 x 1 mm; with 176 slices. Magnitude and phase images of the magnetic field were acquired with a gradient echo-echo planar (GE-EPI) sequence (TR=436ms, TE1= 4.92ms, TE2=7.38ms, voxels size: 2.56 x 2.56 x 3 mm, flip angle 60°).

2.4. fMRI data pre-processing

Statistical Parametric Mapping (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/) (Ashburner 2012) was used as implemented in MatLab (The Mathworks Inc.; MA, USA, R2012a) for image preprocessing and statistical analyses.

It included corrections of magnetic field distortion, scan acquisition time difference and head motion. Then a coregistration to the individual anatomical image was performed. The anatomical images were segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid by using a unified segmentation algorithm as implemented in the “New segment” function of SPM8. A customized template was created based on the gray matter segmentations using a Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) (Ashburner 2007). Using this procedure, the anatomical images of each subject were

normalized with the created template, and then a mean image of all normalized 3DT1 was performed. Hence functional images were spatially normalized to the 3DT1 mean image and spatially smoothed using a Gaussian filter with a full width at half maximum of 8mm to accommodate interindividual anatomical variability.

2.5. fMRI statistical analyses

2.5.1. Time-series Modeling

The GE-EPI time-series were modeled in a first level general linear model (Friston et al. 1994) with regressors representing the expected BOLD fMRI response (implicitly, relative to the blank intervals) to the stimulation, retention and probe phases of the task, separately for each block and set size (1,3 and 6) (figure 1). Trials on which there was no motor or an incorrect response from the participant during the probe phase were modeled separately and not included in the second level analysis. Realignment parameters have been added in the regression models to remove specific activation due to head movement (translations ”right”, “forward”, “up” and rotations ”pitch”, “roll”, “yaw”) and a 128 second high-pass filter was used to remove non-physiological slow signal shifts. Three rectangular functions of duration were used to model neural response: one in the stimulation phase (3000ms), one in the retention phase (7000ms) and another in the probe phase (3000ms). Contrasts were estimated for each load level and phase of the task, using a first level general linear model approach. These parametric maps serve as the dependent variables for the subsequent second level covariance analysis (Habeck et al. 2005).

2.5.2. Covariance analyses

Ordinal Trend Canonical Variates Analysis (OrtCVA) was performed for the entire cohort to identify a unique pattern of signal covariance, with expression varying with load (i.e. gradual difficulty of the task). This approach is similar to other regional covariance analysis techniques (i.e. Partial Least Squares). It identifies a group-level covariance pattern of task-related brain regions having monotonic increasing (or decreasing) levels of brain activation with increasing task load. This method has been described elsewhere (Habeck et al. 2003; Habeck et al. 2005).

The aim of covariance analysis is to find, subject by subject, a pattern which activity unchanged in response to increasing task load. Therefore, subjects varies by the change across task load in the degree of expression of this covariance pattern. Then, the covariance approach searches a pattern with increasing task load for as many subjects as possible. The confidence of finding highly specific neural correlates of load-dependent stimulation, retention or probe phase is thus increased.

In contrast, the analogous general linear model analysis (using SPM) would involve voxel-wise analysis of hemodynamic response between task load. This approach is performed using orthogonal contrast for the linear trend which didn’t focused on the functional connectivity unchanged across load levels. The information relating to the variability of increasing task load between subjects is not taken into account. The covariance method is thus a more valid test than general linear model to assess a pattern with expression varying with load (Zarahn et al. 2006). However, using covariance method, comparison between phases and correlations with age or performance cannot be investigated on brain activation with increasing task load.

The property of a monotonic increase/decrease of brain activity with increasing load within subject is quantified with the repeated-measures F-statistic generating the *p*-level by the use of a permutation test. In fact, from the three parametric maps obtained in the first level general linear model for each level of difficulty (eg, contrasts of stimulation phase in letter one, letters

3 and letters 6), a principal component analysis is applied to obtain principal components of interest. By a linear combination of these principal components of interest, the result is a pattern fitted task. A random of subject and condition (task load) is performed for repeated-measures F-statistic by a permutation test to analyze resample data at least 1000 times. For this, the same principal components of interest are used to perform a linear combination and estimate the pattern of task load. The number of resampled data that exceeded the repeated-measures F-statistic is assessed and interpreted as a p-level (Habeck et al. 2005). Finally, participants that deviated from a monotonic trend were detected and the analysis was not carried out if 1) this occurred for more than 30% of the entire group, 2) the random permutation test generated a *p*-level higher than 0.05.

The end result of this analysis is a single group level covariance pattern of brain activity demonstrating monotonic changes with increasing task load for each phase of the DIR task. A threshold of $|z| = 2.33$ for each phase, corresponding to $p < 0.01$, is applied (Habeck et al. 2005).

2.5.3. Statistical analyses of behavioral measures

Kruskall-Wallis non parametric tests were used to compare mean response time and accuracy between each level of task difficulty. Significance was set at 5%, and statistical analyses were carried out with the R software version 3.0.2. All *p* values reported were not corrected for multiple testing.

3. Results

3.1. Participant characteristics

Of the 380 CRESCENDO participants, 337 subjects have been included in the present analysis (35 participants did not complete the DIR task and 8 were removed due to head movements during acquisition). Characteristics of the participants are detailed in Table 1.

As expected, an increase in response time and a decrease in percentage of accurate responses were observed with increasing difficulty of the DIR task. Mean (SD) for response time was: m=1.04 (0.23) sec for letter 1, m=1.26 (0.24) sec for letter 3 and m=1.50 (0.29) sec for letter 6 ($p<0.0001$, two-tailed Kruskal-Wallis test). Percentage of accuracy responses were: m=0.97 (0.05) for letter 1, m=0.96 (0.07) for letter 3 and m=0.86 (0.11) for letter 6 ($p<0.0001$, two-tailed Kruskal-Wallis test).

3.2. Covariance analyses

OrtCVA analyses identified covarying increasing and decreasing activation associated with increasing DIR task difficulty for the three task phases. Examining individual covariance patterns, the majority of participants were observed to show montonic change in expression with increasing task load as assessed by the permutation tests (98% in the stimulation phase, 88% in the retention phase, 70% in the probe phase).

3.2.1. Increased activation associated with increasing task load

Changes in neural activation, increasing simultaneously with increasing task difficulty, presumably reflect more effort on the part of subjects to encode, maintain and retrieve information in memory. Across the three phases of the DIR task, brain regions with covarying increased activation are detailed in Figure 2 and Table 2. During the stimulation phase, we observed bilateral increased activation in the cerebellum (declive and vermis), precentral gyrus and bilateral deep grey matter nuclei (lentiform nucleus and thalamus). During the retention

phase, we also observed bilateral increased activation in the cerebellum (culmen, declive, vermis), lateral temporal cortex (left middle and superior gyrus) and bilateral deep grey matter nuclei (caudate nucleus). During the probe phase, we found bilateral increased activation in the fusiform gyrus and bilateral deep grey matter nuclei (lentiform nucleus and thalamus).

Furthermore, some activated regions were similarly observed during the three phases of the DIR task in bilateral frontal lobes (dorsolateral prefrontal cortex, ventrolateral prefrontal cortex and dorsomesial prefrontal cortex), in bilateral parietal lobes (inferior and superior lobule), bilateral cingulate gyrus, bilateral insula and bilateral deep grey matter nuclei (lentiform nucleus and thalamus).

3.2.2. Decreased activation associated with increasing task load

Covarying decreasing neural activation in response to increasing task difficulty, possibly indicating networks that have to be inhibited to maintain an accurate response, was observed over the three phases of the DIR task. Brain regions showing decreased activation associated with increasing task load are given in Figure 3 and Table 3. During the stimulation phase, bilateral decreased activation was observed in occipital lobes (fusiform gyrus), parietal lobes (superior and inferior lobules), frontal lobes (dorsolateral prefrontal cortex, dorsomesial prefrontal cortex, precentral gyrus), lateral temporal cortex (middle and superior temporal gyrus) and in cingulate gyrus and insula. During the retention phase, we observed decreased activation in the occipital lobes (bilateral lingual gyrus, bilateral cuneus, left fusiform, bilateral middle occipital gyrus and left inferior occipital gyrus), limbic system (bilateral amygdala, bilateral cingulate gyrus and left parahippocampal gyrus), bilateral middle temporal gyrus, bilateral superior parietal lobule and left medial frontal gyrus and in areas of deep grey matter nuclei (bilateral putamen and bilateral thalamus). During the probe phase we found decreased activation in the left medial frontal gyrus, bilateral lingual gyrus, bilateral superior and middle temporal gyrus, bilateral cingulate gyrus and bilateral insula.

4. Discussion

The present fMRI study carried out on a large cohort of healthy elderly persons, aimed to explore normal brain response during different information processing phases of a working memory task with increasing task difficulty. We found a covarying network of brain regions displayed increased expression associated with increasing task load involved, regardless of the task phase: the bilateral dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortex, bilateral dorsomesial prefrontal cortex, bilateral inferior and superior parietal lobule, bilateral cingulate gyrus, bilateral insula and bilateral deep grey matter nuclei (lentiform nucleus and thalamus). These findings confirm previous observations with younger persons, that mobilization of the working memory system involves predominantly, but not exclusively, PFC areas, with concomitant decreased expression in posterior regions. We found a decreased activation associated with increasing task difficulty predominantly in regions of prefrontal cortex, parietal lobules, and cingulate gyrus for the stimulation phase. The spatial distribution of this network suggests similarities with the default mode network during the stimulation phase. Patterns of activation in the PFC were not strongly left-hemisphere dominant although a verbal stimulus was used, probably because short term-maintenance has not been confined to the rehearsal mechanisms of the articulatory loop.

Previous studies using this task have been based on very small numbers (N < 40) and have principally focused on younger subjects (ie <30 year-old) (Desmond et al. 1997; Habeck et al. 2003; Cairo et al. 2004; S. H. A. Chen et Desmond 2005; Habeck et al. 2005; Chang, Crottaz-Herbette, et Menon 2007; Holtzer et al. 2009; Marvel et Desmond 2010) or young vs healthy

elderly subjects (Zarahn et al. 2007; Ansado et al. 2012), and used differing numbers of items (1 to 8 items) and types of encoding stimuli; letters (Bunge et al. 2001; Habeck et al. 2005; Zarahn et al. 2006; Zarahn et al. 2007; Ansado et al. 2013), shapes (Holtzer et al. 2009) or numbers (Adler et al. 2001; Portas et al. 1998) thus limiting comparisons between studies. Moreover, these studies have focused either on specific DIR task phases (Habeck et al. 2005; Zarahn et al. 2006; Zarahn et al. 2007) or all phases together (Bunge et al. 2001; Ansado et al. 2013). It is thus not surprising that previous observations have been inconsistent.

In studies using tasks other than the DIR task, few have provided information focused on decreased networks, in either young subjects (Greicius et Menon 2004), comparing young vs healthy elderly subjects (Sambataro et al. 2010) or comparing healthy elderly subjects to subjects with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease (Rombouts et al. 2005); no studies have to date specifically focused on elderly subjects. By assessing concomitantly increasing and decreasing activation as a function of increased load, and by exploring each phase of a DIR task in order to examine separately the different cognitive processes of working memory in a large and homogeneous sample of healthy elderly participants, this study has significantly refined and expanded knowledge of working memory-related networks in the elderly.

4.1. Increased task load effect

The observations on a larger sample (N = 337) could be a reference data for the study of healthy aging, while observations relating to response to task difficulty may also further inform future analyses relating to cognitive reserve through examination of inter-individual disparities in the recruitment of neural networks (Scarmeas and Stern 2003; Barnett et al. 2006; Stern 2009; Murray et al. 2011; Jones et al. 2011; Liu et al. 2013).

We found increased activation simultaneously with the gradual increasing difficulty of the task in the regions of bilateral cingulate gyrus and left superior parietal lobule during the stimulation phase; bilateral cerebellum, right cingulate gyrus, right dorsolateral prefrontal cortex, bilateral inferior parietal lobule and left middle temporal gyrus during retention; and bilateral regions of ventrolateral and dorsolateral prefrontal cortex, insula and left thalamus during the probe phase. These findings are in accordance with those reported by only two studies (Habeck et al. 2003; Zarahn et al. 2007) assessing task load neural networks activation associated with DIR task of increasing difficulty. During memory tasks, previous studies have identified the involvement of both salience and central executive networks (Fecteau, Bell, et Munoz 2004; Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Menon et Uddin 2010; Bressler et Menon 2010). These networks have been observed previously using resting-state fMRI (Damoiseaux et al. 2006; Seeley et al. 2007; Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Menon et Uddin 2010; Bressler et Menon 2010; A. C. Chen et al. 2013).

Several studies (Cabeza et Nyberg 2000; Bunge et al. 2001; Müller et Knight 2006; Koechlin et Summerfield 2007; Menon et Uddin 2010; Bressler et Menon 2010; A. C. Chen et al. 2013) have suggested that the central executive network is involved in high-level cognitive control and attentional processes by showing that the central executive network is activated during maintenance of information in working memory and during decision-making processes. The DIR task, combining working memory and decision-making processes, may thus be assumed to recruit the central executive network. The spatial distribution of central executive network has been well described in the literature and appears to implicate bilateral dorsolateral and dorsomesial prefrontal cortex and bilateral lateral parietal cortex (Sauseng et al. 2005; Seeley et al. 2007; Menon et Uddin 2010; Sridharan, Levitin, et Menon 2008). In our study, we have

identified these regions in each phase of the task, with increasing activation simultaneously with the gradual increasing task difficulty.

In addition to the central executive network, the salience network has also been hypothesized to be involved in working memory, especially in cognitive processes involving monitoring, decision-making, and cognitive control (Bunge et al. 2001; Seeley et al. 2007; Menon et Uddin 2010; A. C. Chen et al. 2013; Cabeza et Nyberg 2000; Crottaz-Herbette et Menon 2006; Johnston et al. 2007). The spatial distribution of this network in younger persons has been observed to comprise bilateral regions of the ventrolateral prefrontal cortex, insula and cingulate gyrus (Cabeza et Nyberg 2000; Crottaz-Herbette et Menon 2006; Johnston et al. 2007). These regions were observed in this elderly cohort to be implicated in each phases of the task, with increasing activation simultaneously with the gradual increasing difficulty of the task.

However, we identified some differences between our results and previous studies (Habeck et al. 2003; Zarahn et al. 2007). Concerning additional activation not described previously, we observed, during the stimulation phase, additional activation in bilateral cerebellum, bilateral insula, bilateral precentral gyrus, right dorsolateral prefrontal cortex, bilateral ventrolateral prefrontal cortex, bilateral cuneus, bilateral inferior parietal lobule, right superior parietal lobule, left postcentral gyrus, left middle temporal gyrus, bilateral superior temporal gyrus and bilateral lentiform nucleus. During the retention phase, we observed supplementary activation in left dorsolateral prefrontal cortex, bilateral ventrolateral prefrontal cortex, bilateral insula, left cingulate gyrus, bilateral superior parietal lobule, bilateral caudate and left superior temporal gyrus. Finally, during the probe phase we observed additional activation in bilateral cingulate gyrus, bilateral fusiform gyrus, right lentiform nucleus, bilateral dorsomesial prefrontal cortex and bilateral superior parietal lobule. An explanation could stem from differences in age and performance of the groups included in previous studies. With regard to age, studies by Habeck et al. 2003 and Zarahn et al. 2007 included subjects who were younger than those in the present study. In both these studies subjects not surprisingly performed better (response time shortened by 100 to 400 ms).The present study has been sufficiently powered to take into account age and performance effects.

We may thus hypothesize, that previously observed differences in observed activation may be largely attributable to between-study heterogeneity in age and performance. The DIR task being effortless for younger persons, they may be expected to succeed and increase activation with increased difficulty more than older persons. This difference in activation could be related to the concept of neural efficiency in both groups.

On the other hand, previous studies (Habeck et al. 2003; Zarahn et al. 2007) identified regions that we were not able to reproduce. During the stimulation phase, previous work has identified activation in the right parahippocampus; during the retention phase, activation in the bilateral precentral gyrus; during the probe phase, bilaterally in the cerebellum. This could indicate a ceiling effect for increased neural activity in relation to increasing demands of the task. That is, irrespective of difficulty level, older individuals may reach a maximum neural activation level, which cannot then be further increased in response to task difficulty.

4.2.Decreased task load effect

Previous studies assumed that, increased activation in some brain regions occurs simultaneously with attenuation of activation in other regions, in order to perform the DIR task (Mayberg et al. 1999; Simpson, Snyder, et al. 2001; Simpson, Drevets, et al. 2001). The attenuated networks have been implicated in memory processes or interfering thoughts such as conscious awareness. Consistent with the second objective of the present study, we have

identified networks with decreased activation associated with the increasing difficulty of the DIR task, depending on the phase of the task.

During the stimulation phase, we observed bilateral decreased activation in the middle and superior temporal gyrus, cingulate gyrus, parietal lobes, dorsolateral and ventrolateral prefrontal cortex. Previous studies (Greicius et al. 2004; Broyd et al. 2009; Buckner, Andrews-Hanna, et Schacter 2008; Sambataro et al. 2010; Bluhm et al. 2011 ; Bastin et al. 2012; Li, Mai, et Liu 2014; Amft et al. 2014) suggested that these regions are functionally connected in the Default Mode Network (DMN).

In the present study, the spatial distribution of regions with decreased activation suggests implication of the DMN. This finding is consistent with studies in which DMN has been shown to decrease during cognitive tasks, especially during passive sensory tasks (Greicius et Menon 2004), verbal fluency tasks (Dong et al. 2012), verb generation task (Persson et al. 2007) or visual encoding and non-spatial working memory tasks (Rombouts et al. 2005). DMN has never been reported in a DIR task and this is the first study to highlight DMN decreased activation simultaneously with the gradual increasing difficulty of a DIR task during the stimulation phase.

4.3.Relationship between increased and decreased task load effect

In brief, when the difficulty of the DIR task increases, we observed simultaneously increased activation in salience and central executive networks and decreased activation in DMN (figure 4). Previous studies have suggested that the salience network serves to initiate dynamic switching between the central executive network and DMN (Menon et Uddin 2010; Palaniyappan et Liddle 2012; Bressler et Menon 2010; Habeck et al. 2005; Pochon et al. 2002).

4.4.Limitations

A limitation of the present study was our inability to explore the involvement of the cerebellum due to a limited acquisition field. Furthermore, we analyzed increased and decreased activation associated with increasing task load on the basis of a linear model, in accordance with previous studies. However, some authors suggest that a quadratic model may be more appropriate (Kirschen et al. 2005).

5. Conclusion

Our results suggest that neural networks implicated in working memory functioning in an elderly cohort implicate two distinct networks: salience and central executive. Our results suggest an increased activation in salience and central executive networks and a decreased activation in DMN. Disease-related modifications in these networks and their relation to cognitive reserve could possibly explain clinical discrepancies between individuals and there is a need for further studies investigating this possibility.

Acknowledgements

We thank all participants of the CRESCENDO Study and the CRESCENDO research team comprising research scientists, statisticians, study coordinators, neuropsychologists, general practitioners, data managers, administrative assistants and data entry staff, whom together made the study possible.

This CRESCENDO study was carried out with the financial support of the « ANR – Agence Nationale de la Recherche - The French National Research Agency », project « Projet ANR – 2010-MALZ-007» and the Credit CR grant NIA RO1 AG26158. CC was founded by the grant

"Chercheur d'Avenir" allocated by the Languedoc Roussillon administrative regional district (France).

6. References

Adler, C M, K W Sax, S K Holland, V Schmithorst, L Rosenberg, et S M Strakowski. 2001. « Changes in Neuronal Activation with Increasing Attention Demand in Healthy Volunteers: An fMRI Study ». *Synapse (New York, N.Y.)* 42 (4): 266‑272. doi:10.1002/syn.1112.

Amft M, Bzdok D, Laird AR, et al. (2014) Definition and characterization of an extended social-affective default network. Brain Struct Funct. doi: 10.1007/s00429-013-0698-0

Ansado, Jennyfer, Oury Monchi, Nourane Ennabil, Johnathan Deslauriers, Thomas Jubault, Sylvane Faure, et Yves Joanette. 2013. « Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization ». *Neuroscience research*, février. doi:10.1016/j.neures.2013.01.012.

Ansado, Jennyfer, Oury Monchi, Nourane Ennabil, Sylvane Faure, et Yves Joanette. 2012. « Load-Dependent Posterior-Anterior Shift in Aging in Complex Visual Selective Attention Situations ». *Brain Research* 1454 (mai): 14‑22. doi:10.1016/j.brainres.2012.02.061.

Ashburner, John. 2012. « SPM: A History ». *NeuroImage* 62 (2): 791‑800. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.025.

Ashburner, John. 2007. « A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm ». *NeuroImage* 38 (1): 95‑113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007.

Baddeley, Alan. 1988. « Working Memory, Oxford University Press, Oxford 1986. No. of Pages: 289. » *Applied Cognitive Psychology* 2 (2): 166‑68. doi:10.1002/acp.2350020209.

Baddeley, Alan. 2012. « Working Memory: Theories, Models, and Controversies ». *Annual Review of Psychology* 63: 1‑29. doi:10.1146/annurev-psych-120710-100422.

Barnett, J H, C H Salmond, P B Jones, et B J Sahakian. 2006. « Cognitive reserve in neuropsychiatry ». *Psychological medicine* 36 (8): 1053‑1064. doi:10.1017/S0033291706007501.

Bressler, Steven L, et Vinod Menon. 2010. « Large-Scale Brain Networks in Cognition: Emerging Methods and Principles ». *Trends in Cognitive Sciences* 14 (6): 277‑290. doi:10.1016/j.tics.2010.04.004.

Bunge, Silvia A., Kevin N. Ochsner, John E. Desmond, Gary H. Glover, et John D. E. Gabrieli. 2001. « Prefrontal Regions Involved in Keeping Information in and out of Mind ». *Brain* 124 (10): 2074‑2086. doi:10.1093/brain/124.10.2074.

Cabeza, R, et L Nyberg. 2000. « Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 12 (1): 1‑47.

Cairo, Tara A, Peter F Liddle, Todd S Woodward, et Elton T C Ngan. 2004. « The Influence of Working Memory Load on Phase Specific Patterns of Cortical Activity ». *Brain Research. Cognitive Brain Research* 21 (3): 377‑387. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.06.014.

Chang, Catherine, Sonia Crottaz-Herbette, et Vinod Menon. 2007. « Temporal Dynamics of Basal Ganglia Response and Connectivity during Verbal Working Memory ». *NeuroImage* 34 (3): 1253‑1269. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.056.

Chen, Ashley C., Desmond J. Oathes, Catie Chang, Travis Bradley, Zheng-Wei Zhou, Leanne M. Williams, Gary H. Glover, Karl Deisseroth, et Amit Etkin. 2013. « Causal Interactions between Fronto-Parietal Central Executive and Default-Mode Networks in Humans ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, novembre, 201311772. doi:10.1073/pnas.1311772110.

Chen, S H Annabel, et John E Desmond. 2005. « Temporal Dynamics of Cerebro-Cerebellar Network Recruitment during a Cognitive Task ». *Neuropsychologia* 43 (9): 1227‑1237. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.015.

Coltheart, M. (Apr 2006). « What has functional neuroimaging told us about the mind (so far)? ». *Cortex* **42** (3): 323–31

Crottaz-Herbette, S, et V Menon. 2006. « Where and When the Anterior Cingulate Cortex Modulates Attentional Response: Combined fMRI and ERP Evidence ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 18 (5): 766‑780. doi:10.1162/jocn.2006.18.5.766.

Curtis C. E., D'Esposito, M. (September 2003). "Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory". *Trends in Cognitive Sciences* **7** (9): 415–423

Damoiseaux, J. S., S. A. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, et C. F. Beckmann. 2006. « Consistent resting-state networks across healthy subjects ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (37): 13848‑13853. doi:10.1073/pnas.0601417103.

Dayan, Eran, Irit Sella, Albert Mukovskiy, Yehonatan Douek, Martin A. Giese, Rafael Malach, et Tamar Flash. 2014. « The Default Mode Network Differentiates Biological From Non-Biological Motion ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, septembre. doi:10.1093/cercor/bhu199.

Desmond, J E, J D Gabrieli, A D Wagner, B L Ginier, et G H Glover. 1997. « Lobular Patterns of Cerebellar Activation in Verbal Working-Memory and Finger-Tapping Tasks as Revealed by Functional MRI ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (24): 9675‑9685.

Fecteau, Jillian H., Andrew H. Bell, et Douglas P. Munoz. 2004. « Neural Correlates of the Automatic and Goal-Driven Biases in Orienting Spatial Attention ». *Journal of Neurophysiology* 92 (3): 1728‑1737. doi:10.1152/jn.00184.2004.

Fuster JM (1973). "Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory". *Journal of Neurophysiology* **36** (1): 61–78

Friston, K. J., A. P. Holmes, K. J. Worsley, J.-P. Poline, C. D. Frith, et R. S. J. Frackowiak. 1994. « Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach ». *Human Brain Mapping* 2 (4): 189‑210. doi:10.1002/hbm.460020402.

Greicius, Michael D, et Vinod Menon. 2004. « Default-Mode Activity during a Passive Sensory Task: Uncoupled from Deactivation but Impacting Activation ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 16 (9): 1484‑1492. doi:10.1162/0898929042568532.

Habeck, Christian, H John Hilton, Eric Zarahn, Joseph Flynn, James Moeller, et Yaakov Stern. 2003. « Relation of cognitive reserve and task performance to expression of regional covariance networks in an event-related fMRI study of nonverbal memory ». *NeuroImage* 20 (3): 1723‑1733.

Habeck, Christian, Brian C Rakitin, James Moeller, Nikolaos Scarmeas, Eric Zarahn, Truman Brown, et Yaakov Stern. 2005. « An event-related fMRI study of the neural networks underlying the encoding, maintenance, and retrieval phase in a delayed-match-to-sample task ». *Brain research. Cognitive brain research* 23 (2-3): 207‑220. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.10.010.

Holtzer, Roee, Brian C Rakitin, Jason Steffener, Joe Flynn, Arjun Kumar, et Yaakov Stern. 2009. « Age effects on load-dependent brain activations in working memory for novel material ». *Brain research* 1249 (janvier): 148‑161. doi:10.1016/j.brainres.2008.10.009.

Johnston, Kevin, Helen M Levin, Michael J Koval, et Stefan Everling. 2007. « Top-down Control-Signal Dynamics in Anterior Cingulate and Prefrontal Cortex Neurons Following Task Switching ». *Neuron* 53 (3): 453‑462. doi:10.1016/j.neuron.2006.12.023.

Jones, Richard N, Jennifer Manly, M Maria Glymour, Dorene M Rentz, Angela L Jefferson, et Yaakov Stern. 2011. « Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve ». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 17 (4): 593‑601. doi:10.1017/S1355617710001748.

Koechlin, Etienne, et Christopher Summerfield. 2007. « An Information Theoretical Approach to Prefrontal Executive Function ». *Trends in Cognitive Sciences* 11 (6): 229‑235. doi:10.1016/j.tics.2007.04.005.

Linden, David E. J., Robert A. Bittner, Lars Muckli, James A. Waltz, Nikolaus Kriegeskorte, Rainer Goebel, Wolf Singer, et Matthias H. J. Munk. 2003. « Cortical Capacity Constraints for Visual Working Memory: Dissociation of fMRI Load Effects in a Fronto-Parietal Network ». *NeuroImage* 20 (3): 1518‑30.

Liu, Yuanyuan, Zeng-Lin Cai, Shouru Xue, Xinyu Zhou, et Fangping Wu. 2013. « Proxies of Cognitive Reserve and Their Effects on Neuropsychological Performance in Patients with Mild Cognitive Impairment ». *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 20 (4): 548‑553. doi:10.1016/j.jocn.2012.04.020.

Manoach, Dara S, Douglas N Greve, Kristen A Lindgren, et Anders M Dale. 2003. « Identifying Regional Activity Associated with Temporally Separated Components of Working Memory Using Event-Related Functional MRI ». *NeuroImage* 20 (3): 1670‑1684.

Marvel, Cherie L, et John E Desmond. 2010. « The Contributions of Cerebro-Cerebellar Circuitry to Executive Verbal Working Memory ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 46 (7): 880‑895. doi:10.1016/j.cortex.2009.08.017.

Mayberg, H S, M Liotti, S K Brannan, S McGinnis, R K Mahurin, P A Jerabek, J A Silva, et al. 1999. « Reciprocal Limbic-Cortical Function and Negative Mood: Converging PET Findings in Depression and Normal Sadness ». *The American Journal of Psychiatry* 156 (5): 675‑682.

Menon, Vinod, et Lucina Q. Uddin. 2010. « Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function ». *Brain structure & function* 214 (5-6): 655‑667. doi:10.1007/s00429-010-0262-0.

Müller, N G, et R T Knight. 2006. « The Functional Neuroanatomy of Working Memory: Contributions of Human Brain Lesion Studies ». *Neuroscience* 139 (1): 51‑58. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.09.018.

Murray, Alison D, Roger T Staff, Christopher J McNeil, Sima Salarirad, Trevor S Ahearn, Nazahah Mustafa, et Lawrence J Whalley. 2011. « The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases ». *Brain: a journal of neurology* 134 (Pt 12): 3687‑3696. doi:10.1093/brain/awr259.

Nee, Derek Evan, Joshua W. Brown, Mary K. Askren, Marc G. Berman, Emre Demiralp, Adam Krawitz, et John Jonides. 2013. « A Meta-Analysis of Executive Components of Working Memory ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 23 (2): 264‑82. doi:10.1093/cercor/bhs007.

Nystrom, L E, T S Braver, F W Sabb, M R Delgado, D C Noll, et J D Cohen. 2000. « Working Memory for Letters, Shapes, and Locations: fMRI Evidence against Stimulus-Based Regional Organization in Human Prefrontal Cortex ». *NeuroImage* 11 (5 Pt 1): 424‑446. doi:10.1006/nimg.2000.0572.

Palaniyappan, Lena, et Peter F Liddle. 2012. « Does the Salience Network Play a Cardinal Role in Psychosis? An Emerging Hypothesis of Insular Dysfunction ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 37 (1): 17‑27. doi:10.1503/jpn.100176.

Persson, Jonas, Cindy Lustig, James K. Nelson, et Patricia A. Reuter-Lorenz. 2007. « Age Differences in Deactivation: A Link to Cognitive Control? ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 19 (6): 1021‑32. doi:10.1162/jocn.2007.19.6.1021.

Pochon, J. B., R. Levy, P. Fossati, S. Lehericy, J. B. Poline, B. Pillon, D. Le Bihan, et B. Dubois. 2002. « The Neural System That Bridges Reward and Cognition in Humans: An fMRI Study ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (8): 5669‑5674. doi:10.1073/pnas.082111099.

Portas, C M, G Rees, A M Howseman, O Josephs, R Turner, et C D Frith. 1998. « A Specific Role for the Thalamus in Mediating the Interaction of Attention and Arousal in Humans ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 18 (21): 8979‑8989.

Rombouts, Serge A R B, Frederik Barkhof, Rutger Goekoop, Cornelis J Stam, et Philip Scheltens. 2005. « Altered Resting State Networks in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease: An fMRI Study ». *Human Brain Mapping* 26 (4): 231‑239. doi:10.1002/hbm.20160.

Rottschy C, Caspers S, Roski C, et al. (2013) Differentiated parietal connectivity of frontal regions for “what” and “where” memory. Brain Struct Funct 218:1551–1567. doi: 10.1007/s00429-012-0476-4

Sambataro, Fabio, Vishnu P Murty, Joseph H Callicott, Hao-Yang Tan, Saumitra Das, Daniel R Weinberger, et Venkata S Mattay. 2010. « Age-Related Alterations in Default Mode Network: Impact on Working Memory Performance ». *Neurobiology of Aging* 31 (5): 839‑852. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022.

Sauseng, Paul, Wolfgang Klimesch, Manuel Schabus, et Michael Doppelmayr. 2005. « Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory ». *International Journal of Psychophysiology*, EEG Coherence, 57 (2): 97‑103. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.03.018.

Scarmeas, Nikolaos, et Yaakov Stern. 2003. « Cognitive reserve and lifestyle ». *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 25 (5): 625‑633. doi:10.1076/jcen.25.5.625.14576.

Seeley, William W., Vinod Menon, Alan F. Schatzberg, Jennifer Keller, Gary H. Glover, Heather Kenna, Allan L. Reiss, et Michael D. Greicius. 2007. « Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control ». *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (9): 2349‑2356. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.

Simpson, Joseph R., Wayne C. Drevets, Abraham Z. Snyder, Debra A. Gusnard, et Marcus E. Raichle. 2001. « Emotion-Induced Changes in Human Medial Prefrontal Cortex: II. During Anticipatory Anxiety ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (2): 688‑693. doi:10.1073/pnas.98.2.688.

Simpson, Joseph R., Abraham Z. Snyder, Debra A. Gusnard, et Marcus E. Raichle. 2001. « Emotion-Induced Changes in Human Medial Prefrontal Cortex: I. During Cognitive Task Performance ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (2): 683‑687. doi:10.1073/pnas.98.2.683.

Smith, E. E., Jonides, J., Marshuetz, C., Koeppe, R. A. (February 1998). "Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95** (3): 876–82

Sridharan, Devarajan, Daniel J. Levitin, et Vinod Menon. 2008. « A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (34): 12569‑12574. doi:10.1073/pnas.0800005105

Steffener, Jason, et Yaakov Stern. 2012. « Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging ». *Biochimica et biophysica acta* 1822 (3): 467‑473. doi:10.1016/j.bbadis.2011.09.012.

Stern, Yaakov. 2009. « Cognitive reserve ». *Neuropsychologia* 47 (10): 2015‑2028. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.

The 3C Study Group. 2003. « Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population ». *Neuroepidemiology* 22 (6): 316‑25. doi:10.1159/000072920.

Zarahn, Eric, Brian C Rakitin, Diane Abela, Joseph Flynn, et Yaakov Stern. 2006. « Distinct Spatial Patterns of Brain Activity Associated with Memory Storage and Search ». *NeuroImage* 33 (2): 794‑804. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.020.

Zarahn, Eric, Brian Rakitin, Diane Abela, Joseph Flynn, et Yaakov Stern. 2007. « Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task ». *Neurobiology of aging* 28 (5): 784‑798. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.002.

7. Appendices

7.1. Figures

7.1.1. Figure 1

Title

Schema of the Delay Item Recognition (DIR) task.

Legend

Each trial of the DIR task included 3 phases: 1) stimulation phase: presentation over 3 seconds of one, three or six capital letters, 2) retention phase: presentation over 7 seconds of a blank screen and 3) probe phase: presentation over 3 seconds of one lowercase letter where subjects indicate whether or not the letter matched with the study array. An inter-trial interval consisting of the presentation of a blank screen over three seconds marked the beginning of each trial. Subjects underwent 3 runs each containing 30 trials (10 trials for each of the three set sizes: 1, 3 or 6 letters pseudo-randomly sequenced) with five true negative and five true positive probes per set.

Name

figure-1-task.tif

7.1.2. Figure 2

Title

Increased activation associated with increasing task load.

Legend

Neural activation increasing simultaneously with the gradual increasing difficulty of the task, identified using the Ordinal Trend Canonical Variates Analysis (OrtCVA) method for 337 subjects.

Regions with increased activation being statistically significant (Z score ≥ 2.33) are displayed on transverse slices (MNI space, MRIcroGL software, ch256 template) for (a) stimulation phase (b) retention phase and (c) probe phase of the DIR task. The label number is reported for each slice.

a) During the stimulation phase, regions are activated bilaterally, in the cerebellum, frontal lobe (ventrolateral prefrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex and dorsomesial prefrontal

cortex), parietal lobe (inferior and superior parietal lobules), lateral temporal cortex, insula, cingulate gyrus and in the deep grey matter nuclei (lentiform nucleus and thalamus). b) During the retention phase, activation involves the same bilateral regions apart from lateral temporal cortex. c) During the probe phase, activation is mainly seen bilaterally in the ventrolateral prefrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex, dorsomesial prefrontal cortex, in the superior parietal lobules, in the insula, in the cingulate gyrus and in the deep grey matter nuclei (lentiform nucleus and thalamus).

Name

figure-2-increased-activation.tif

7.1.3. Figure 3

Title:

Decreased activation associated with increasing task load.

Legend

Neural activation decreasing simultaneously with the gradual increasing difficulty of the task, identified using the Ordinal Trend Canonical Variates Analysis (OrtCVA) method is reported for 337 subjects.

Regions with decreased activation being statistically significant (Z score ≥ 2.33) are displayed on transverse slices (MNI space, MRIcroGL software, ch256 template) for (a) stimulation phase (b) retention phase and (c) probe phase of the DIR task. The label number is reported for each slice.

a) During the stimulation phase, regions are decreased bilaterally, in the medial temporal cortex, inferior parietal lobule, cingulate gyrus and prefrontal cortex (dorsolateral, ventrolateral and dorsomesial). b) During the retention phase, decreased activation involves bilaterally the cingulate gyrus, the occipital cortex, the medial temporal cortex and the deep grey matter nuclei (lentiform nucleus and thalamus). c) During the probe phase, decreased activation are mainly seen bilaterally in the cingulate gyrus, the insula, and the lateral temporal cortex.

Name

figure-3-decreased-activation.tif

7.1.4. Figure 4

Title:

Task load related networks of the delay item recognition task.

Legend

We suggest that neural networks implicated in working memory functioning in an elderly cohort are distributed in 3 distinct networks: salience and central executive networks which increased activation is associated with increasing difficulty of the DIR task and the default mode network which is related to task load decreased activation.

Regions have been identified using Ordinal Trend Canonical Variates Analysis (OrtCVA) method and have been schematized on transverse slices (MNI space, MRIcroGL software, ch256 template). MNI coordinates are reported for each region and the label number is reported for each slice.

The central executive network (orange) is composed of (a) dorsomesial prefrontal cortex [6, 32, 34], (b) left dorsolateral prefrontal cortex [-47, 20, 37], (c) right dorsolateral prefrontal cortex [47, 20, 37], (d) left parietal lobule [-35, -70, 36] and (e) right parietal lobule [35, -70, 36].

The salience network (yellow) is composed of (f) left cingulate gyrus [-8, 13, 37], (g) right cingulate gyrus [8, 13, 37], (h) left insula [-32, 23, 3], (i) right insula [34, 20, 3].

The default mode network (blue) is composed of (j) dorsomesial prefrontal cortex [-4, 49, 17], (k) superior parietal lobule – precuneus [-3, -54, 24], (l) left temporal lateral cortex [-48, -62, 25], (m) right temporal lateral cortex [48, -62, 25], (n) left inferior parietal lobule [50, 56, 25] and (o) right inferior parietal lobule [53, -47, 25].

Name

figure-4-cen-sn-dmn.tif

7.2. Tables

7.2.1.Table 1

Title

Characteristics of the 337 CRESCENDO participants

Legend

Data are mean (SD) or number of subjects (%). Laterality was assessed by the Edinburgh handedness inventory questionnaire. Education level was classified as low (5 years of schooling or less), medium low (6–9 years), medium high (10–12 years), and high (more than 12 years). Cognitive deficit was assessed by the Mini Mental State Examination (Cut-off for possible dementia < 24). Delayed item recognition task performances (response time and accuracy) are reported in each level of stimulus difficulty determined by the number of letters (Letter 1, Letter 3 and Letter 6)

Abbreviations: BMI, Body Mass Index; MRI, magnetic resonance imaging; MMSE, Mini Mental State Examination.

Name

table1-participants.docx

7.2.2.Table 2

Title

Increased activation associated with increasing task load.

Legend

MNI locations of brain regions with significant increased activation across load levels during stimulation, retention and probe phases, as ascertained by a bootstrap resampling test (Z score ≥ 2.33).

Abbreviations. VLPFC: ventrolateral prefrontal cortex, DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex, MPFC: medial prefrontal cortex, L: left, R: right.

Name:

table2-increased-activation.docx

7.2.3.Table 3

Title:

Decreased activation associated with increasing task load.

Legend:

MNI locations of brain regions with significant decreased activation across load levels during stimulation, retention and probe phases, as ascertained by a bootstrap resampling test (Z score ≥ 2.33).

Abbreviations. VLPFC: ventrolateral prefrontal cortex, DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex, MPFC: medial prefrontal cortex, L: left, R: right.

Name:

Table3-decreased-activation.docx

Figure 1

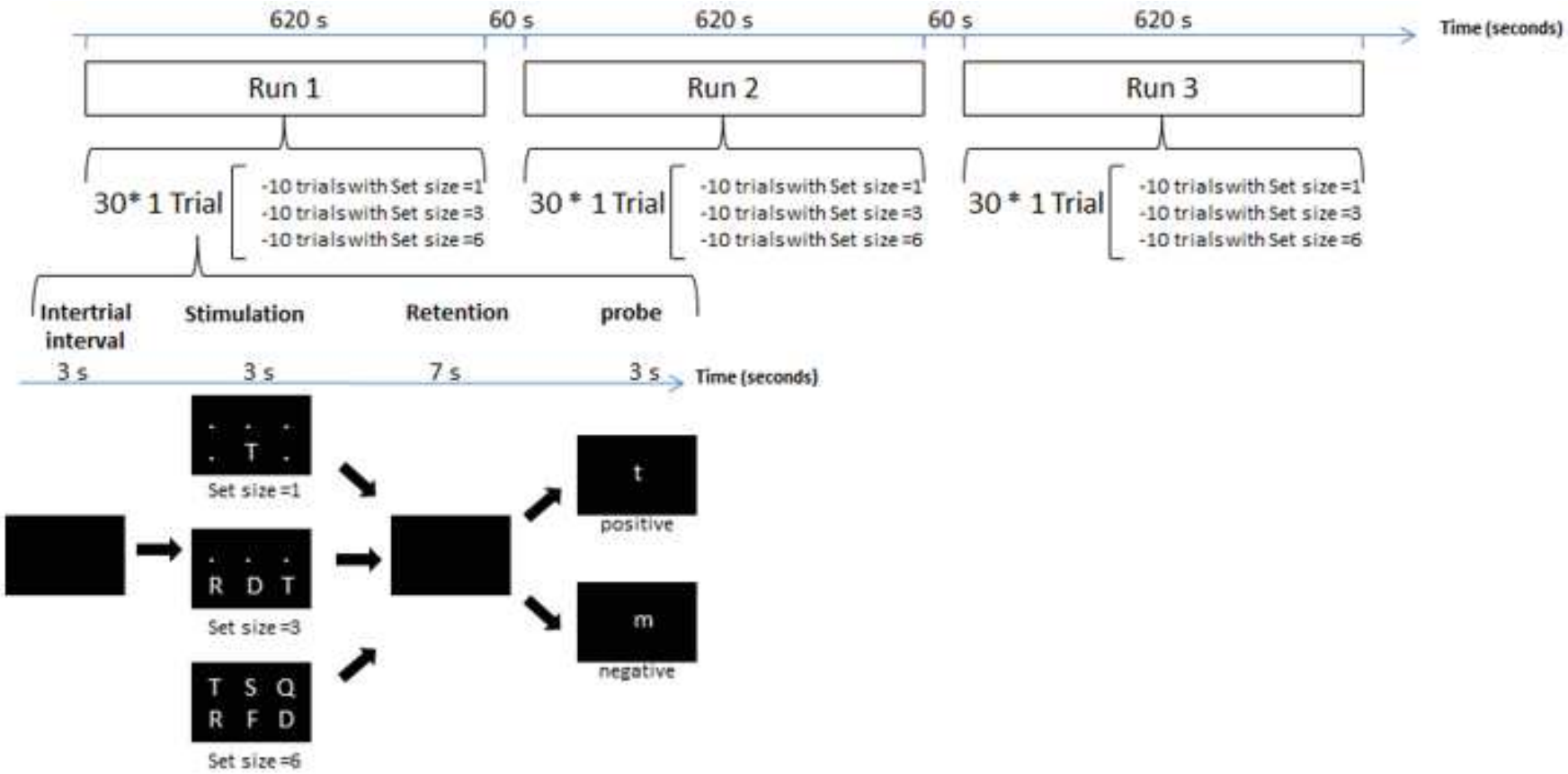
620 s
60 s
620 s
60 s
620 s
Time (seconds)
Run 1
Run 2
Run 3
30* 1 Trial
-10 trials with Set size =1
-10 trials with Set size =3
-10 trials with Set size =6
30 * 1 Trial
-10 trials with Set size =1
-10 trials with Set size =3
-10 trials with Set size =6
30 * 1 Trial
-10 trials with Set size =1
-10 trials with Set size =3
-10 trials with Set size =6
Intertrial interval
Stimulation
Retention
probe
3 s
3 s
7 s
3 s
Time (seconds)
T
Set size =1
R D T
Set size =3
T S Q
R F D
Set size =6
t
positive
m
negative

Figure 2

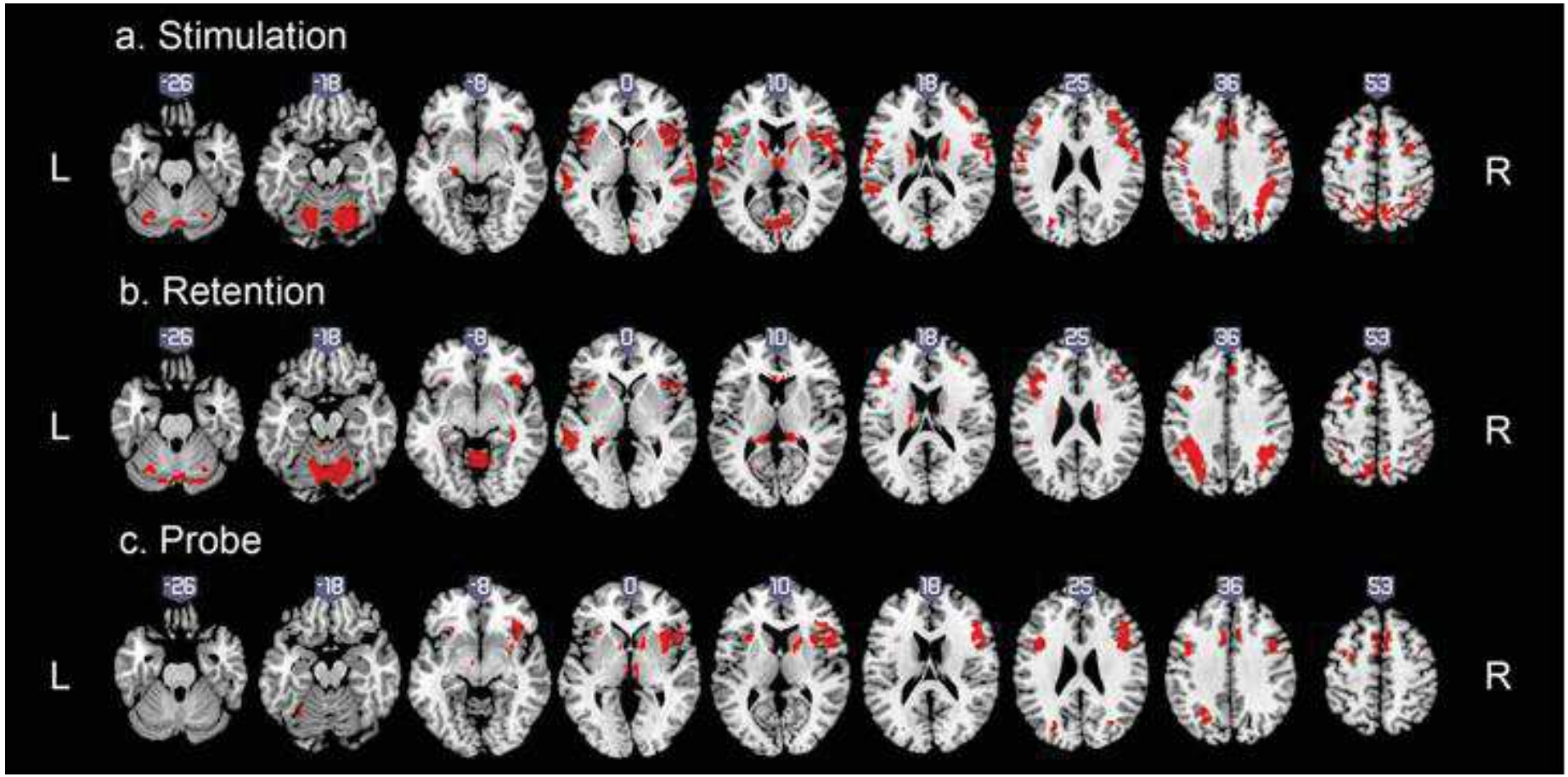

Figure 3

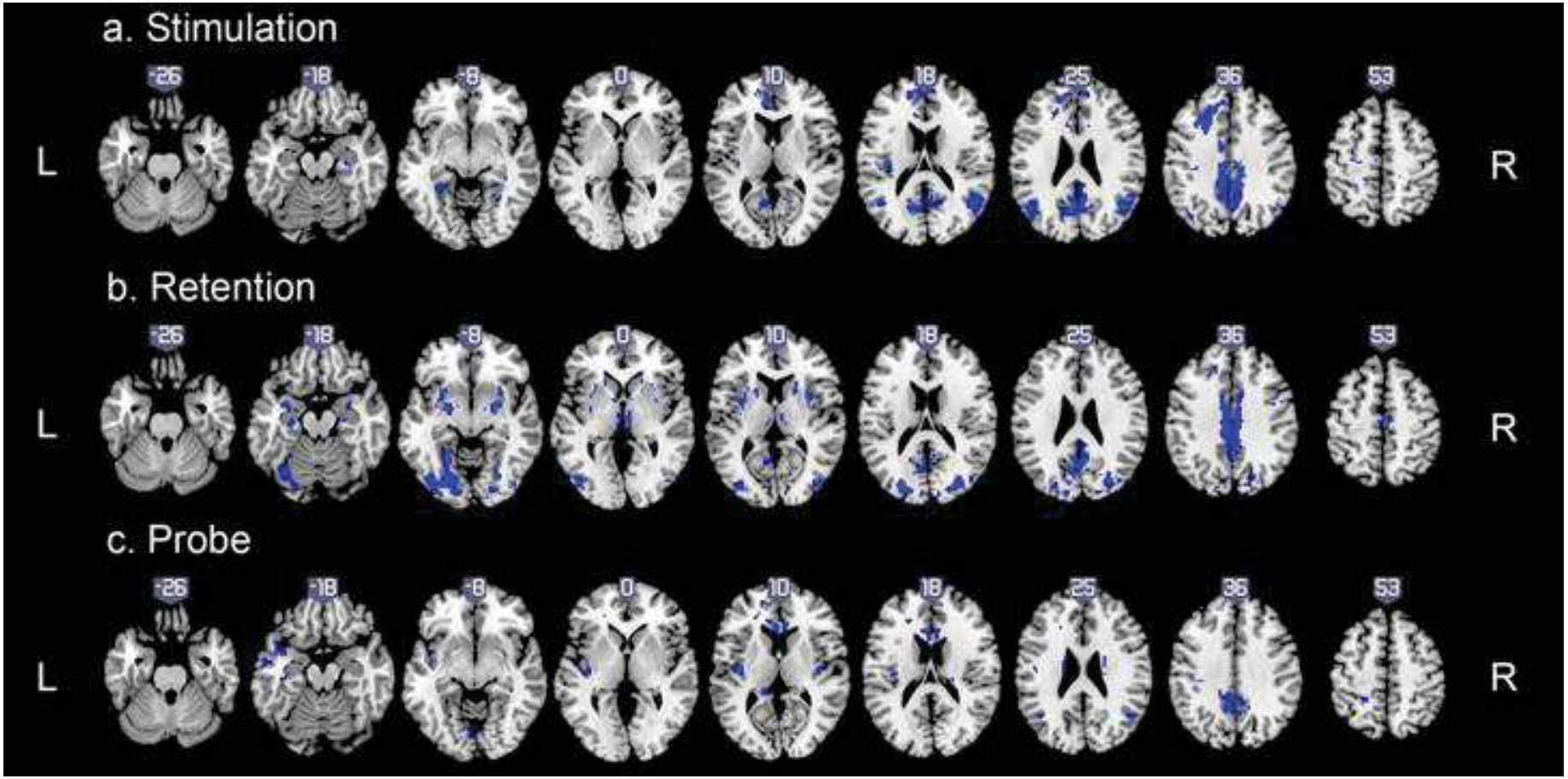
a. Stimulation
-26
-18
-8
0
10
18
25
36
53
L
R
b. Retention
-26
-18
-8
0
10
18
25
36
53
L
R
c. Probe
-26
-18
-8
0
10
18
25
36
53
L
R

Figure 4

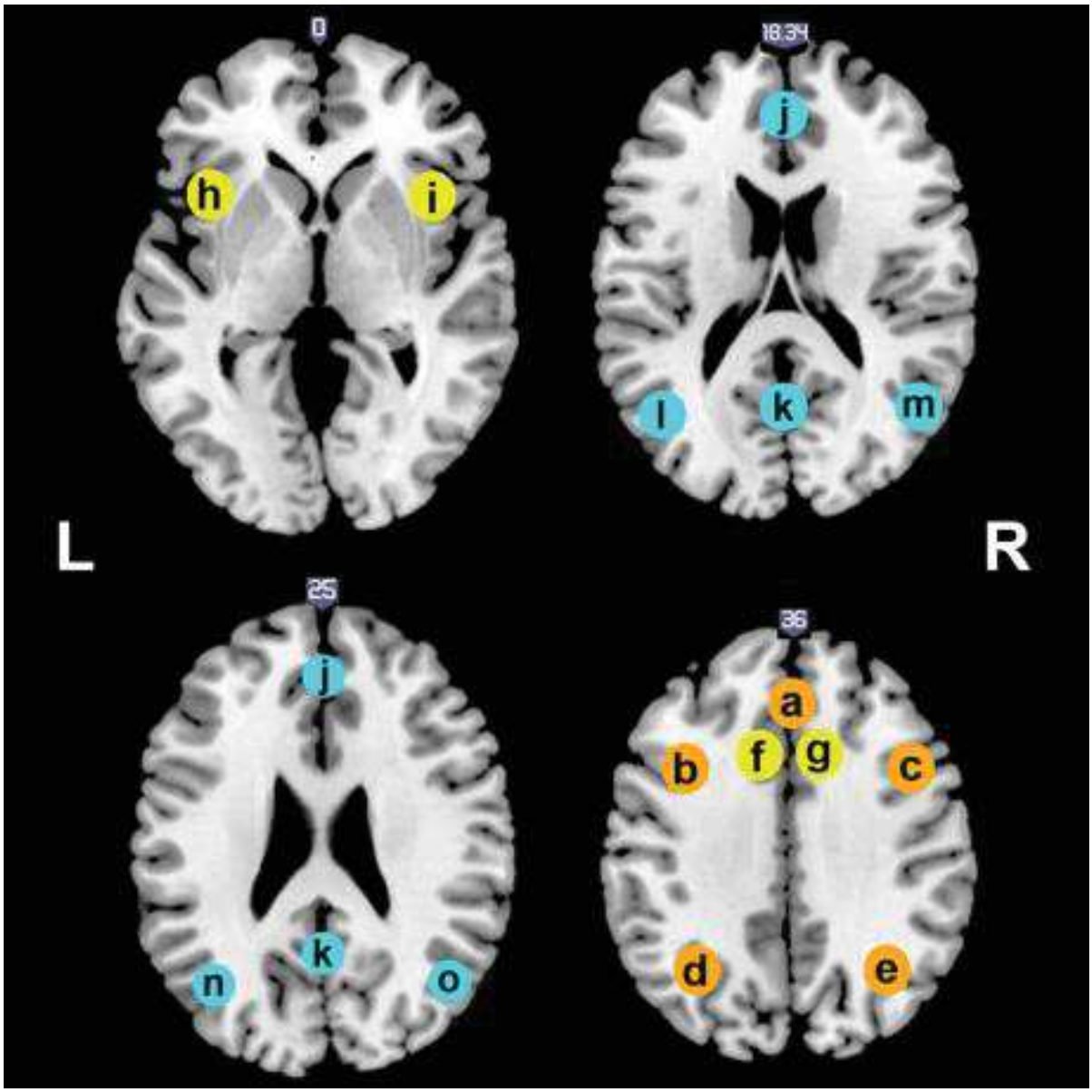

Table 1

Variables	Participants included in the analysis of DIR task N=337
Women, n (%)	184 (54.6)
Age at MRI acquisition, mean (SD), years	81.9 (3.7)
Laterality, n (%)	
Ambidextrous	16 (4.7)
Right handed	309 (91.7)
Left handed	12 (3.6)
BMI, mean (SD), kg/m^2	24.31 (3.3)
Level of education, n (%)	
Low	63 (18.7)
Medium low	90 (26.7)
Medium high	70 (20.8)
High	114 (33.8)
Current lifestyle, n (%)	
Alone	63 (18.3)
Couple or living with family members	274 (81.3)
MMSE, mean (SD)	28.62 (1.5)
Cardiovascular disease, n (%)	77 (22.9)
Response time, mean (SD)	
Letter 1	1.04 (0.23)
Letters 3	1.26 (0.24)
Letters 6	1.50 (0.29)
Accuracy, mean (SD)	
Letter 1	0.97 (0.05)
Letters 3	0.96 (0.07)
Letters 6	0.86 (0.11)

Table 2

Cortex	Structure	Cerebrum	mni coordinates		
Stimulation					
Cerebellum	Declive	L	-22	-63	-20
Cerebellum	Declive	R	24	-68	-23
Cerebellum	Vermis	R	-1	-74	-24
Cerebellum	Vermis	L	-2	-74	-23
insular	Insula	R	42	16	5
insular	Insula	L	-42	13	-2
Primary Motor	Precentral Gyrus	R	57	2	22
Primary Motor	Precentral Gyrus	L	-50	-5	36
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	R	4	26	43
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	L	-4	27	42
DLPFC	Middle Frontal Gyrus	R	41	32	26
VLPFC	Inferior Frontal Gyrus	R	48	19	-5
VLPFC	Inferior Frontal Gyrus	L	-46	17	-4
Limbic	Cingulate Gyrus	R	5	22	46
Limbic	Cingulate Gyrus	L	-4	13	46
Occipital	Cuneus	R	9	-71	9
Occipital	Cuneus	L	-6	-76	9
Parietal	Inferior Parietal Lobule	R	33	-61	43
Parietal	Inferior Parietal Lobule	L	-35	-50	47
Parietal	Superior Parietal Lobule	R	32	-61	45
Parietal	Superior Parietal Lobule	L	-23	-71	47
Parietal	Postcentral	L	-62	-13	27
Lateral Temporal	Middle Temporal Gyrus	L	-60	-26	-4
Lateral Temporal	Superior Temporal Gyrus	R	61	-19	-4
Lateral Temporal	Superior Temporal Gyrus	L	-60	-37	17
Deep gray nuclei	Lentiform Nucleus	L	-11	0	3
Deep gray nuclei	Lentiform Nucleus	R	13	5	1
Deep gray nuclei	Thalamus	L	-3	-11	11
Deep gray nuclei	Thalamus	R	5	-10	11
Retention					
Cerebellum	Culmen	R	7	-54	-5
Cerebellum	Culmen	L	-6	-53	-7
Cerebellum	Declive	R	23	-73	-22
Cerebellum	Declive	L	-20	-71	-21
Cerebellum	Vermis	R	2	-60	-8
Cerebellum	Vermis	L	-2	-60	-10
DLPFC	Middle Frontal Gyrus	R	34	46	13
DLPFC	Middle Frontal Gyrus	L	-45	18	26
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	R	6	32	34
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	L	-4	27	40

VLPFC	Inferior Frontal Gyrus	R	34	27	-5
VLPFC	Inferior Frontal Gyrus	L	-44	32	16
insular	Insula	R	34	20	3
insular	Insula	L	-32	23	3
Limbic	Cingulate Gyrus	L	-4	27	39
Limbic	Cingulate Gyrus	R	6	32	34
Parietal	Inferior Parietal Lobule	L	-38	-56	39
Parietal	Inferior Parietal Lobule	R	37	-56	34
Parietal	Superior Parietal Lobule	L	-32	-68	42
Parietal	Superior Parietal Lobule	R	8	-69	49
Deep gray nuclei	Caudate	R	15	-9	19
Deep gray nuclei	Caudate	L	-28	-40	4
Lateral Temporal	Middle Temporal Gyrus	L	-59	-32	-5
Lateral Temporal	Superior Temporal Gyrus	L	-56	-42	4
Probe					
DLPFC	Middle Frontal Gyrus	L	-41	1	46
DLPFC	Middle Frontal Gyrus	R	40	1	46
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	R	5	27	46
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	L	-3	19	48
VLPFC	Inferior Frontal Gyrus	R	53	20	12
insular	Insula	L	-35	20	5
insular	Insula	R	43	13	4
Limbic	Cingulate Gyrus	R	4	15	43
Limbic	Cingulate Gyrus	L	-4	6	46
Occipital	Fusiform Gyrus	R	36	-57	-13
Occipital	Fusiform Gyrus	L	-30	-60	-13
Parietal	Superior Parietal Lobule	R	28	-60	44
Parietal	Superior Parietal Lobule	L	-24	-69	48
Deep gray nuclei	Lentiform nucleus	R	15	7	5
Deep gray nuclei	Lentiform nucleus	L	-13	4	3
Deep gray nuclei	Thalamus	R	6	-20	1
Deep gray nuclei	Thalamus	L	-5	-22	1

Table 3

Supplementary Material

Cortex	Structure	Cerebrum	mni coordinates		
Stimulation					
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	L	-4	49	17
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	R	5	52	17
DLPFC	Middle Frontal Gyrus	L	-34	23	39
DLPFC	Middle Frontal Gyrus	R	22	25	43
insular	Insula	L	-39	-19	17
insular	Insula	R	50	-23	16
Primary Motor	Precentral Gyrus	L	-23	-16	58
Primary Motor	Precentral Gyrus	R	27	-16	57
Limbic	Posterior Cingulate	L	-3	-53	24
Limbic	Posterior Cingulate	R	6	-53	22
Limbic	Anterior Cingulate	L	-10	39	15
Limbic	Anterior Cingulate	R	4	35	12
Limbic	ParaHippocampa Gyrus	R	28	-15	-15
Limbic	ParaHippocampa Gyrus	L	-28	-23	-17
Occipital	Fusiform Gyrus	R	26	-51	-12
Occipital	Fusiform Gyrus	L	-26	-50	-11
Parietal	Superior Parietal	L	-4	-67	34
Parietal	Superior Parietal	R	4	-60	34
Parietal	Inferior Parietal	R	53	-57	31
Parietal	Inferior Parietal	L	-41	-66	35
Lateral Temporal	Middle Temporal Gyrus	R	48	-62	22
Lateral Temporal	Middle Temporal Gyrus	L	-42	-61	19
Lateral Temporal	Superior Temporal Gyrus	R	53	-61	16
Lateral Temporal	Superior Temporal Gyrus	L	-45	-58	23
Retention					
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	L	-13	41	31
Limbic	Amygdala	R	27	-2	-17
Limbic	Amygdala	L	-30	-2	-17
Limbic	Parahippocampal Gyrus	L	-27	-50	-9
Limbic	Posterior Cingulate	R	4	-55	26
Limbic	Posterior Cingulate	L	-3	-55	22
Occipital	Middle Occipital Gyrus	L	-35	-86	7
Occipital	Middle Occipital Gyrus	R	30	-83	15
Occipital	Inferior Occipital Gyrus	L	-39	-78	-9
Occipital	Lingual Gyrus	L	-22	-74	-9
Occipital	Lingual Gyrus	R	22	-88	-11
Occipital	Fusiform Gyrus	L	-24	-69	-12
Occipital	Cuneus	L	-21	-89	22
Occipital	Cuneus	R	22	-87	22
Parietal	Superior Parietal	L	5	-50	30

Click here to download Supplementary Material: Supplementary material-1.docx

Parietal	Superior Parietal	R	-4	-63	32
Deep gray nuclei	Putamen	R	19	13	6
Deep gray nuclei	Putamen	L	-20	11	10
Deep gray nuclei	Thalamus	L	-6	-22	6
Deep gray nuclei	Thalamus	R	8	-21	6
Lateral Temporal	Middle Temporal Gyrus	R	45	-78	11
Lateral Temporal	Middle Temporal Gyrus	L	-52	-9	-20
Probe					
DMPFC	Medial Frontal Gyrus	L	-12	54	13
insular	Insula	L	-40	-17	12
insular	Insula	R	40	-17	14
Limbic	Posterior Cingulate	R	9	-49	33
Limbic	Posterior Cingulate	L	-7	-45	39
Occipital	Lingual Gyrus	L	-5	-79	-8
Occipital	Lingual Gyrus	R	5	-79	-4
Lateral Temporal	Superior Temporal Gyrus	L	-46	7	-18
Lateral Temporal	Superior Temporal Gyrus	R	46	-61	25
Lateral Temporal	Middle Temporal Gyrus	L	-60	-11	-15
Lateral Temporal	Middle Temporal Gyrus	R	-42	-61	24

Title

The Working Memory Performance is related to Intrinsic Resting State Functional Connectivity changes in Community-dwelling Elderly Cohort

Short title

Working memory and Resting Functional Connectivity

Authors' first and last names and degrees

Céline Charroud (1,3), Emmanuelle Le Bars (1), Jérémy Deverdun (1,4,5), Jason Steffener (6), François Molino (1,4,7), Meriem Abdennour (2), Florence Portet (2,8), Alain Bonafe (1), Yaakov Stern (6), Karen Ritchie (2,8), Tasnime N. Akbaraly (3,9)*, Nicolas Menjot de Champfleur (1,10)*

* Nicolas Menjot de Champfleur and Tasnime N. Akbaraly contributed equally to this work.

(1) Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine, Department of Neuroradiology, Montpellier University Hospital Center, Gui de Chauliac Hospital, Montpellier, France
(2) Inserm, Unit 1061, Neuropsychiatry: Epidemiological and clinical research, La Colombière Hospital, -University of Montpellier I, France
(3) Inserm U 1198, Montpellier F-34000, France. University Montpellier, Montpellier, F-34000, France. EPHE, Paris, France
(4) Laboratoire Charles Coulomb, CNRS UMR 5221 - Université Montpellier II, Montpellier, France
(5) Intrasense, Montpellier, Hérault, France
(6) Cognitive Neuroscience Division, Department of Neurology, Columbia University, New York, United States
(7) Institut de Génomique Fonctionnelle, UMR 5203 - INSERM U661 - Université Montpellier II - Université Montpellier I, France
(8) Faculty of Medicine, Imperial College, London, United Kingdom
(9) Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, United Kingdom
(10) Team "Plasticity of Central Nervous System, Stem Cells and Glial Tumors", U1051, Institut of Neurosciences of Montpellier, Saint Eloi Hospital, Montpellier, France.

Corresponding author:

1. Corresponding author's full name:
Nicolas Menjot de Champfleur
2. Corresponding author's address:
Department of Neuroradiology, University Hospital Center, Gui de Chauliac Hospital, 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, France
3. Corresponding author's phone and fax:
Phone: 00 33 4 67 33 78 87
Mobile: 00 33 6 64 93 10 25
Fax: 00 33 4 67 33 68 38
4. Postal address
Hôpital Gui de Chauliac
Service de Neuroradiologie
Institut d'Imagerie Fonctionnelle Humaine (I2FH)
80 avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier cedex 5
France
5. Corresponding author's e-mail address:
nicolasdechampfleur@orange.fr
6. Authors warranties
The author confirms the fact that the article is not under consideration for publication elsewhere
The author confirms that no part of the article have been sent by mail (not essential)
The author confirms that each author has participated sufficiently in the article, to take public responsibility for its content.
The author confirms that publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out.

Highlights

- Decreased functional connectivity in DMN and SN in the low performance group
- Increased functional connectivity in CEN in the low performance group
- Altered attentional and memory processes and compensatory mechanism are highlighted
- Correlation between the DMN and CEN suggests a dynamic modulation

Keywords

Ageing
Brain mapping
Functional Neuroimaging
Magnetic Resonance Imaging
Memory, Short-Term

Abbreviations

CEN: Central Executive Network
DMN: Default Mode Network
DR: Degree of Representativity
DU: Degree of Unicity
P: Performance between low and high levels of difficulty (one and six letters)
RT_{L1}: mean correct response time in level 1 (one letter),
RT_{L6}: mean correct response time in level 6 (six letters)
SN: Salience Network

Abstract

Characterization of normal age-related changes in resting state brain networks associated with working memory performance is a major prerequisite for studying neurodegenerative diseases. The aim of this study was to investigate the relationship between performing a working memory task (under MRI) and resting-state brain networks in a large cohort of healthy elderly subjects (n=337).

Functional connectivity and interactions between networks were assessed within the default mode (DMN), salience (SN), and right and left central executive (CEN) networks in two groups of subjects classed by their performance (low and high).

The low performance group showed reduced functional connectivity in both the DMN and SN, and increased functional connectivity in the right and left CEN compared to the high performance group. Overall the functional connectivity within the DMN and the CEN were correlated.

The decreased functional connectivity within the DMN and SN in the low performance group is suggestive of altered attentional and memory processes and/or altered motivation. The increased functional connectivity within the CEN could be related to compensatory mechanisms, without which the subjects would have even lower performances. The correlation between the DMN and CEN suggests a dynamic modulation between the decreased functional connectivity within the DMN and the increased functional connectivity within the CEN when performance is reduced.

Finally, this study suggests that performance modifications in healthy elderly subjects are associated with reorganization of functional connectivity within the DMN, SN, and CEN.

1. Introduction

Resting state functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies in the field of ageing have raised significant interest since the activation of specific networks engaged under resting conditions have been associated with increased rates of mild cognitive impairment (Rombouts et al. 2005; Sorg et al. 2007; Koch et al. 2010) and Alzheimers (Wang et al. 2006; Wu et al. 2011). They also underlie a broad range of functions such as memory, attention, motor, and sensory (Greicius et al. 2003; Fox et al. 2005; Fox et Raichle 2007; Uddin et Menon 2010).
In addition to exploring the role of resting-state fMRI networks in dementia and cognitive decline, the relationship between resting state fMRI and working memory performances merits further investigation in non-pathological ageing to improve our understanding of the neural bases underlying working memory processes. Three main brain networks involved in resting-state and working memory tasks have been identified in the literature: the central executive network (CEN), the salience network (SN), and the default mode network (DMN) (Menon et Uddin 2010; Weissman-Fogel et al. 2010; Chen et al. 2013; Smith et al. 2014).
The spatial distribution of the CEN is composed of the dorsolateral prefrontal cortices and the posterior parietal cortices (Seeley et al. 2007; Liao et al. 2010; Menon et Uddin 2010; Weissman-Fogel et al. 2010). This network is involved in cognitive processing for working memory, judgment, decision-making, and attention (Miller et Cohen 2001; Corbetta et Shulman 2002; Curtis et D'Esposito 2003; Koechlin et Summerfield 2007; Asplund et al. 2010).
The SN includes the limbic and paralimbic structures especially the bilateral insula and anterior cingulate (Cabeza et Nyberg 2000; Heine et al. 2012; Rytty et al. 2013). These regions are involved in emotional, sensory, working memory, and attentional processes (Cabeza et Nyberg 2000; Bunge et al. 2001; Critchley et al. 2004; Crottaz-Herbette et Menon 2006; Seeley et al. 2007; Johnson et al. 2006; Taylor, Seminowicz, et Davis 2009).
The last network, the DMN, involves the posterior cingulate gyrus, the inferior parietal lobules, and the medial prefrontal cortex (Greicius et al. 2003; Uddin et al. 2009; Wu et al. 2011). The specific role of the DMN has yet to be fully elucidated. It seems to be involved in behavioral planning, self-evaluation, and memory encoding (Raichle et al. 2001; Greicius et al. 2004; Damoiseaux et al. 2006; Koch et al. 2010; Sestieri et al. 2011).
These three networks have been shown to work simultaneously, particularly during working memory tasks. The salience network might initiate dynamic switching between the CEN and the DMN (Habeck et al. 2005; Seeley et al. 2007; Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Bressler et Menon 2010; Menon et Uddin 2010; Palaniyappan et Liddle 2012; Chen et al. 2013; Di et Biswal 2013; Orliac et al. 2013; Di et Biswal 2014). In other words, when the SN and CEN show increased activation, the DMN typically exhibits decreased activation.
Resting state fMRI studies have also reported altered functional connectivity in each of these three networks in cognitively healthy elderly individuals. These studies showed decreased functional connectivity within the DMN associated with decreased performance during working memory and executive tasks (Duchek et al. 2013; Andrews-Hanna et al. 2007). A similar reduced functional connectivity has been reported in the SN (Duchek et al. 2013; Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012). Another study revealed increased functional connectivity within the right CEN associated with lower working memory performances (Sala-Llonch et al. 2012). However, these studies involved small numbers of subjects (n<73) and did not focus on the interaction between these three networks, which is essential if we are to understand the neural basis of working memory.
We hypothesized that individuals with low working memory performance would exhibit reduced functional connectivity within both the DMN and SN and increased functional connectivity within the CEN compared to individuals with higher performance. With this in mind, we aimed to investigate the relationship between working memory task performances and functional connectivity within the CEN, SN, and DMN, and the interaction between these networks during resting-state fMRI in a large cohort of healthy elderly subjects.

2. Methods

2.1. Subjects

The data was derived from the ongoing prospective Montpellier-Three-City study (The 3C Study Group 2003) in which 2,259 volunteers (recruited from the electoral rolls), aged 65 years and over, were recruited between 1999-2001. They underwent a standardized evaluation with a face-to-face interview and a clinical examination at baseline and at 2, 4, 7, 10, and 12 years of follow-up.
At the 12-year follow-up, 380 of the 940 cognitively healthy volunteers underwent structural and functional brain MRI exams. Comparisons of characteristics between participants of the initial cohort and those included in this subMRI cohort showed that the 380 volunteers were more likely to be women, younger, with higher educational achievement and with higher cognitive performances in the Mini Mental State Examination (results not shown, available on request).
The study was conducted at the Human Functional Imaging Institute (I2FH), University Hospital Center of Montpellier, France. The study protocol was approved by the ethics committee of the University Hospital Centre of Bicêtre, France, and written informed consent was obtained from each participant.

2.2. MRI Data Acquisition

At the 12-year follow-up, whole brain MR images were acquired using a 3-Tesla magnet (Skyra, Siemens, Erlangen, Germany) equipped with a 32-channel receive-only head coil.
Magnitude and phase images of the magnetic field were acquired with a gradient echo-echo planar imaging (GE-EPI) sequence (TR=436ms, TE1= 4.92ms, TE2=7.38ms, voxels size: 2.56 x 2.56 x 3 mm, flip angle 60°).
High-resolution anatomical images were acquired using a 3D magnetization-prepared, rapid acquisition gradient echo (MP-RAGE) sequence with the following parameters: TR=1690ms; TE=2.54ms; TI=922ms; Flip angle 9°; voxel size: 1 x 1 x 1 mm; with 176 slices.
Participants underwent two acquisitions of functional imaging: (1) a fMRI delayed item recognition task and (2) a resting-state gradient echo-echo planar imaging (GE-EPI).
. The fMRI delayed item recognition task was exclusively used to assess performance of the subject as described later.

2.2.1. fMRI delayed item recognition task acquisition

To ensure that the participants had fully understood the instructions, training sessions were held before the fMRI task.
The fMRI acquisition was done in gradient echo-echo planar imaging (GE-EPI) with the following imaging parameters: TR=2000ms, TE=20ms, 39 axial slices, slice thickness 3 mm, in plane resolution 2.39 x 2.39 mm, no interslice gap, interleaved acquisition, flip angle 90°.
The fMRI delayed item recognition task (Habeck et al. 2005) consisted of 3 different phases: stimulation, retention, and probe phases. The stimulation phase involved the presentation over 3 seconds of an array of one, three, or six capital letters, the participants were instructed to remember these letters. During the retention phase, participants were instructed to focus their gaze on a blank screen during 7 seconds and to keep the stimulus items in mind. During the probe phase, a lowercase letter was shown in the center of the screen for three seconds. Participants indicated by pressing a button whether or not the probe matched a letter in the study array (right index finger button press to indicate ‘yes’ for a positive probe, left index finger button press to indicate ‘no’ for a negative probe). An inter-trial interval consisting of the presentation of a blank screen for three seconds marked the beginning of each trial. In addition, 70 blank trials (presentation of a blank screen for 2 seconds) were pseudo-randomly interspersed between trials in each run to reduce the likelihood of neurophysiologic responses predictive of the beginning of trials. Ten trials were acquired for each set size (1, 3, or 6 letters),

pseudo-randomly sequenced, leading to 30 trials per run. Participants underwent three successive runs.
The number of letters within each set defined its level of difficulty (i.e. level 1, level 3, and level 6 according to the length of the array), level 1 being the lowest level of difficulty of the task and level 6 being the highest.

2.2.2.Resting-state acquisition

During the resting-state acquisition, subjects were instructed to keep their eyes closed and not to think of anything in particular.
Gradient echo-echo planar imaging (GE-EPI) sequence acquisitions were done using the following parameters: TR=2400ms, TE=30ms, 39 axial slices, slice thickness 3 mm, in plane resolution 2.39 x 2.39 mm, no interslice gap, interleaved acquisition, flip angle 90°, 200 volumes, acquisition time 8 minutes.

2.3. Resting-state data pre-processing

For each participant, the first five volumes were discarded to allow for equilibration of the magnetic field and the participants' adaptation to the scanning noise (Greicius et al. 2004; Wang et al. 2006; Wu et al. 2011).
We used Statistical Parametric Mapping (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/) (Ashburner 2012) as implemented in Matlab R2012a (The Mathworks Inc.; MA, USA) for resting-state image preprocessing.
It included corrections of magnetic field distortion, scan acquisition time difference and head motion. Participants with head movements more than 3 mm in translation and/or 3° in rotation were excluded. Co-registration to the individual anatomical image was then performed. The anatomical images were segmented into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid using a unified segmentation algorithm as implemented in the "New segment" function of SPM8. A customized template was created based on the gray matter segmentations using Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) (Ashburner 2007). The anatomical images of each subject were normalized with the template created using DARTEL, and then a mean image of all normalized 3DT1 was performed. Resting-state images were thus spatially normalized to the 3DT1 mean image and spatially smoothed using a Gaussian filter with a full width at half maximum of 8 mm to accommodate inter-individual anatomical variability.
Results are all expressed in the Montreal Neurological Institute space.

2.4. Functional connectivity MRI processing and analysis

Functional connectivity analysis was then performed in a three-step process including (i) a spatial independent component analysis using the NetBrainWork software (https://sites.google.com/site/netbrainwork/, Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, Paris, France) (V. Perlbarg et al. 2008; V Perlbarg 2009), (ii) a node selection for each previously mentioned network (salience, central executive, and default mode networks) using the Statistical Parametric Mapping software, and (iii) a correlation analysis using the NetBrainWork software.

2.4.1. Spatial independent component analysis

A spatial independent component analysis was performed for each subject independently to visually identify those of the 40 components that were spatially distributed in a similar fashion to the salience, central executive, and default mode networks. Components were determined based on a threshold for a significance value of $p<0.01$ and a minimum cluster size of 5 voxels (Marcotte et al. 2013; Marsolais et al. 2014; Louapre et al. 2014).

Each component was validated according to previously described spatial distribution (Menon et Uddin 2010; Weissman-Fogel et al. 2010; Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012; Xue et al. 2012).
Each component was then tested using its degree of representativity (DR) and degree of unicity (DU) (Marrelec et al. 2006; Marrelec et al. 2008; Coynel et al. 2010), to identify representative classes of components (i.e. networks). Ideally, each class should be composed of one and only one component by subject and one dataset corresponds to all components (n=40) of one subject. The DR is the number of distinct datasets contributing to a class, divided by the total number of datasets. This score controls the representation of each subject with at least one component in a class. The DU is the number of datasets contributing to the class with only one component, divided by the number of distinct datasets. It controls the contribution of one subject in a class with only one component. An optimal class was characterized by scores equal to 1.

The default mode network was identified in 332 subjects (DR=0.83 and DU=0.98). The salience network was identified in 326 subjects (DR=0.69 and DU=0.71). Components related to the CEN were divided into a right and left lateralized network (right CEN and left CEN) as reported previously (Heine et al. 2012; Sala-Llonch et al. 2012; Xue et al. 2012).
The right CEN was observed in 271 subjects (DR=0.55 and DU=0.90). The left CEN was identified in 258 subjects (DR=0.55 and DU=0.95).

2.4.2. Network and node selection

For each subject, the specific components related to the SN, right CEN, left CEN, and DMN were selected, as described above. Using each specific component, a one-sample t-test was performed over the entire cohort using SPM8, to identify the statistically significant nodes of each network (Greicius et al. 2007). A cluster-extent threshold was used for a p-value of <0.0001 and a minimum cluster size of 50 voxels with a correction for multiple comparisons (family-wise error correction) (Figure 1).
The right CEN nodes were located in the right dorsolateral prefrontal cortex (MNI coordinates 46, 18, 46) and right inferior parietal cortex (43, -60, 46). The left CEN nodes were located in the left dorsolateral prefrontal cortex (-42, 13, 45) and left inferior parietal cortex (-42, -64, 46). The SN nodes were located in the right anterior insula (44, -8, -1) and left anterior insula (-42, -7, -1). The DMN nodes were located in the posterior cingulate/precuneus (3, -62, 25), right parietal lobule (48, -68, 29), left parietal lobule (-43, -72, 30), and medial prefrontal cortex (-3, 55, -5).

2.4.3. Correlation analysis

Within each network, a functional connectivity analysis was performed using the NetBrainWork software to compare both groups (see the statistical analysis section).
We applied the CORrection of Structured noise using spatial Independent Component Analysis (CORSICA) to remove components related to physiological noise (Vincent Perlbarg et al. 2007; Rosso et al. 2013).
Functional connectivity indices were based on Pearson's correlations between the time-course of two nodes (Biswal et al. 1995; Marrelec et al. 2006; Coynel et al. 2010). Finally, in the two groups, we reported global correlation within each network, which corresponds to the mean of correlations between all nodes of network of interest. In the same way, global correlation between two networks of interest (i.e. interaction) was reported in the entire cohort.
Statistically significant differences between the two groups were revealed by calculating the evidence $e=10\log_{10}(p/(1-p))$, where p is the posterior probability of an assertion tested (Coynel et al. 2010; Jaynes and Bretthorst 2003). For example, we can test whether global correlation in the first group is lower than that of the second group. Finally, the evidence, assessed in decibels (dB), represents the ratio of the probability that the assertion is true to the probability that the assertion is false, in a base 10 logarithmic. Consequently, two values of global

correlation are deemed to be significantly different when |e|>10dB (i.e. ratio of 10/1), which corresponds to a probability of p>0.909 that an assertion is true.

2.5. Statistical analyses

2.5.1. Performance assessment using the fMRI delayed item recognition task

Performances in the fMRI delayed item recognition task were examined by assessing the variability of the "mean correct response time" (i.e. response time when the answer is correct) between the lowest and highest levels of difficulty (Habeck et al. 2005; Zarahn et al. 2006; Zarahn et al. 2007) as following:

$$P = \frac{RT_{L6} - RT_{L1}}{RT_{L1}}$$

Where P is the performance variability between level 6 and level 1. RT_{L1} and RT_{L6} refer to the mean correct response time in levels 1 and 6 respectively.
Two groups - "high performance" and "low performance" - have been defined according to the median value of performance variability between level 6 and level 1 (P).

2.5.2. tests

To compare characteristics according to the two groups, we performed the χ^2 test or Fisher's exact test, when appropriate, for categorical data. Continuous data were analyzed with Wilcoxon's test. All p-values were two-sided, and a threshold of 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed using R software, version 3.0.2.

3. Results

3.1. Cohort characteristics

Of the 380 participants who underwent the MRI exam after 12 years of follow-up, 345 subjects performed a resting-state acquisition (23 subjects were excluded due to incomplete acquisition and 12 due to head movements) and 337 subjects performed a fMRI delayed item recognition task (35 subjects were excluded due to incomplete acquisition and 8 due to head movements). The selection of participants included in the present analyses is detailed in the flow-chart diagram (Figure 2).
Two groups based on fMRI DIR task performances were considered according to the performance variability between two levels of difficulty of the fMRI DIR task.
The high performance group (n=167) was composed of 93 women and 56 men with a mean age of 82.2±3.8 years and a mean performance variability of 27.2±13.3.
The low performance group (n=170) included 98 women and 72 men, with a mean age of 81.6±3.6 years and a mean performance variability of 66.4±17.5.
Characteristics of participants according to fMRI DIR task performances are displayed in Table 1. There was no statistically significant difference between the two groups of performance according to sex (p=0.07), age (p=0.2), laterality (p=0.7), level of education (p=0.8), current lifestyle (p=0.1), and cognitive performances assessed by the MMSE (p=0.5) and by the National Adult Reading Test (NART), (p=0.6).

3.2. Functional connectivity analysis

3.2.1. Functional connectivity within networks

For each of the two groups of performance, the global correlation coefficients within the different networks are given in Table 2 and illustrated in Figure 3.
Compared to the high performance group, the low performance group showed a significantly lower correlation coefficient within the DMN (low performance group r=0.45, [SD=0.01], high performance group r=0.48, [SD=0.01], p=0.96). Concerning the SN, the low performance group showed a significantly lower correlation coefficient compared to the high performance group (low performance group r=0.21, [SD=0.01], high performance group r=0.15, [SD=0.01], p=0.99).
Contrariwise, within the right-CEN, the low performance group showed a significantly stronger correlation coefficient compared to the high performance group (low performance group r=0.06, [SD=0.02], high performance group r=0.02, [SD=0.01], p=0.95). Regarding the left CEN, the low performance group showed significantly stronger correlation coefficients compared to the high performance group (low performance group r=0.22, [SD=0.02], high performance group r=0.17, [SD=0.02], p=0.97).

3.2.2. Interaction between networks

Interaction between networks was expressed by the correlation coefficients computed between the four fMRI networks – DMN, SN, right- and left- CEN for the whole cohort (combining the two working memory performance groups). Results are reported in Table 3.
The DMN showed an interaction with left (r=0.17; SD=0.006) and right CENs (r=0.14; SD=0.006).
No significant interaction was found between the SN and the other networks (DMN/SN: r=-0.03 [SD=0.006], rCEN/SN: r=-0.02 [SD=0.006], lCEN/SN: r=-0.014, [SD=0.006]). The left CEN showed no correlation with the right CEN (r=0.0003; SD=0.006).

4. Discussion

The aim of this study was to explore the relationship between working memory task fMRI performances and functional connectivity within the CEN, SN, and DMN, and the interaction between these networks during resting-state in a large cohort of healthy elderly subjects.
We found that both the DMN and SN have reduced functional connectivity in the low performance group compared to the high performance group. Regarding the CEN, we recorded increased functional connectivity in the low performance group compared to the high performance group.

4.1. Default mode network

Previous works have highlighted DMN participation in self-evaluation, episodic, and working memory (Shulman et al. 1997; Gusnard, Raichle, et Raichle 2001; Raichle et al. 2001; Rombouts et al. 2005; Sestieri et al. 2011). Furthermore, decreased performance has been associated with reduced functional connectivity in the DMN during n-back working memory fMRI tasks (Lin, De Pisapia, et Jovicich 2011), Stroop task (Duchek et al. 2013), and attentional fMRI tasks (Sala-Llonch et al. 2012).
Our findings concur with these results and suggest that reduced functional connectivity in the DMN is related to decreased performances, compatible with a possible alteration in attentional and memory processes in the low performance group.

4.2. Salience network

Studies have suggested that the salience network could be involved in working memory processes (monitoring, decision-making, cognitive control) and emotional processes (pain, empathy, social rejection) (Cabeza et Nyberg 2000; Bunge et al. 2001; Critchley et al. 2004;

Crottaz-Herbette et Menon 2006; Seeley et al. 2007; Johnson et al. 2006; Taylor, Seminowicz, et Davis 2009). Two studies have shown that functional connectivity within the SN was significantly decreased when performance – not assessed under fMRI – was lower in intelligence test (Kohs' block design test scores) (Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012) and Stroop task (Duchek et al. 2013). By showing that functional connectivity in the SN was reduced in the low performance group compared to the high performance group during a fMRI DIR task, our findings support the involvement of the SN in working memory processes. Other studies have reported that insular and cingulate cortices are involved in emotional and motivational functions (Jones, Ward, et Critchley 2010; Gu et al. 2012).
Therefore, given that the SN has been located in these brain areas, it might be possible that the reduced functional connectivity within the SN in the low performance group might reflect a decrease in motivation to perform the task (Onoda, Ishihara, et Yamaguchi 2012). This reduced motivation could be due to sleepiness and tiredness. Since the resting-state acquisition was performed after the fMRI DIR task, participants could modify rest activity as a function of their achievement in the task. Compared to the high performance group, the low performance group might exert more effort to perform the task leading to increased sleepiness and fatigue.

4.3. Central Executive network

Previous studies have suggested that the CEN plays a critical role in working memory, judgment, and decision making (Corbetta et Shulman 2002; Koechlin et Summerfield 2007; Asplund et al. 2010). It has also been reported that an increase in functional connectivity within the CEN leads to poorer performance in elderly (Sala-Llonch et al. 2012) and middle-aged subjects (Goveas et al. 2013). This concurs with the increased functional connectivity observed in the low performance group for the fMRI DIR task.
Furthermore, several studies have hypothesized that the brain might recruit alternative networks or sets of brain areas to compensate for the loss of cognitive efficiency associated with age-related decline (Habeck et al. 2005; Reuter-Lorenz et Cappell 2008; Stern 2009; Park et Reuter-Lorenz 2009; Ansado et al. 2013). Two forms of compensation have been reported (Stern 2009): (i) "compensation to improve performance" in which elderly subjects use greater recruitment of the alternate network to improve performance and (ii) "compensation to maintain performance" in which elderly people recruit alternative networks to perform less well.
Therefore, one possible explanation of the increased functional connectivity within the right and left CEN in the low performance group might be that these low performance group participants used a compensatory mechanism to maintain their performances even if they performed the task less well than participants in the high performance group. However, at this stage more investigations are needed to confirm or refute the involvement of compensatory mechanism.

4.4. Interaction

There is mounting evidence to suggest that interactions between networks are a key element in elucidating fundamental aspects of human brain function. Although several studies have examined brain networks, including CEN, SN, and DMN, there has been very little work into the simultaneous involvement of these three networks, particularly in the context of working memory tasks (Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Bressler et Menon 2010; Menon et Uddin 2010; Palaniyappan et Liddle 2012; Chen et al. 2013; Di et Biswal 2013; Di et Biswal 2014).
Studies into the interactions between the SN and CEN have given controversial results. Two recent studies using resting-state fMRI reported an interaction between the SN and CEN (Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Goveas et al. 2013), while another study failed to find any such interaction (Onoda et al. 2012). The lack of statistical power due to small cohorts might partly explain the inconsistencies between studies. In the present study, carried out in a larger study population, we did not find any interaction between the SN and either the right or left CEN. Another explanation for these discordant findings might lie in the different methodologies used to assess connectivity. Indeed, we used Pearson's correlations to assess functional

connectivity in our study, whereas other studies used a seed-based voxel wise connectivity analysis (Goveas et al. 2013; Onoda et al. 2012) or a granger causality analysis (Sridharan, Levitin, et Menon 2008).
We found an interaction between the DMN and both the left and right CEN. These findings concur with previous studies that reported similar interactions (Onoda et al. 2012; Liang et al. 2014). Furthermore, some studies have shown that activation was typically increased within the SN and CEN and decreased within the DMN during fMRI tasks (Sridharan, Levitin, et Menon 2008; Bressler et Menon 2010; Menon et Uddin 2010; Palaniyappan et Liddle 2012). These authors consequently suggested that the SN could initiate dynamic switching between the CEN and DMN. This dynamic modulation between the DMN and CEN is compatible with the trend in functional connectivity reported in our results (increased functional connectivity in the CEN and decreased functional connectivity in the DMN when performance decreased). However, further analysis is needed to assess whether the decreased functional connectivity within the DMN is responsible for the increased functional connectivity within the CEN.
Finally, we focused on participants with normal ageing, which could be an indicator of the need to explore with MCI or Alzheimer disease. Indeed, differences in functional connectivity observed in the low performance group compared to the high performance group have the same trends as those observed between mild cognitive impairment and Alzheimer's subjects compared to normal subjects. Studies have reported decreased functional connectivity in both the DMN (Greicius et al. 2004; Rombouts et al. 2005; Sorg et al. 2007; Wu et al. 2011) and the SN (Liu et al. 2012), and an increase in functional connectivity within the CEN (Goveas et al. 2013; Liu et al. 2012) in patients with mild cognitive impairment or Alzheimers compared with normal subjects. These studies were based on a case-control design and included restricted numbers of subjects. Furthermore, in these studies, performance was not taken into account due to the incapacity of patients with Alzheimer disease to undergo the assessment of task performance under fMRI conditions. Further studies with a longitudinal design are definitely needed to assess whether this specific functional connectivity "pattern" might be a good candidate for discriminating elderly individuals who will maintain their working memory performances throughout ageing from those who will suffer from pathological cognitive decline.
While the major strength of our study was to report the functional connectivity and interaction of several networks engaged in resting state and fMRI working memory tasks, in a large group of elderly community-dwellers, we encountered some limitations. First, our study population was composed of volunteers from the Three-City study. They constitute a homogenous white, highly-educated, healthy elderly population with a high average level of cognitive and physical functioning, thus limiting the generalization of our findings. The assessment of functional connectivity of networks according to working memory task needs to be reproduced in other elderly cohorts, notably with different intellectual levels. Due to a limited acquisition field, a second drawback concerns our inability to explore the involvement of the cerebellum area that has been reported to be linked to performance (Onoda et al. 2012).

5. Conclusion

Our data suggest that, in healthy elderly subjects, functional connectivity assessed by resting-state and performance in a DIR task are linked: (i) in a decreased way within the DMN and SN due to alterations in emotional, attentional, and memory processes, and (ii) in an increased way within the right and left CENs that may reflect a compensatory mechanism to maintain performance. An interaction has been identified between the CEN and DMN suggesting a dynamic modulation between these two networks.

6. References

Andrews-Hanna, Jessica R, Abraham Z Snyder, Justin L Vincent, Cindy Lustig, Denise Head, Marcus E Raichle, et Randy L Buckner. 2007. « Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging ». *Neuron* 56 (5): 924‑35. doi:10.1016/j.neuron.2007.10.038.

Ansado, Jennyfer, Oury Monchi, Nourane Ennabil, Johnathan Deslauriers, Thomas Jubault, Sylvane Faure, et Yves Joanette. 2013. « Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization ». *Neuroscience research*, février. doi:10.1016/j.neures.2013.01.012.

Ashburner, John. 2007. « A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm ». *NeuroImage* 38 (1): 95‑113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007.

Ashburner, John 2012. « SPM: A History ». *NeuroImage* 62 (2): 791‑800. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.10.025.

Asplund, Christopher L., J. Jay Todd, Andy P. Snyder, et René Marois. 2010. « A Central Role for the Lateral Prefrontal Cortex in Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention ». *Nature Neuroscience* 13 (4): 507‑12. doi:10.1038/nn.2509.

Biswal, B., F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, et J. S. Hyde. 1995. « Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI ». *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 34 (4): 537‑41.

Bressler, Steven L, et Vinod Menon. 2010. « Large-Scale Brain Networks in Cognition: Emerging Methods and Principles ». *Trends in Cognitive Sciences* 14 (6): 277‑90. doi:10.1016/j.tics.2010.04.004.

Bunge, Silvia A., Kevin N. Ochsner, John E. Desmond, Gary H. Glover, et John D. E. Gabrieli. 2001. « Prefrontal Regions Involved in Keeping Information in and out of Mind ». *Brain* 124 (10): 2074‑86. doi:10.1093/brain/124.10.2074.

Cabeza, R, et L Nyberg. 2000. « Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 12 (1): 1‑47.

Chen, Ashley C., Desmond J. Oathes, Catie Chang, Travis Bradley, Zheng-Wei Zhou, Leanne M. Williams, Gary H. Glover, Karl Deisseroth, et Amit Etkin. 2013. « Causal Interactions between Fronto-Parietal Central Executive and Default-Mode Networks in Humans ». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, novembre, 201311772. doi:10.1073/pnas.1311772110.

Corbetta, Maurizio, et Gordon L. Shulman. 2002. « Control of Goal-Directed and Stimulus-Driven Attention in the Brain ». *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (3): 201‑15. doi:10.1038/nrn755.

Coynel, David, Guillaume Marrelec, Vincent Perlbarg, Mélanie Pélégrini-Issac, Pierre-François Van de Moortele, Kamil Ugurbil, Julien Doyon, Habib Benali, et Stéphane Lehéricy. 2010. « Dynamics of Motor-Related Functional Integration during Motor Sequence Learning ». *NeuroImage* 49 (1): 759‑66. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.08.048.

Critchley, Hugo D, Stefan Wiens, Pia Rotshtein, Arne Ohman, et Raymond J Dolan. 2004. « Neural Systems Supporting Interoceptive Awareness ». *Nature Neuroscience* 7 (2): 189‑95. doi:10.1038/nn1176.

Crottaz-Herbette, S, et V Menon. 2006. « Where and When the Anterior Cingulate Cortex Modulates Attentional Response: Combined fMRI and ERP Evidence ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 18 (5): 766‑80. doi:10.1162/jocn.2006.18.5.766.

Curtis, Clayton E., et Mark D'Esposito. 2003. « Persistent Activity in the Prefrontal Cortex during Working Memory ». *Trends in Cognitive Sciences* 7 (9): 415‑23.

Damoiseaux, J. S., S. A. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, et C. F. Beckmann. 2006. « Consistent resting-state networks across healthy subjects ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (37): 13848‑53. doi:10.1073/pnas.0601417103.

Di, Xin, et Bharat B. Biswal. 2013. « Modulatory Interactions of Resting-State Brain Functional Connectivity ». *PLoS ONE* 8 (8): e71163. doi:10.1371/journal.pone.0071163.

Di, Xin, 2014. « Modulatory Interactions between the Default Mode Network and Task Positive Networks in Resting-State ». *PeerJ* 2: e367. doi:10.7717/peerj.367.

Duchek, Janet M., David A. Balota, Jewell B. Thomas, Abraham Z. Snyder, Patrick Rich, Tammie L. Benzinger, Anne M. Fagan, David M. Holtzman, John C. Morris, et Beau M. Ances. 2013. « Relationship between Stroop performance and resting state functional connectivity in cognitively normal older adults ». *Neuropsychology* 27 (5): 516‑28. doi:10.1037/a0033402.

Fox, Michael D., et Marcus E. Raichle. 2007. « Spontaneous Fluctuations in Brain Activity Observed with Functional Magnetic Resonance Imaging ». *Nature Reviews Neuroscience* 8 (9): 700‑711. doi:10.1038/nrn2201.

Fox, Michael D., Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, Maurizio Corbetta, David C. Van Essen, et Marcus E. Raichle. 2005. « The Human Brain Is Intrinsically Organized into Dynamic, Anticorrelated Functional Networks ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (27): 9673‑78. doi:10.1073/pnas.0504136102.

Goveas, Joseph S., Chunming Xie, Gang Chen, Wenjun Li, B. Douglas Ward, Malgorzata B. Franczak, Jennifer L. Jones, Piero G. Antuono, et Shi-Jiang Li. 2013. « Functional Network Endophenotypes Unravel the Effects of Apolipoprotein E Epsilon 4 in Middle-Aged Adults ». *PLoS ONE* 8 (2): e55902. doi:10.1371/journal.pone.0055902.

Greicius, Michael D., Benjamin H. Flores, Vinod Menon, Gary H. Glover, Hugh B. Solvason, Heather Kenna, Allan L. Reiss, et Alan F. Schatzberg. 2007. « Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus ». *Biological Psychiatry* 62 (5): 429‑37. doi:10.1016/j.biopsych.2006.09.020.

Greicius, Michael D, Ben Krasnow, Allan L Reiss, et Vinod Menon. 2003. « Functional Connectivity in the Resting Brain: A Network Analysis of the Default Mode Hypothesis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (1): 253‑58. doi:10.1073/pnas.0135058100.

Greicius, Michael D, Gaurav Srivastava, Allan L Reiss, et Vinod Menon. 2004. « Default-Mode Network Activity Distinguishes Alzheimer's Disease from Healthy Aging: Evidence from Functional MRI ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (13): 4637‑42. doi:10.1073/pnas.0308627101.

Gusnard, D A, M E Raichle, et M E Raichle. 2001. « Searching for a Baseline: Functional Imaging and the Resting Human Brain ». *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (10): 685‑94. doi:10.1038/35094500.

Gu, Xiaosi, Zhixian Gao, Xingchao Wang, Xun Liu, Robert T. Knight, Patrick R. Hof, et Jin Fan. 2012. « Anterior Insular Cortex Is Necessary for Empathetic Pain Perception ». *Brain: A Journal of Neurology* 135 (Pt 9): 2726‑35. doi:10.1093/brain/aws199.

Habeck, Christian, Brian C Rakitin, James Moeller, Nikolaos Scarmeas, Eric Zarahn, Truman Brown, et Yaakov Stern. 2005. « An event-related fMRI study of the neural networks underlying the encoding, maintenance, and retrieval phase in a delayed-match-to-sample task ». *Brain research. Cognitive brain research* 23 (2-3): 207‑20. doi:10.1016/j.cogbrainres.2004.10.010.

Heine, Lizette, Andrea Soddu, Francisco Gomez, Audrey Vanhaudenhuyse, Luaba Tshibanda, Marie Thonnard, Vanessa Charland-Verville, Murielle Kirsch, Steven Laureys, et Athena Demertzi. 2012. « Resting State Networks and Consciousness ». *Frontiers in Psychology* 3 (août). doi:10.3389/fpsyg.2012.00295.

Johnson, Marcia K, Carol L Raye, Karen J Mitchell, Sharon R Touryan, Erich J Greene, et Susan Nolen-Hoeksema. 2006. « Dissociating Medial Frontal and Posterior Cingulate Activity during Self-Reflection ». *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 1 (1): 56‑64. doi:10.1093/scan/nsl004.

Jones, Catherine L., Jamie Ward, et Hugo D. Critchley. 2010. « The Neuropsychological Impact of Insular Cortex Lesions ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 81 (6): 611‑18. doi:10.1136/jnnp.2009.193672.

Koch, W., S. Teipel, S. Mueller, K. Buerger, A. L. W. Bokde, H. Hampel, U. Coates, M. Reiser, et T. Meindl. 2010. « Effects of Aging on Default Mode Network Activity in Resting State fMRI: Does the Method of Analysis Matter? ». *NeuroImage* 51 (1): 280‑87. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.008.

Koechlin, Etienne, et Christopher Summerfield. 2007. « An Information Theoretical Approach to Prefrontal Executive Function ». *Trends in Cognitive Sciences* 11 (6): 229‑35. doi:10.1016/j.tics.2007.04.005.

Lee, M. H., C. D. Smyser, et J. S. Shimony. 2013. « Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications ». *American Journal of Neuroradiology* 34 (10): 1866‑72. doi:10.3174/ajnr.A3263.

Liang, Peipeng, Zhihao Li, Gopikrishna Deshpande, Zhiqun Wang, Xiaoping Hu, et Kuncheng Li. 2014. « Altered Causal Connectivity of Resting State Brain Networks in Amnesic MCI ». *PLoS ONE* 9 (3): e88476. doi:10.1371/journal.pone.0088476.

Liao, Wei, Huafu Chen, Yuan Feng, Dante Mantini, Claudio Gentili, Zhengyong Pan, Jurong Ding, et al. 2010. « Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder ». *NeuroImage* 52 (4): 1549‑58. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.05.010.

Lin, P, N De Pisapia, et J Jovicich. 2011. « Intrinsic Resting State Functional Connectivity of Default Mode Network Predicts Attention Task Performance ». ismrm, mai 19.

Liu, Zhenyu, Yumei Zhang, Lijun Bai, Hao Yan, Ruwei Dai, Chongguang Zhong, Hu Wang, et al. 2012. « Investigation of the Effective Connectivity of Resting State Networks in Alzheimer's Disease: A Functional MRI Study Combining Independent Components Analysis and Multivariate Granger Causality Analysis ». *NMR in Biomedicine* 25 (12): 1311‑20. doi:10.1002/nbm.2803.

Louapre, Céline, Vincent Perlbarg, Daniel García-Lorenzo, Marika Urbanski, Habib Benali, Rana Assouad, Damien Galanaud, et al. 2014. « Brain Networks Disconnection in Early Multiple Sclerosis Cognitive Deficits: An Anatomofunctional Study ». *Human Brain Mapping* 35 (9): 4706‑17. doi:10.1002/hbm.22505.

Marcotte, Karine, Vincent Perlbarg, Guillaume Marrelec, Habib Benali, et Ana Inés Ansaldo. 2013. « Default-Mode Network Functional Connectivity in Aphasia: Therapy-Induced Neuroplasticity ». *Brain and Language* 124 (1): 45‑55. doi:10.1016/j.bandl.2012.11.004.

Marrelec, Guillaume, Pierre Bellec, Alexandre Krainik, Hugues Duffau, Mélanie Pélégrini-Issac, Stéphane Lehéricy, Habib Benali, et Julien Doyon. 2008. « Regions, Systems, and the Brain: Hierarchical Measures of Functional Integration in fMRI ». *Medical Image Analysis* 12 (4): 484‑96. doi:10.1016/j.media.2008.02.002.

Marrelec, Guillaume, Alexandre Krainik, Hugues Duffau, Mélanie Pélégrini-Issac, Stéphane Lehéricy, Julien Doyon, et Habib Benali. 2006. « Partial Correlation for Functional Brain Interactivity Investigation in Functional MRI ». *NeuroImage* 32 (1): 228‑37. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.057.

Marsolais, Yannick, Vincent Perlbarg, Habib Benali, et Yves Joanette. 2014. « Age-related changes in functional network connectivity associated with high levels of verbal fluency performance ». *Cortex* 58 (septembre): 123‑38. doi:10.1016/j.cortex.2014.05.007.

Menon, Vinod, et Lucina Q. Uddin. 2010. « Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function ». *Brain structure & function* 214 (5-6): 655‑67. doi:10.1007/s00429-010-0262-0.

Miller, E. K., et J. D. Cohen. 2001. « An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function ». *Annual Review of Neuroscience* 24: 167‑202. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.167.

Onoda, Keiichi, Masaki Ishihara, et Shuhei Yamaguchi. 2012. « Decreased Functional Connectivity by Aging Is Associated with Cognitive Decline ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 24 (11): 2186‑98. doi:10.1162/jocn_a_00269.

Orliac, François, Mickael Naveau, Marc Joliot, Nicolas Delcroix, Annick Razafimandimby, Perrine Brazo, Sonia Dollfus, et Pascal Delamillieure. 2013. « Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 148 (1–3): 74‑80. doi:10.1016/j.schres.2013.05.007.

Palaniyappan, Lena, et Peter F Liddle. 2012. « Does the Salience Network Play a Cardinal Role in Psychosis? An Emerging Hypothesis of Insular Dysfunction ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN* 37 (1): 17‑27. doi:10.1503/jpn.100176.

Park, Denise C., et Patricia Reuter-Lorenz. 2009. « The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding ». *Annual Review of Psychology* 60: 173‑96. doi:10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.

Perlbarg, Vincent, Pierre Bellec, Jean-Luc Anton, Mélanie Pélégrini-Issac, Julien Doyon, et Habib Benali. 2007. « CORSICA: correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components ». *Magnetic resonance imaging* 25 (1): 35‑46. doi:10.1016/j.mri.2006.09.042.

Perlbarg, V., G. Marrelec, J. Doyon, M. Pelegrini-Issac, S. Lehericy, et H. Benali. May. « NEDICA: Detection of group functional networks in FMRI using spatial independent component analysis ». In *5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2008. ISBI 2008*, 1247‑50. doi:10.1109/ISBI.2008.4541229.

Pochon, J. B., R. Levy, P. Fossati, S. Lehericy, J. B. Poline, B. Pillon, D. Le Bihan, et B. Dubois. 2002. « The Neural System That Bridges Reward and Cognition in Humans: An fMRI Study ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (8): 5669‑74. doi:10.1073/pnas.082111099.

Raichle, Marcus E., Ann Mary MacLeod, Abraham Z. Snyder, William J. Powers, Debra A. Gusnard, et Gordon L. Shulman. 2001. « A Default Mode of Brain Function ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 98 (2): 676‑82. doi:10.1073/pnas.98.2.676.

Reuter-Lorenz, Patricia A., et Katherine A. Cappell. 2008. « Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis ». *Current Directions in Psychological Science* 17 (3): 177‑82. doi:10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x.

Rombouts, Serge A R B, Frederik Barkhof, Rutger Goekoop, Cornelis J Stam, et Philip Scheltens. 2005. « Altered Resting State Networks in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease: An fMRI Study ». *Human Brain Mapping* 26 (4): 231‑39. doi:10.1002/hbm.20160.

Rosso, Charlotte, Romain Valabregue, Yohan Attal, Patricia Vargas, Marie Gaudron, Flore Baronnet, Eric Bertasi, et al. 2013. « Contribution of Corticospinal Tract and Functional Connectivity in Hand Motor Impairment after Stroke ». *PLoS ONE* 8 (9). doi:10.1371/journal.pone.0073164.

Rytty, Riikka, Juha Nikkinen, Liisa Paavola, Ahmed Abou Elseoud, Virpi Moilanen, Annina Visuri, Osmo Tervonen, et al. 2013. « GroupICA dual regression analysis of resting state networks in a behavioral variant of frontotemporal dementia ». *Frontiers in Human Neuroscience* 7: 461. doi:10.3389/fnhum.2013.00461.

Sala-Llonch, Roser, Eider M. Arenaza-Urquijo, Cinta Valls-Pedret, Dídac Vidal-Piñeiro, Nuria Bargalló, Carme Junque, et David Bartrés-Faz. 2012. « Dynamic functional reorganizations and relationship with working memory performance in healthy aging ». *Frontiers in Human Neuroscience* 6: 152. doi:10.3389/fnhum.2012.00152.

Seeley, William W., Vinod Menon, Alan F. Schatzberg, Jennifer Keller, Gary H. Glover, Heather Kenna, Allan L. Reiss, et Michael D. Greicius. 2007. « Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control ». *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 27 (9): 2349‑56. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.

Sestieri, Carlo, Maurizio Corbetta, Gian Luca Romani, et Gordon L. Shulman. 2011. « Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the Default Mode Network: functional and topographic analyses ». *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (12): 4407‑20. doi:10.1523/JNEUROSCI.3335-10.2011.

Shulman, G. L., J. A. Fiez, M. Corbetta, R. L. Buckner, F. M. Miezin, M. E. Raichle, et S. E. Petersen. 1997. « Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 9 (5): 648‑63. doi:10.1162/jocn.1997.9.5.648.

Smith, Stephen M., Peter T. Fox, Karla L. Miller, David C. Glahn, P. Mickle Fox, Clare E. Mackay, Nicola Filippini, et al. 2014. « Correspondence of the Brain's Functional Architecture during Activation and Rest ». Consulté le juillet 11. http://www.pnas.org.

Sorg, Christian, Valentin Riedl, Mark Mühlau, Vince D Calhoun, Tom Eichele, Leonhard Läer, Alexander Drzezga, et al. 2007. « Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (47): 18760‑65. doi:10.1073/pnas.0708803104.

Sridharan, Devarajan, Daniel J. Levitin, et Vinod Menon. 2008. « A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (34): 12569‑74. doi:10.1073/pnas.0800005105.

Stern, Yaakov. 2009. « Cognitive reserve ». *Neuropsychologia* 47 (10): 2015‑28. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004.

Taylor, Keri S., David A. Seminowicz, et Karen D. Davis. 2009. « Two Systems of Resting State Connectivity between the Insula and Cingulate Cortex ». *Human Brain Mapping* 30 (9): 2731‑45. doi:10.1002/hbm.20705.

The 3C Study Group. 2003. « Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population ». *Neuroepidemiology* 22 (6): 316‑25. doi:10.1159/000072920.

Uddin, Lucina Q., A. M. Clare Kelly, Bharat B. Biswal, F. Xavier Castellanos, et Michael P. Milham. 2009. « Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality ». *Human brain mapping* 30 (2). doi:10.1002/hbm.20531.

Uddin, Lucina Q., et Vinod Menon. 2010. « Introduction to Special Topic - Resting-State Brain Activity: Implications for Systems Neuroscience ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 4 (août). doi:10.3389/fnsys.2010.00037.

V Perlbarg, G. Marrelec. 2009. « NetBrainWork: a toolbox for studying functional interactions in large-scale brain networks in fMRI ». *Neuroimage* 47. doi:10.1016/S1053-8119(09)70568-3.

Wang, Liang, Yufeng Zang, Yong He, Meng Liang, Xinqing Zhang, Lixia Tian, Tao Wu, Tianzi Jiang, et Kuncheng Li. 2006. « Changes in Hippocampal Connectivity in the Early Stages of Alzheimer's Disease: Evidence from Resting State fMRI ». *NeuroImage* 31 (2): 496‑504. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.033.

Weissman-Fogel, Irit, Massieh Moayedi, Keri S. Taylor, Geoff Pope, et Karen D. Davis. 2010. « Cognitive and Default-Mode Resting State Networks: Do Male and Female Brains "Rest" Differently? ». *Human Brain Mapping* 31 (11): 1713‑26. doi:10.1002/hbm.20968.

Wu, Xia, Rui Li, Adam S. Fleisher, Eric M. Reiman, Kewei Chen, et Li Yao. 2011. « Altered Default Mode Network Connectivity in Alzheimer's Disease--A Resting Functional MRI and Bayesian Network Study ». *Human brain mapping* 32 (11): 1868‑81. doi:10.1002/hbm.21153.

Xue, Ting, Kai Yuan, Ling Zhao, Dahua Yu, Limei Zhao, Tao Dong, Ping Cheng, Karen M. von Deneen, Wei Qin, et Jie Tian. 2012. « Intrinsic Brain Network Abnormalities in Migraines without Aura Revealed in Resting-State fMRI ». *PLoS ONE* 7 (12): e52927. doi:10.1371/journal.pone.0052927.

Zarahn, Eric, Brian Rakitin, Diane Abela, Joseph Flynn, et Yaakov Stern. 2007. « Age-related changes in brain activation during a delayed item recognition task ». *Neurobiology of aging* 28 (5): 784‑98. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.03.002.

Zarahn, Eric, Brian C Rakitin, Diane Abela, Joseph Flynn, et Yaakov Stern. 2006. « Distinct Spatial Patterns of Brain Activity Associated with Memory Storage and Search ». *NeuroImage* 33 (2): 794‑804. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.020.

7. Appendix

7.1. Table

7.1.1. Table 1

Title

Characteristics of the two groups according to the fMRI DIR task performances

Footnotes

The low and high groups were defined according to the median value of the fMRI DIR task performances (median value: 45.89). This performance (i.e. performance variability) was assessed as $P=(RT_{L6}–RT_{L1})/RT_{L1}$ where RT_{L1} and RT_{L6} refer to mean correct response time in levels 1 and 6 respectively.
Laterality was assessed by the Edinburgh handedness inventory questionnaire. Education level was classified as low (5 years of schooling or less), medium low (6–9 years), medium high (10–12 years), and high (more than 12 years). Cognitive deficit was assessed with the use of a Mini Mental State Examination (MMSE). The National Adult Reading Test (NART) was used as a marker of intelligence.
Data are mean (SD) or number of subjects (%). To compare characteristics between the two groups, we performed the χ^2 test or Fisher's exact test, as appropriate, for categorical data. Continuous data were analyzed with Wilcoxon's test. Significance levels are given in p-values and considered significant when $p<0.05$.

Name

Table1-group.docx

7.1.2. Table 2

Title

Correlation coefficients in default mode, central executive, and salience networks for the two groups.

Legend

The correlation coefficients (r) were reported for high and low performance groups within the DMN, right CEN, left CEN, and SN. Data are correlation coefficients (SD).
Using a calculation of the evidence, two correlation coefficients were significantly different when the probability $p_e > 0.909$.
When compared to the high performance group, the low performance group showed a significantly lower correlation coefficient in DMN (p=0.96) and in SN (p=0.99). Conversely, when compared to the high performance group, the low performance group showed a significantly higher correlation coefficient in right-CEN (p=0.95) and in left-CEN (p=0.97).
Abbreviations: Salience Network (SN); right Central Executive Network (right CEN); left Central Executive Network (left CEN); Default Mode Network (DMN).

Name

table2-correlation.docx

7.1.3. Table 3

Title

Interactions between networks in the entire cohort.

Legend

Interaction between two networks was expressed with the use of correlation coefficients (SD) between the four networks. The DMN showed a correlation with the right and left CENs. The SN showed no correlation with the other networks especially with the right and left CENs. No correlation was found between the right and left CENs.
Abbreviations: Salience Network (SN); right Central Executive Network (right CEN); left Central Executive Network (left CEN); Default Mode Network (DMN).

Name

table-3-interactions.docx

7.2. Figure

7.2.1. Figure 1: networks

Title

Mapping of four resting-state networks in the 380 participants: the salience, right and left central executive and default mode networks.

Legend

Four networks have been displayed on transverse slices (MNI space ch256 template, MRIcroGL software,): salience network – SN, right central executive network – right CEN, left central executive network – left CEN and default mode network – DMN. Statistical threshold was used for a p-value $p<0.0001$ and a minimum cluster size of 50 voxels with a correction for multiple comparisons (family-wise error correction). The nodes of interest were selected with a 50 voxels volume and reported with yellow arrows. The right CEN nodes were located in the right dorsolateral prefrontal cortex (46, 18, 46) and right inferior parietal cortex (43, -60, 46). The left CEN nodes were located in the left dorsolateral prefrontal cortex (-42, 13, 45) and left inferior parietal cortex (-42, -64, 46). The SN nodes were located in the right anterior insula (44, -8, -1) and left anterior insula (-42, -7, -1). The DMN nodes were located in the posterior cingulate/precuneus (3, -62, 25), right parietal lobule (48, -68, 29), left parietal lobule (-43, -72, 30), and medial prefrontal cortex (-3, 55, -5).
Abbreviations: Salience Network (SN); right Central Executive Network (right CEN); left Central Executive Network (left CEN); Default Mode Network (DMN); left Anterior Insula (lAI); right Anterior Insula (rAI); right DorsoLateral PreFrontal Cortex (rDLPFC); right Parietal Lobule (rPL); right DorsoLateral PreFrontal Cortex (lDLPFC); right Parietal Lobule (rPL); Medial PreFrontal Cortex (MPFC); Posterior Cingular Cortex (PCC); right Inferior Parietal Cortex (rIPC); left Inferior Parietal Cortex (lIPC); Left (L); Right (R).

Name

figure-networks.tif

7.2.2. Figure 2: flow chart

Title

Flow charts mapping the selection of the 380 participants included in the present analysis.

Legend

* Participants did not complete the 3 runs of the fMRI Delayed Item Recognition (DIR) task.

Name

figure-FlowChart.tif

7.2.3. Figure 3: functional connectivity

Title

Functional connectivity within the DMN, right CEN, left CEN, and SN according to the fMRI DIR task performance

Legend

For the two groups based on performance assessment, the global correlation coefficients within the different networks are reported. The different networks for the two groups are presented on the x-axis. The y-axis reports the correlation coefficient value for each network. Using a calculation of the evidence, two correlation coefficients were significantly different when the probability $p_e>0.909$. * indicates that differences have a significance value of $p>0.909$.
The low performance group exhibited a significantly lower correlation coefficient compared to the high performance group within the DMN and SN. In the opposite, the low performance group exhibited a significantly higher correlation coefficient within the right and left CEN's compared to the high group.
Abbreviations: Salience Network (SN); right Central Executive Network (right-CEN); left Central Executive Network (left-CEN); Default Mode Network (DMN).

Name

figure-functional-connectivity.tif

Table 1: Characteristics of the two groups

Variables	*Low performance group N= 170	*High performance group N= 167	Global p-value
Sex, women, n (%)	98 (58)	93 (56)	0.72
Age, mean (SD), years	81.62 (3.56)	82.13 (3.80)	0.22
Laterality, n (%)			0.70
Ambidextrous	5 (3)	7 (4)	
Right-handed	158 (93)	151 (90)	
Left-handed	7 (4)	9 (6)	
Education Level, n (%)			0.83
Low	32 (19)	31 (19)	
Medium low	46 (27)	44 (26)	
Medium high	32 (19)	38 (23)	
High	60 (35)	54 (32)	
Current lifestyle, n (%)			0.11
Alone	27 (16)	38 (23)	
Couple or living with family members	143 (84)	129 (77)	
MMSE, mean (SD)	27.8 (1.6)	27.6 (1.7)	0.56
NART, mean (SD)	22.7 (5.4)	22.2 (6.2)	0.69
Performance variability, mean (SD)	66.4 (17.5)	27.3 (13.3)	**<0.0001**

Table 2: Correlation coefficients in DMN, SN and CEN

Network	Correlation coefficients: r (SD)		Statistical significance (evidence)
	High performance	Low performance	High vs Low performance
DMN	0.48 (0.01)	0.45 (0.01)	**0.96**
Right CEN	0.02 (0.01)	0.06 (0.02)	**0.95**
Left CEN	0.17 (0.02)	0.22 (0.02)	**0.97**
SN	0.21 (0.01)	0.15 (0.01)	**0.99**

Table 3: Interactions between networks in the entire cohort.

Interaction		Correlation coefficients	
Network1	**Network2**	**r**	**SD**
DMN	Right CEN	0.14	0.006
DMN	Left CEN	0.17	0.006
DMN	SN	-0.03	0.007
Right CEN	Left CEN	-0,0003	0.006
Right CEN	SN	-0.02	0.006
Left CEN	SN	-0.014	0.007

Figure 1: networks

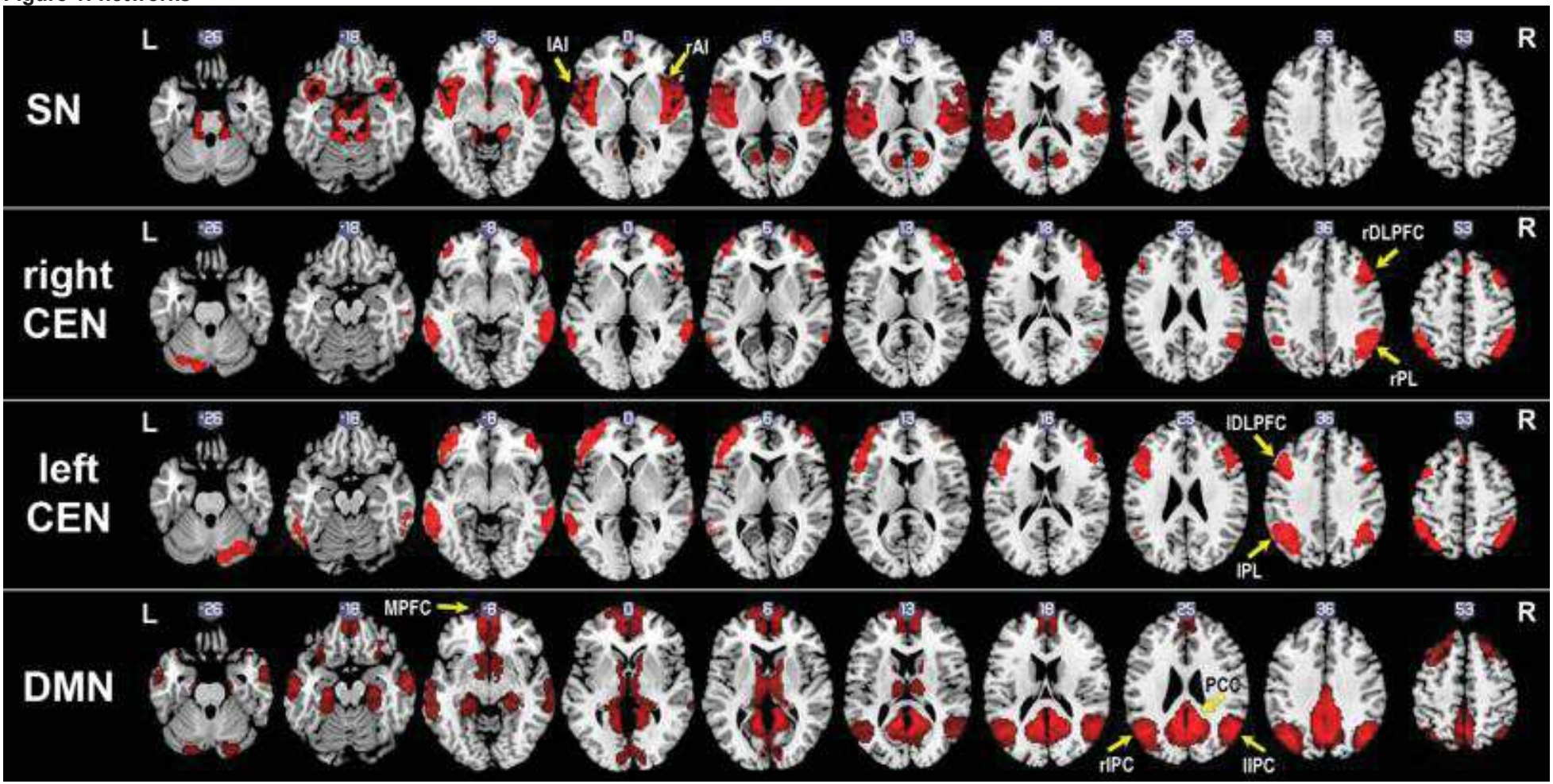

Figure 2 : flow chart

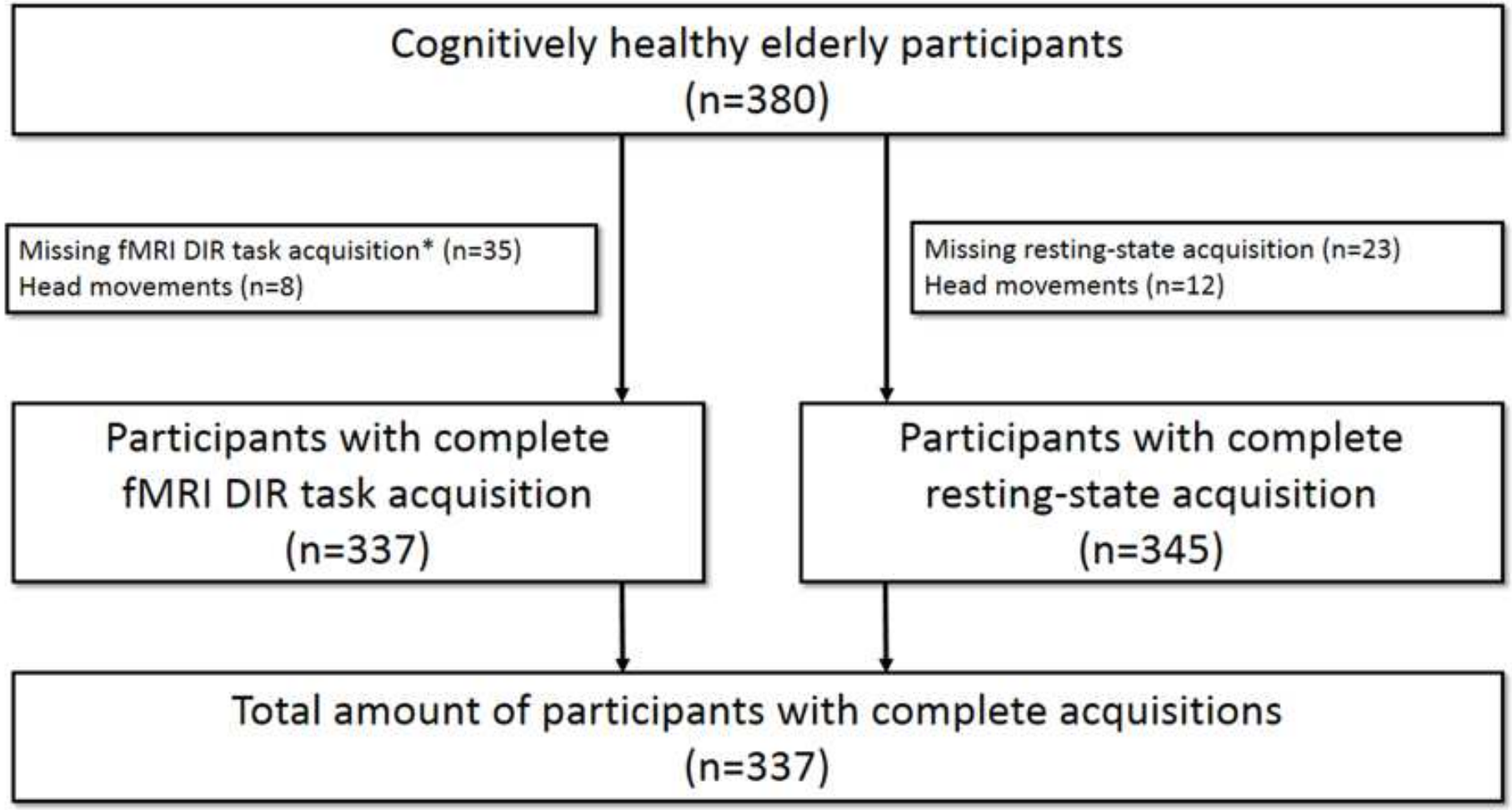
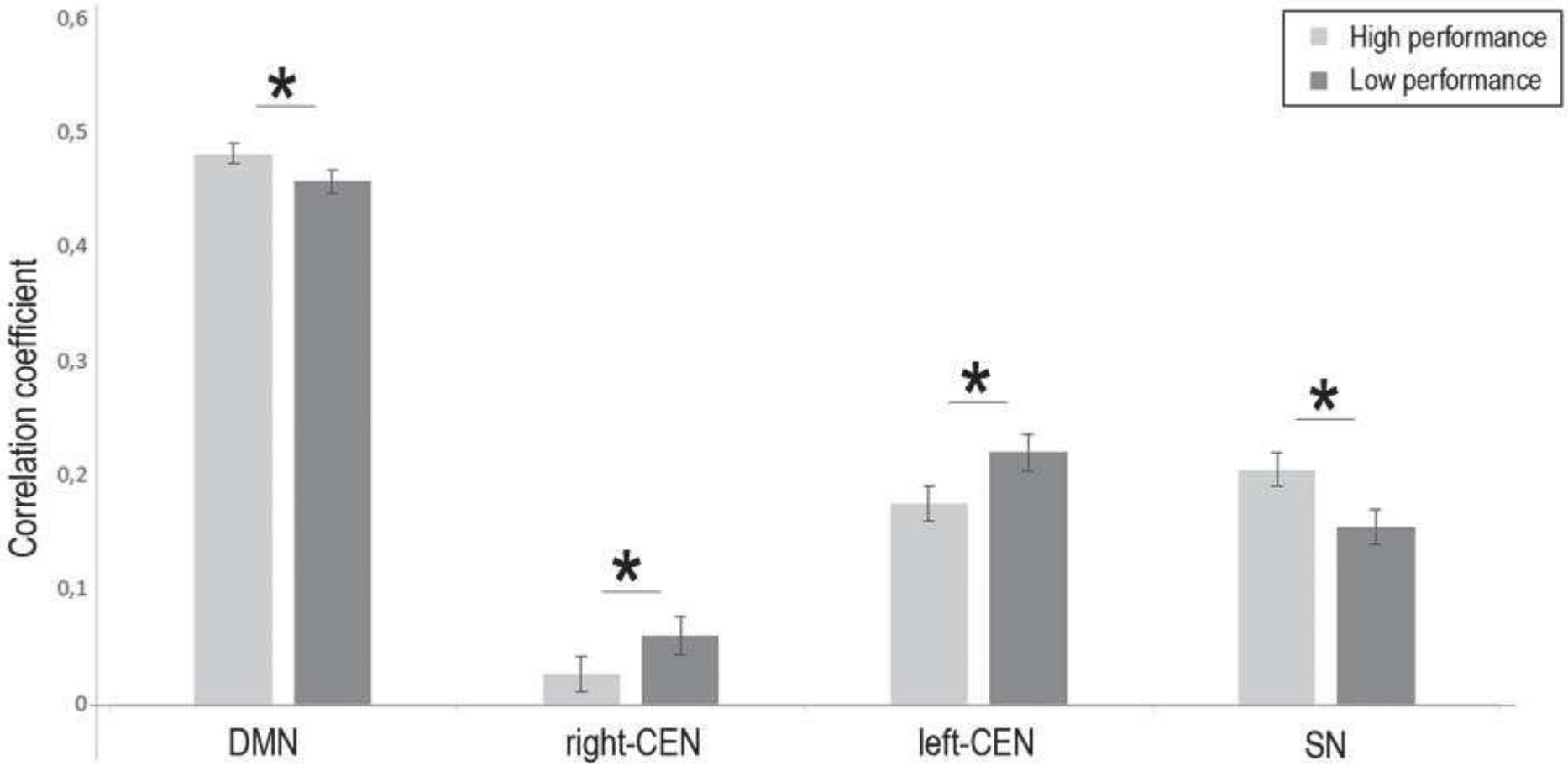
Figure 3: functional connectivity