



**HAL**  
open science

**Stratégies de récupération et de sélection de  
l'information lexicale au cours du vieillissement sain :  
.Evaluation multimodale des mécanismes de  
réorganisation cérébrale et impact des activités sociales  
sur les performances de dénomination orale d'objets**

Elena Hoyau

► **To cite this version:**

Elena Hoyau. Stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale au cours du vieillissement sain : .Evaluation multimodale des mécanismes de réorganisation cérébrale et impact des activités sociales sur les performances de dénomination orale d'objets. Gériatrie et gérontologie. Université Grenoble Alpes, 2018. Français. NNT : 2018GREAS033 . tel-02394180

**HAL Id: tel-02394180**

**<https://theses.hal.science/tel-02394180>**

Submitted on 4 Dec 2019

**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.

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR DE LA COMMUNAUTE UNIVERSITE GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **Sciences cognitives, Psychologie et Neurocognition**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par **Elena HOYAU**

Thèse dirigée par **Monica BACIU, Professeure, Laboratoire de  
Psychologie et Neurocognition, Université Grenoble Alpes**

Préparée au sein du Laboratoire de Psychologie et Neurocognition  
(CNRS UMR5105)

Dans l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition, et  
l'Environnement

## **Stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale au cours du vieillessement sain.**

**Evaluation multimodale des mécanismes de réorganisation cérébrale et  
impact des activités sociales sur les performances de dénomination orale  
d'objets.**

Thèse soutenue publiquement le **30 novembre 2018 à Grenoble**,  
devant le jury composé de :

**Madame Laurence TACONNAT**

Professeure à l'Université de Tours, Rapporteur

**Monsieur Emmanuel MELLET**

Directeur de recherche CNRS à l'Université de Bordeaux, Rapporteur

**Madame Stéphanie MATHEY**

Professeure à l'Université de Bordeaux, Président

**Monsieur Pascal HOT**

Professeur à l'Université Savoie Mont Blanc, Examineur

**Madame Monica BACIU**

Professeure à l'Université Grenoble Alpes, Directeur de thèse





*Mon livreur de pizza sait réparer des satellites*

Orelsan, Plus rien ne m'étonne.





# Remerciements

---

La réalisation de ce travail de thèse n'aurait pas été possible sans l'aide et le soutien de plusieurs personnes, que je tiens à remercier ici. L'ordre dans lequel les différentes personnes sont citées est (presque) totalement aléatoire.

Tout d'abord, merci à Laurence Taconnat et Emmanuel Mellet d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse en qualité de rapporteurs. Merci également à Pascal Hot et Stéphanie Mathey d'avoir acceptés d'être jury de ce travail.

Merci à l'EDISCE et l'Université Grenoble Alpes de m'avoir donné l'opportunité de poursuivre mes études et de réaliser ce travail de thèse.

Monica, merci de m'avoir accordé votre confiance sur la réalisation de ce projet et de m'avoir donné tous les moyens nécessaires à sa bonne réalisation. Grâce à vous, j'ai beaucoup appris. Encadrer un travail de thèse, cela demande du temps et de l'investissement. Il ne s'agit pas seulement de partager sa passion pour la recherche, mais également de prendre en compte toute une dimension émotionnelle inhérente aux interactions sociales. Vous m'avez initié au travail de recherche scientifique [universitaire], avec tout ce que cela implique, et pour cela, je vous en remercie.

Assia, merci beaucoup pour votre implication sur ce projet. J'ai beaucoup apprécié nos séances de travail qui étaient très enrichissantes. Merci de m'avoir soutenu à plusieurs moments et aidé lorsque j'en avais besoin. Encore une fois, merci pour tout.

Chacun le sait, aucun travail de thèse ne serait réalisé sans l'aide précieuse des ingénieurs. Merci à Emilie et Cédric pour votre aide sur l'imagerie cérébrale, de l'acquisition au traitement des données. Merci Cédric d'avoir été présent à (quasiment) toutes les acquisitions IRM et pour ta bonne humeur générale. Merci d'avoir toujours répondu lorsque j'avais un doute sur le traitement des données, même si je venais te voir plusieurs fois par jour. Emilie, merci pour ton aide apportée depuis le master 1, lorsque je débutais dans la recherche. Merci de ton aide pour mieux comprendre l'IRM et comment, compte tenu de ses caractéristiques, répondre au mieux aux questions de recherche. Merci d'avoir été là pour me rassurer dans certains moments difficiles et d'avoir partagé avec moi un peu de ton expérience. Merci aussi d'avoir relu mon manuscrit de thèse et de m'avoir fait des retours qui ont permis de m'améliorer encore plus.

Enfin, merci à toi, Laurent. Tu es arrivé au laboratoire lorsque je commençais ma thèse, et tu m'as suivi tout du long. Merci énormément pour avoir géré le projet NEUROMOD, aussi long qu'a été le processus. Merci de ton aide très précieuse sur la neurostimulation, de ton obsession à ne pas regarder que le côté positif et merci pour tes conseils, tant du point de vue méthodologique qu'humain. Merci pour ta disponibilité et ton trait d'humour. Merci d'avoir accepté que je partage un temps une partie de ton bureau. Enfin, merci pour toutes ces petites anecdotes qui égayaient ces longues journées de fin de thèse.

Merci également à Claire, Karima, Sanie et Guylaine. Sans vos compétences administratives, le temps accordé à la recherche aurait été d'autant plus court. Merci également à Thierry (l'informaticien) d'avoir toujours répondu présent lorsque j'avais des problèmes de connectique, et merci de m'avoir donné toutes ces feuilles pour l'impression, même si je venais te voir plusieurs fois par semaine juste pour ça.

Je n'aurai jamais tenu ces trois ans sans cette très bonne ambiance au LPNC, source de motivation. C'est une chance d'avoir une équipe de doctorants aussi soudée, partageant nos expériences, positives comme négatives, et toujours prêts à s'aider les uns les autres. Ainsi, merci à tous les doctorants que j'ai croisé lors de cette expérience qu'est le doctorat.

Merci à Ladislav, Gabriel, Amélie, Svetlana et Candice d'avoir commencé cette expérience de thèse (presque) en même temps et partagé plusieurs moments ensemble.

♥ Svetlana, merci pour ta bonne humeur en toutes circonstances, pour ton esprit très critique et tes avis toujours très intéressants. Merci de m'avoir fait découvrir que la recherche ne s'arrêtait pas au laboratoire, et de m'avoir permis d'intégrer BeyondLab pour en apprendre plus par moi-même. ♥ Amélie, tu es une personne en or, gentille et attentionnée, et prête à défendre tes valeurs en toute occasion. Grâce à toi, je me suis ouverte à tellement de sujets qui me permettent de mieux me définir, et auxquels j'aurai peut-être plus de temps à m'y intéresser si je ne t'avais pas rencontré. ♥♥ Amélie et Svetlana, votre aide et votre soutien ont été tellement importants pour moi, vous êtes mes deux plus belles rencontres de cette expérience et mon souhait est de continuer à se voir et partager nos expériences ensemble par la suite ... *et qui sait, continuer sur la génération suivante !*

Merci à Audrey, Lisa, Emilie G., Hélène et Alexia. Vous formez une super équipe, toujours prêtes à aider les autres et détendre l'atmosphère. Merci Alexia de m'avoir permis de réaliser un article, grâce à ton travail assidu et de très bonne qualité sur la DCM.

Merci également à Elie, Brice, Elise, Céline, Maëlle et Ali pour votre bonne humeur. Elise, je te souhaite bon courage pour la suite, mais je sais que ta rigueur scientifique fera de toi une éminente chercheuse. Merci d'avoir relu mon manuscrit sur le peu de temps que tu avais de disponible. Elie, tu es une personne en or. Je ne crois pas avoir déjà rencontré quelqu'un d'aussi gentil que toi. J'ai beaucoup apprécié nos discussions de bureau à bureau, et ça va me manquer par la suite. Tes connaissances scientifiques, ton intérêt pour la recherche et tes expériences personnelles te permettront d'aller loin. Et puis, il y a Brice. Merci pour toutes ces discussions que l'on a eu, pour ses moments partagés. Dans le fond, on se ressemble assez. Merci Elie et Brice pour votre fraîcheur de 1<sup>ère</sup> année de thèse (bon, maintenant 2<sup>ème</sup>) et pour votre soutien en toutes situations. Et ne vous inquiétez pas, je serais là pour votre soutenance et j'espère qu'on gardera contact.

Enfin, merci aux permanents et à tous ceux qui ne sont pas déjà cités ci-dessus. Ce fut une très belle expérience de travailler en votre compagnie à tous.

Merci aussi à Marion et Méline. Une thèse, bien que soutenue par une seule personne, est en fait le fruit d'un travail d'équipe. Le rôle des étudiants est souvent primordial. Vous êtes les deux seules étudiantes que j'ai eu le plaisir d'encadrer et cette expérience a été très enrichissante pour moi. Vous m'avez beaucoup aidé dans ce travail.

Bien que le travail de recherche soit principalement mené au laboratoire, les personnes qui ont contribué au bon déroulement de mon travail de thèse ne s'y trouvent pas toutes.

Ainsi, je souhaite remercier les Chèvres pour votre soutien tout au long de ces trois années (et même avant). Merci à Céline, Julien, Elodie, John, Kevin, Amandine, Baptiste, Adeline, Steve, Arthur, Florian, Maelle (et tous les autres aussi). Merci pour ces soirées du vendredi/samedi soir, vous êtes supers !

Merci à Adrien et Laura ! Vous m'avez soutenu, et même si on s'est peu vu (surtout ces derniers temps), c'est toujours un vrai plaisir de vous retrouver. Merci Laura de m'avoir initié à la couture et aux travaux manuels, qui m'ont permis de m'évader lorsque j'en avais besoin. Bon courage pour ton travail de thèse, même si je sais que tout se passera bien (et prépare toi à nous voir débarquer quand tu seras à Montréal).

Romain, Gwen et Thibaut ou la bande des juristes. Merci à vous pour votre soutien, vous êtes top, continuez comme ça.

Et enfin, la famille. D'abord, merci à mes parents de m'avoir soutenu et accompagné sur ces trois années de thèse. Vous n'avez pas toujours compris ce que je faisais ni pourquoi je le faisais (et des fois, moi non plus) mais vous avez toujours été présents pour moi. Merci de m'avoir supporté ces quelques mois d'été où je suis venu tous les jours pour rédiger mon manuscrit à l'air de la montagne, échappant à la chaleur étouffante de Grenoble et à la solitude de la rédaction.

Merci à tous mes frères et sœurs, aux pièces rapportées et aux neveux-nièces (la liste serait trop longue, mais je ne me fais pas de soucis, vous vous reconnaîtrez tous). Ces nombreux repas de famille étaient une pause dans mon quotidien, et cela me faisait du bien de vous retrouver tous pour partager un peu nos vies. Tout particulièrement, merci Elisa. Tout d'abord, pour m'avoir supporté durant mes deux premières années de thèse en cohabitant avec moi, même si je sais que ce n'est pas toujours facile. Merci aussi pour ces moments de pause, chaque semaine, durant la dernière année de thèse, où on faisait un peu les boutiques mais c'était surtout la bonne excuse pour prendre un goûter. Merci aussi d'avoir relu avec attention ce manuscrit, en m'aidant là où je n'étais pas assez claire et là où plusieurs fautes s'étaient glissées.

Merci à ma belle-famille. Serge, Sylvie et Jules, et à un niveau plus étendu, Annie, Bruno, Tatiana, Pierrick & Cie. Merci pour votre soutien continu. Vous m'avez accueilli dans votre famille à bras ouverts et avez toujours manifesté votre curiosité sur ce que je faisais.

Enfin (presque), Colin ... Merci à toi pour tout, la liste serait trop longue. Lorsque j'ai eu des doutes avant même de commencer ma thèse, tu étais là pour me soutenir et m'encourager ; lorsque j'ai voulu arrêter tu étais là pour me dire que quoique je décide, tu me soutiendrais ; lorsque la période de rédaction est arrivée tu as su être présent pour moi. Merci d'être là, tout simplement, et de me supporter moi et ma zinzitude (exacerbée par le stress).

Pour finir, et parce qu'ils font aussi partie de ma vie et qu'ils ont su m'apporter du soutien et du réconfort, merci à Wifi, mon chat (le plus beau – *ça c'est pour Brice*), Miage et Tigrou, le chien et le chat de mes parents, respectivement.

Je dédie ce manuscrit à mes grands-parents. Vous n'avez pas eu la chance de me soutenir dans ce travail, mais je sais que quelque part, vous êtes fiers de moi tout de même.





# Résumé

---

Lors du vieillissement sain, et malgré une augmentation de la fréquence d'apparition du manque du mot, les personnes âgées manifestent une préservation des performances comportementales de dénomination orale d'objets (DO). De ce fait, nous faisons l'hypothèse que les personnes âgées mettent en place des stratégies efficaces de récupération et de sélection de l'information lexicale. Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé une approche méthodologique multimodale afin d'évaluer la nature de ces stratégies. Nous nous sommes plus spécifiquement intéressés aux mécanismes de réorganisation cérébrale ainsi qu'aux activités sociales comme facteur de réserve cognitive. Ce travail de thèse se décompose en cinq études et aborde une perspective homogène (effet de l'âge) et hétérogène (effet des performances) du vieillissement. Nos résultats mettent en évidence l'existence de différents mécanismes de compensation associés au vieillissement sain. Tout d'abord, nous observons que les personnes âgées sont plus lentes que les jeunes adultes lors de la DO, mais obtiennent un taux de précision similaire. D'après la perspective homogène, le maintien des performances de DO s'expliquerait par le recrutement d'une stratégie de nature sémantique. Au niveau cérébral, nous observons une augmentation de l'asymétrie intra-hémisphérique gauche des régions temporo-pariétales chez les personnes âgées, ainsi qu'un transfert de la connectivité normalement observée du gyrus frontal inférieur (GFI) gauche sur le gyrus temporal latéral au gyrus temporal médial gauche. D'après la perspective hétérogène, le maintien des performances de DO s'expliquerait par l'utilisation d'une stratégie de nature exécutive qui se reflète par une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique frontale chez les personnes âgées dont les temps de réponse de DO sont courts. Par ailleurs, nous proposons que l'encodage lexico-phonologique module également le taux de précision de DO, au regard du lien entre la connectivité effective du GFI gauche sur le gyrus temporal supérieur gauche et le taux de précision de DO. Enfin, nous observons une relation significative entre la fréquence de participation aux activités sociales (collectives) et les performances de DO. Cette relation est partiellement médiée au niveau cérébral par l'activité du gyrus frontal supérieur médian gauche via un mécanisme de réserve neurale. Sur la base de nos résultats, nous proposons un modèle neurocognitif des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale, utilisant une approche multimodale et plurifactorielle du vieillissement sain.

**Mots-clefs :** vieillissement sain, dénomination orale d'objets, stratégies cognitives, traitement sémantique, fonctionnement exécutif, imagerie cérébrale, réserve cognitive.





# Abstract

---

Despite increased difficulties to find words in the daily life, older adults show preserved object naming performances when compared to younger ones. This suggests a supplementary recruitment of compensatory strategies in order to retrieve and select words. In this research work, we have used a multimodal methodological approach to evaluate the nature of these strategies, by using an object naming task. Specifically, we have evaluated these strategies in terms of mechanisms of cerebral reorganization. We were also interested to know how these strategies are modulated by the frequency of social activities, considered as a factor of cognitive reserve. This thesis work is composed of five studies performed under a homogeneous (effect of age) and a heterogeneous (effect of performance) perspective. Based on results, we suggest that aging is associated with multiple compensatory mechanisms to maintain a correct level of performance. Specifically, according to the homogeneous perspective, we consider that preserved object naming performances in older adults might be explained by the use of a semantic strategy. Indeed, in older compared to younger adults and at a cerebral level, we observed increased left hemispheric asymmetry with significant recruitment of the temporoparietal regions. In addition, the left inferior frontal gyrus (IFG) that is connected to the lateral temporal cortex in younger adults seems to “switch” its connectivity toward the left medial temporal gyrus in older adults. In addition, according to the heterogeneous perspective, preserved object naming performances in older adults can be also explained by the use of an executive strategy, reflected by reduced inter-hemispheric asymmetry of frontal regions, specifically in more performant older adults (with shorter response latencies). Furthermore, we suggest that lexico-phonological processes mediate naming accuracy as reflected by the increased connectivity from the left IFG to the left superior temporal gyrus. A final result that we report in this work indicates that the frequency of participation to group social activities correlates to naming performance in older adults. This relation is partially mediated by the left superior medial frontal gyrus and is assimilated to a neural reserve mechanism. Overall, based on our findings, we propose a neurocognitive model of lexical retrieval and selection strategies in normal aging, based on a multimodal dataset and a multifactorial approach.

**Key words:** normal aging, object naming, cognitive strategies, semantic processing, executive functioning, neuroimagergy, cognitive resrrve



# Préambule

---

La prise en charge du vieillissement constitue un enjeu majeur de santé publique. D'après un rapport de l'INSEE<sup>1</sup>, la proportion des personnes âgées de plus de 60 ans atteindra 31,9% en 2050 en France métropolitaine, contre 20,8% en 2005.

Lors du vieillissement, le maintien des capacités de communication contribue au bien-être et à la préservation du fonctionnement cognitif. Par exemple, un déficit de communication chez les personnes âgées est associé à un isolement social, facteur de risque du déclin cognitif. La difficulté à retrouver ses mots (ou manque du mot) représente l'un des problèmes majeurs rencontrés par les personnes âgées en situation de communication. Cependant, malgré une augmentation de la fréquence d'apparition du manque du mot, les personnes âgées maintiennent des performances de dénomination orale d'objets adaptées, indiquant le recrutement de stratégies cognitives compensatrices. Dans ce contexte, l'imagerie cérébrale constitue une approche méthodologique appropriée à l'étude des stratégies cognitives au niveau cérébral et en corrélation avec les données comportementales. En fonction des régions dont l'activité cérébrale est modulée par l'âge et/ou les performances, nous pouvons inférer les mécanismes cognitifs sous-jacents. Cependant, certaines personnes âgées obtiennent de meilleures performances comportementales que d'autres, et ce, malgré un vieillissement non-pathologique<sup>2</sup>. En particulier, les habitudes de vie telles que la pratique d'activités physiques, mentales<sup>3</sup>, sociales, ainsi que le niveau d'éducation modulent le vieillissement cognitif. La prise en considération de ces facteurs permet une meilleure compréhension du vieillissement.

L'objectif principal de ce travail de thèse est de mettre en évidence les stratégies cognitives recrutées au cours du vieillissement sain afin de maintenir des performances de dénomination orale d'objets adaptées par l'évaluation des mécanismes de réorganisation cérébrale et des habitudes de vie. Nous abordons une perspective double du vieillissement, à la fois homogène et hétérogène. En utilisant une approche multimodale, combinant l'imagerie cérébrale et la neurostimulation, et en intégration avec les données comportementales, notre objectif est de proposer un modèle neurocognitif fonctionnel des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale mises en place lors d'une tâche de dénomination orale d'objets au cours du vieillissement sain.

---

<sup>1</sup> <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280826>

<sup>2</sup> En l'absence de pathologies neurodégénératives (e.g., maladie d'Alzheimer).

<sup>3</sup> Le lecteur retrouvera aussi « activités cognitives » dans la littérature. Afin de ne pas porter à confusion avec les fonctions cognitives de manière générale, nous préférons le terme activités mentales.



# Abréviations

---

AAL	Automated Anatomical Labeling
BETL	Batterie d'Evaluation des Troubles Lexicaux
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
BREF	Batterie Rapide d'Evaluation Frontale
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CRUNCH	Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis
DCM	Dynamic Causal Modeling
DO	Dénomination orale d'Objets
ERQ	Emotional Regulation Questionnaire
GFI	Gyrus Frontal Inférieur
GFS	Gyrus Frontal Supérieur
GFSm	Gyrus Frontal Supérieur médian
gPPI	generalized PsychoPhysiological Interactions
HAD	Hospital Anxiety and Depression
HAROLD	Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDer adults
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LAPA	Left Anterior-Posterior Aging effect
MMSE	Mini-Mental State Examination
NST	Node Structure Theory
PASA	Posterior Anterior Shift in Aging
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAC	Scaffolding Theory of Aging and Cognition
tDCS	transcranial Direct Current Stimulation
TR	Temps de Réponse
TR <sub>DO</sub>	Temps de Réponse de Dénomination orale d'Objets
WEAVER	Word-form Encoding by Activation and VERification
%BR	Pourcentage de Bonnes Réponses
%BR <sub>DO</sub>	Pourcentage de Bonnes Réponse de Dénomination orale d'Objets

# Liste des Figures

---

<b>Figure 1.</b> Effet de l'âge sur les performances cognitives lors du vieillissement. Adaptée de Leisman, Mualem et Mughrabi (2015) .....	24
<b>Figure 2.</b> Effet de l'âge sur les mesures cérébrales de diffusivité radiale et axiale. Adaptée de Davis et al. (2009).....	28
<b>Figure 3.</b> Prédiction expérimentales des activations cérébrales (à gauche) et des performances comportementales (à droite) d'après l'hypothèse CRUNCH en fonction de la difficulté de la tâche et du groupe d'âge. Adaptée de Reuter-Lorenz et Cappell (2008).....	29
<b>Figure 4.</b> Activité cérébrale (a) du GFI droit, (b) de l'insula gauche et (c) du cingulaire antérieur en fonction de la difficulté de la tâche chez les jeunes adultes et les personnes âgées. Adaptée de Goh et al. (2010) .....	31
<b>Figure 5.</b> Représentation schématique des profils de réorganisation hémisphérique HAROLD et PASA. Adaptée de Martins, Joannette et Monchi (2015) .....	32
<b>Figure 6.</b> Représentation schématique de la notion de réserve cérébrale. Adaptée de Stern (2002) .....	34
<b>Figure 7.</b> Activations cérébrales lors d'une tâche d'encodage épisodique en fonction de l'âge et des performances. Adaptée de Cabeza et al. (2002) .....	35
<b>Figure 8.</b> Schématisation théorique du modèle proposé par Steffener et Stern (2012) .....	36
<b>Figure 9.</b> Représentation schématique du modèle STAC dans sa version révisée. Extrait de Reuter-Lorenz et Park (2014) .....	40
<b>Figure 10.</b> Méta-analyse des activations cérébrales lors d'une tâche de DO. Extrait de C.J. Price et al. (2005) .....	46
<b>Figure 11.</b> Illustration des principales régions impliquées dans le langage. Extrait de Démonet, Thierry et Cardebat (2005).....	48
<b>Figure 12.</b> Illustration des régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'information sémantique. Extrait de Binder et Desai (2011).....	49
<b>Figure 13.</b> Illustrations représentant les trois principales organisations des processus lexico-sémantiques et phonologiques décrite dans la littérature. Extrait de Roux et Bonin (2011) .....	56
<b>Figure 14.</b> Organisation spatio-temporelle des processus de dénomination orale d'objets d'après une perspective sérielle. Adaptée de Indefrey (2011) .....	57
<b>Figure 15.</b> Modèle hodotopique de la dénomination orale d'objets. Extrait de Duffau et al. (2014) .....	58
<b>Figure 16.</b> Organisation des processus sémantiques et phonologiques telle que décrite dans la NST. Extrait de Burke et al. (1991).....	59
<b>Figure 17.</b> Cartes d'activations cérébrales lors d'une tâche de jugement sémantique en fonction de l'âge. Adaptée de Lacombe et al. (2015) .....	63
<b>Figure 18.</b> Effet de l'âge sur les activations cérébrales lors d'une tâche d'appariement sémantique. Adaptée de Baciú et al. (2016).....	64
<b>Figure 19.</b> Représentation schématique de la récupération de l'information lexicale du mot BOULANGER en fonction de la nature grammaticale, nom commun (a) et nom propre (b). Adaptée de Burke et al (1991) .....	66
<b>Figure 20.</b> Régions dont l'activité cérébrale est plus importante chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes lors d'une tâche de DO. Panel A : Extrait de Wierenga et al (2008). Panel B : Extrait de Baciú et al (2016).....	70
<b>Figure 21.</b> Profil de corrélation entre le signal cérébral obtenu lors d'une tâche de DO et les performances de DO. Extrait de Wierenga et al (2008) .....	74

<b>Figure 22.</b> Représentation schématique de l'effet de l'âge sur la connectivité fonctionnelle de l'aire de Broca en relation avec les performances de langage. Extrait de Antonenko et Flöel (2014).....	75
<b>Figure 23.</b> Représentation schématique des prédictions expérimentales de l'effet de l'âge et des performances sur la représentation hémisphérique lors d'une tâche de DO .....	83
<b>Figure 24.</b> Représentation schématique de l'effet de l'âge (à gauche) et des performances (à droite) sur le profil de connectivité du GFI gauche .....	84
<b>Figure 25.</b> Shows the procedure to extract response times recorded during the object naming task under functional magnetic resonance imaging (fMRI).....	99
<b>Figure 26.</b> Shows maps of activation during object naming for all participants (N = 27), as projected onto 3D anatomical templates.....	102
<b>Figure 27.</b> Examples of stimuli presented in the picture naming task.....	120
<b>Figure 28.</b> Illustration of the model space (Models 1-8).....	122
<b>Figure 29.</b> Cerebral regions that are activated in the statistical contrast between the picture naming task and the control task for the younger and older groups.....	124
<b>Figure 30.</b> Group results for the two DCM considered.....	126
<b>Figure 31.</b> Protocole expérimental de la tâche de DO issue de la BETL .....	134
<b>Figure 32.</b> Déroulé temporel des deux sessions de neuroimagerie.....	135
<b>Figure 33.</b> Exemples de stimuli utilisés lors de la tâche de DO-IRM .....	136
<b>Figure 34.</b> Simulation des paramètres de stimulation à l'aide du logiciel SimNIBS chez un participant .....	137
<b>Figure 35.</b> Schématisation de la matrice de traitement des analyses individuelles sous SPM .....	139
<b>Figure 36.</b> Pré-visualisation des résultats de l'analyse individuelle chez deux participants .....	140
<b>Figure 37.</b> Activations cérébrales induites par la tâche de DO projetées sur un template du cerveau en 3D.....	142
<b>Figure 38.</b> Relation entre le %BR <sub>DO</sub> et l'effet de la stimulation anodale sur la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche.....	145
<b>Figure 39.</b> Représentation graphique indiquant la corrélation entre les scores des activités sociales de loisirs et les performances (TR) en dénomination (DO80) .....	162
<b>Figure 40.</b> Panel A. Activations cérébrales issues du contraste [tâche] > [contrôle] lors de la dénomination (DO80) chez les adultes âgés. Les activations sont projetées (a) sur un template anatomique 3D et (b) sur des coupes 2D en orientation axiale, sagittale et coronale. Panel B. Activation cérébrale obtenue lors de la tâche de dénomination orale au niveau du gyrus frontal supérieur médian gauche qui corrèle négativement avec la fréquence de participation aux activités sociales de loisirs chez les adultes âgés .....	164
<b>Figure 41.</b> Représentations visuelles des analyses de corrélation de Pearson entre les TR <sub>DO</sub> , %BR <sub>DO</sub> , indices de réévaluation cognitive et de suppression expressive et la fréquence de participation aux activités sociales .....	176
<b>Figure 42.</b> Représentation schématique des résultats des études réalisées dans ce travail de thèse .....	188
<b>Figure 43.</b> Schématisation des résultats obtenus aux Etudes 1 et 2.....	189
<b>Figure 44.</b> Schématisation des résultats obtenus aux Etudes 2 et 3.....	191
<b>Figure 45.</b> Recherche exhaustive par utilisation du critère BIC, Cp de Mallows et r <sup>2</sup> ajusté pour les TR <sub>DO</sub> .....	225
<b>Figure 46.</b> Recherche exhaustive par utilisation du critère BIC, Cp de Mallows et r <sup>2</sup> ajusté pour les %BR <sub>DO</sub> .....	225
<b>Figure 47.</b> Régression de Lasso sur les TR <sub>DO</sub> (panel A) et sur les %BR <sub>DO</sub> (panel B) .....	226
<b>Figure 48.</b> Simulation de la stimulation anodale du GFI gauche à partir des paramètres appliqué dans l'Etude 3 chez deux participants à l'aide du logiciel SimNIBS .....	227
<b>Figure 49.</b> Analyse de puissance en fonction du nombre de participants réalisée à l'aide de la toolbox disponible sur le site <a href="http://www.neuropowertools.org">www.neuropowertools.org</a> .....	232
<b>Figure 50.</b> Capture d'écran de la page d'accueil .....	233
<b>Figure 51.</b> Exemple d'exercice évaluant les processus attentionnels .....	234
<b>Figure 52.</b> Explication succincte des fonctions attentionnelle (à gauche) et système de cartes proposant, pour chaque facteur de qualité de vie, les résultats d'études scientifiques menées sur le fonctionnement cognitif (à droite).....	234



# Liste des Tableaux

---

Tableau 1. Résumé des notions générales sur le vieillissement cognitif.....	41
Table 2. Demographic information and inclusion criteria for all participants .....	98
Table 3. Non-parametrical analyses between faster older adults (OG/RT+) and slower older adults (OG/RT-) on the object naming task on inclusion criteria, cognitive scores and object naming performance.....	100
Table 4. Mean and standard deviation for activation peaks for each region of interest (ROI) labelled according to the AAL atlas and to Brodmann Areas .....	103
Table 5. Non-parametrical analyses between younger participants (YG) and older participants (OG) on naming performances and cognitive scores .....	104
Table 6. Shows main effect of the object naming in all participants (n = 27), in terms of peaks of activation for the contrast task > control (one sample t-test) .....	106
Table 7. Non-parametrical analyses between (a) YG and OG, and (b) OG/RT+ and OG/RT- on hemispheric reorganization (HR) indices .....	107
Table 8. Demographic information and cognitive evaluation .....	119
Table 9. Picture naming activation in Younger and Older participants (group and individual analyses) .....	121
Table 10. Endogenous parameters for DCM connections across models in Younger and Older participants .....	124
Tableau 11. Scores aux tests d'inclusion des participants à l'étude .....	133
Tableau 12. Synthèse des analyses statistiques appliquées aux données en imagerie fonctionnelle .....	141
Tableau 13. Coordonnées des pics d'activation de la tâche de DO lors du contraste tâche versus contrôle .....	143
Tableau 14. Coordonnées des régions avec lesquelles la connectivité effective du GFI gauche est modulée lors de la condition sham .....	144
Tableau 15. Coordonnées des régions avec lesquelles la connectivité effective du GFI gauche est modulée lors de la condition anode .....	144
Tableau 16. Résultats des analyses de régression multiple de l'effet de la neurostimulation sur la connectivité effective du GFI gauche en fonction des performances comportementales de DO.....	145
Tableau 17. Données descriptives des critères d'inclusion (A) et des performances de dénomination orale ainsi que des questionnaires de participation à des activités de loisirs (B) chez les participants âgés .....	160
Tableau 18. Régions activées qui reflètent l'effet principal de la tâche de dénomination (DO80) sur l'activité cérébrale issue du contraste [tâche] > [contrôle] au niveau du groupe (n = 14) au seuil p <0,05 corrigé .....	162
Tableau 19. Données descriptives des performances de DO, de la fréquence de participation aux activités sociales et des indices de régulation émotionnelle .....	174
Tableau 20. Statistiques descriptives des stimuli du groupe A .....	224
Tableau 21. Statistiques descriptives des stimuli du groupe B.....	224

# Liste des Encarts

---

<b>Encart 1.</b> Principes de base de l'IRM fonctionnelle .....	27
<b>Encart 2.</b> Plasticité cérébrale et vieillissement.....	30
<b>Encart 3.</b> Facteurs de modulation des performances de dénomination orale d'objets.....	44
<b>Encart 4.</b> Principes de base de la tDCS.....	47
<b>Encart 5.</b> Mesures de connectivité fonctionnelle et effective .....	53



# Table des matières

---

Remerciements .....	1
Résumé .....	3
Abstract .....	5
Préambule.....	7
Abréviations .....	8
Liste des Figures.....	10
Liste des Tableaux.....	11
Liste des Encarts.....	15
Table des matières .....	17
Présentation générale.....	21
<b>Section théorique .....</b>	<b>21</b>
<b>Chapitre 1. Vieillessement cognitif .....</b>	<b>23</b>
Préambule.....	23
1.1. Considérations générales sur le vieillissement .....	23
1.2. Le vieillissement sain comme processus homogène .....	23
1.2.1. Au niveau comportemental et cognitif.....	23
1.2.1.1. Théories du déclin cognitif .....	24
1.2.1.2. Stratégies cognitives .....	26
1.2.2. Au niveau cérébral .....	26
1.2.2.1. Modifications anatomiques.....	26
1.2.2.2. Modifications fonctionnelles .....	28
1.3. Le vieillissement sain comme processus hétérogène .....	33
1.3.1. Notion de réserve .....	33
1.3.1.1. Réserve cérébrale.....	34
1.3.1.2. Réserve cognitive .....	34
1.3.2. Facteurs de réserve.....	36
1.3.2.1. Activités sociales .....	37
1.3.2.2. Activités physiques.....	38
1.3.2.3. Activités mentales .....	38
1.3.2.4. Éducation et niveau socioculturel.....	39
1.3.2.5. Alimentation.....	39
1.3.3. Modèle intégratif du vieillissement cognitif .....	40
Résumé .....	41
<b>Chapitre 2. Dénomination orale d'objets : représentation anatomo-fonctionnelle et modèles théoriques.....</b>	<b>43</b>
Préambule.....	43
2.1. Méthodologie d'évaluation de la dénomination orale d'objets .....	43
2.1.1. Évaluation comportementale.....	43
2.1.1.1. Mesures comportementales .....	43
2.1.1.2. Paradigmes expérimentaux .....	45
2.1.2. Évaluation cérébrale.....	45

2.2. Processus cognitifs de dénomination orale d'objets.....	48
2.2.1. Accès aux représentations sémantiques .....	48
2.2.2. Sélection et récupération lexico-sémantique.....	51
2.2.3. Encodage phonologique.....	54
2.2.4. Processus annexes à la dénomination orale d'objets.....	54
2.3. Dynamique spatio-temporelle des processus cognitifs de dénomination orale d'objets .....	55
2.3.1. Modèles sériels versus parallèles .....	55
2.3.2. Node Structure Theory.....	58
Résumé.....	60
<b>Chapitre 3. Dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain.....</b>	<b>61</b>
Préambule.....	61
3.1. Processus cognitifs de dénomination orale d'objets et vieillissement.....	61
3.1.1. Accès aux représentations sémantiques .....	61
3.1.2. Sélection et récupération lexico-sémantique.....	64
3.1.3. Encodage phonologique.....	65
3.2. Mécanismes cognitifs liés à l'âge.....	65
3.2.1. Hypothèse sémantique .....	65
3.2.2. Hypothèse exécutive .....	67
3.2.3. Ralentissement général de la vitesse de traitement.....	68
3.3. Représentation hémisphérique et dénomination orale d'objets.....	69
Résumé.....	71
<b>Chapitre 4. Notion de réserve lors de la dénomination orale d'objets .....</b>	<b>73</b>
Préambule.....	73
4.1. Performances de dénomination orale d'objets et réserve .....	73
4.1.1. Réserve cérébrale.....	73
4.1.2. Réserve cognitive.....	74
4.2. Facteurs de réserve et dénomination orale d'objets .....	77
4.2.1. Activités sociales .....	77
4.2.2. Education .....	78
4.2.3. Activités mentales.....	79
Résumé.....	80
<b>Synthèse théorique et objectifs expérimentaux des études.....</b>	<b>81</b>
<b>Section expérimentale .....</b>	<b>87</b>
<b>Axe 1. Etude des mécanismes de réorganisation cérébrale lors du vieillissement sain.</b> <i>Représentation hémisphérique et pattern de connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche</i>	
<b>Chapitre 5. Représentation hémisphérique et vieillissement sain (Etude 1).....</b>	<b>91</b>
5.1. Objectifs et hypothèses opérationnelles .....	91
5.2. Etude 1 : Article 1 .....	93
5.3. Synthèse des résultats.....	109
5.4. Conclusion.....	110

<b>Chapitre 6. Connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche au sein du réseau de dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain</b> .....	<b>113</b>
6.1. Interactions fronto-temporales lors d'une tâche de dénomination orale d'objets au cours du vieillissement sain (Etude 2) .....	113
6.1.1. Objectifs et hypothèses opérationnelles .....	113
6.1.2. Etude 2 : Article 2 .....	115
6.1.3. Synthèse des résultats .....	128
6.1.4. Conclusion.....	129
6.2. Etude de la connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche sur le réseau de dénomination orale d'objets : effet des performances lors du vieillissement sain (Etude 3). <i>Etude préliminaire en IRM fonctionnelle combinée à la neuromodulation</i> .....	130
6.2.1. Introduction.....	130
6.2.2. Matériel et méthode .....	132
6.2.2.1. Participants .....	132
6.2.2.2. Protocole expérimental .....	133
6.2.2.2.1. Session d'évaluation comportementale.....	133
6.2.2.2.2. Sessions d'évaluation en neuroimagerie et neurostimulation .....	134
6.2.2.2.2.1. Acquisition des données d'imagerie fonctionnelle .....	136
6.2.2.2.2.2. Neurostimulation.....	137
6.2.2.3. Analyse statistiques.....	138
6.2.2.3.1. Analyse des données d'imagerie fonctionnelle .....	138
6.2.2.3.2. Analyses de l'effet de la neurostimulation en fonction des performances comportementales de dénomination orale d'objets .....	141
6.2.3. Résultats.....	142
6.2.3.1. Imagerie fonctionnelle.....	142
6.2.3.2. Effet de la neurostimulation anodale s en fonction des performances comportementales de dénomination orale d'objets .....	143
6.2.4. Discussion.....	145
6.2.5. Conclusion .....	152

**Axe 2. Etude des facteurs de réserve cognitive. *Fréquence de participation aux activités sociales et performances de dénomination orale d'objets.***

<b>Chapitre 7. Fréquence de participation aux activités sociales comme facteur de réserve cognitive lors de la dénomination orale d'objets</b> .....	<b>155</b>
7.1. Effet modulateur de la fréquence de participation aux activités sociales sur les performances de dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain (Etude 4).....	155
7.1.1. Objectifs et hypothèses opérationnelles .....	155
7.1.2. Etude 4 : Article 3 .....	157
7.1.3. Synthèse des résultats.....	166
7.1.4. Conclusion.....	168
7.2. Etude de l'effet médiateur des stratégies de régulation émotionnelle sur la relation entre les activités sociales et les performances comportementales de dénomination orale d'objets lors du vieillissement (Etude 5).....	169
7.2.1. Introduction.....	169
7.2.2. Matériel et Méthode.....	172
7.2.2.1. Participants .....	172

7.2.2.2. Protocole expérimental .....	172
7.2.2.2.3. Analyses statistiques .....	173
7.2.3. Résultats .....	175
7.2.4. Discussion .....	176
7.2.5. Conclusion .....	179
<b>Discussion générale.....</b>	<b>181</b>
<b>Chapitre 8. Discussion générale et perspectives de travail .....</b>	<b>183</b>
Préambule .....	183
8.1. Rappel des objectifs de la thèse .....	183
8.2. Hypothèses opérationnelles et résultats des études expérimentales .....	184
8.2.1. Mécanismes de réorganisation cérébrale lors du vieillissement sain .....	184
8.2.2. Fréquence de participation aux activités sociales et performances de dénomination orale d'objets .....	186
8.3. Modèle neurocognitif intégratif multimodal des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale lors du vieillissement sain.....	188
8.4. Limites méthodologiques .....	192
8.4.1. Participants.....	192
8.4.2. Neuroimagerie et neurostimulation.....	193
8.4.3. Evaluation des processus cognitifs de dénomination orale d'objets.....	194
8.5. Perspectives de recherche et conclusion générale .....	195
 ANNEXES .....	 199
Annexe A.....	200
Annexe B.....	211
Annexe C.....	224
Annexe D.....	228
Annexe E.....	230
Annexe F .....	232
Annexes G .....	233
 Bibliographie .....	 235
 Curriculum Vitae.....	 .....
Résumé .....	.....
Abstract .....	.....

# Présentation générale

---

**Section théorique.** La section théorique est organisée en quatre chapitres introductifs. Dans le Chapitre 1, nous proposons une grille de lecture générale du vieillissement cognitif afin d'aider le lecteur à se placer dans le contexte du vieillissement. Puis, dans le Chapitre 2, nous présentons les processus cognitifs impliqués lors d'une tâche de dénomination orale d'objets ainsi que les modèles théoriques de production lexicale chez le jeune adulte. La lecture des Chapitres 1 et 2 permet de mieux appréhender les Chapitres suivants. Dans le Chapitre 3, nous nous intéressons de manière plus spécifique à l'effet de l'âge sur les processus cognitifs de dénomination orale d'objets. Nous discutons également de différentes hypothèses qui permettent d'expliquer le maintien des performances de dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain. Enfin, dans le Chapitre 4, nous nous intéressons plus en détails à la notion de réserve en interaction avec la dénomination orale d'objets au niveau cérébral et en fonction des facteurs d'habitudes de vie. A la fin de la section théorique, nous présentons une synthèse des chapitres précédents et exposons les hypothèses expérimentales de nos études (présentées dans la section suivante).

**Section expérimentale.** Dans la section expérimentale, nous présentons cinq études réparties en trois chapitres. Dans le Chapitre 5, nous abordons la question des mécanismes de réorganisation cérébrale hémisphérique lors d'une tâche de dénomination orale d'objets en fonction de l'âge et des performances comportementales (Étude 1). Dans le Chapitre 6, nous présentons les résultats de deux études expérimentales qui ont portées sur la connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche au sein du réseau de dénomination orale d'objets, d'après une perspective homogène (ou effet de l'âge) (Étude 2) et hétérogène (ou effet des performances comportementales de dénomination orale d'objets) (Étude 3) du vieillissement. Enfin, dans le Chapitre 7, nous présentons les résultats de deux études expérimentales portant sur la relation entre la fréquence de participation aux activités sociales comme facteur de réserve cognitive et les performances comportementales de dénomination orale d'objets (Études 4 et 5) d'après une perspective hétérogène du vieillissement.

**Discussion générale.** Dans le Chapitre 8, nous commençons par une synthèse des résultats des études expérimentales réalisées dans le cadre de ce travail de thèse. Sur la base de ces résultats, nous proposons un modèle neurofonctionnel des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale mises en place au cours du vieillissement lors d'une tâche de dénomination orale d'objets. Nous discutons ensuite des principales limites méthodologiques de nos études. Enfin, pour clore ce manuscrit, nous proposons plusieurs perspectives de recherche ainsi qu'une conclusion générale de nos travaux de recherche.

Plusieurs paragraphes sont rédigés sur un fond gris afin d'augmenter la lisibilité du manuscrit. Par exemple, nous proposons un résumé des principaux points abordés à la fin de chaque chapitre théorique pouvant être considéré comme une lecture autonome. Par ailleurs, nous proposons plusieurs Encarts qui apportent des informations complémentaires, notamment méthodologiques.



## **Avant-propos**

Ce travail de thèse est le fruit d'une réflexion construite depuis mon stage de recherche du master 1 (encadré par Monica Baciú et tutoré par Naila Boudiaf) portant sur le ralentissement de la vitesse de traitement lors du vieillissement sain. Dans le cadre de mon stage de recherche du master 2 (encadré par M. Baciú), j'ai continué à travailler sur le vieillissement cognitif en m'intéressant plus spécifiquement au lien entre le traitement de l'information sémantique, la spécialisation hémisphérique et l'étude de la connectivité fonctionnelle à l'état de repos. De ces travaux (ainsi que des résultats de la thèse de N. Boudiaf soutenue en 2016 sous la direction de M. Baciú et Alexandre Krainik), j'ai souhaité étudier de manière plus spécifique les mécanismes et facteurs permettant aux personnes âgées de maintenir des performances de dénomination orale d'objets adaptées, comparativement aux jeunes adultes. C'est ainsi que j'ai démarré ce travail de thèse au sein du LPNC, sous la direction de M. Baciú, Professeure en Neurosciences cognitives, et en collaboration étroite avec le Dr. Assia Jaillard (MD PhD) du CHU Grenoble Alpes et de la plateforme IRM 3T IRMaGe.

L'acquisition des données en imagerie fonctionnelle et des performances aux tests neuropsychologiques et cognitifs des études 1, 2 et 4 a été réalisée par N. Boudiaf dans le cadre de son travail de thèse (excepté pour le questionnaire de fréquence de participation aux activités de loisirs de l'Étude 4). Les données des Études 3 et 5 ont été acquises par Eléna Hoyau, en collaboration avec Cédric Pichat (Étude 3), Laurent Torlay (Étude 3), Emilie Cousin (Étude 3), Marion Gigueux (Étude 4, travail de M2) et Méline Devaluez (Étude 5, travail de M1).

Les études 1, 2 et 4 sont issues du projet SEMVIE (CPP n° 2014-A00569-38), financées par l'ARC 2 "Qualité de vie et Vieillesse" de la région Rhône-Alpes-Auvergne.

Les études 4 et 5 font partie du projet NEUROMOD (CPP n° 2017-A00834-49), financées par l'Institut Universitaire de France (Pr. M. Baciú).





---

## **Section théorique**



# Chapitre 1.

## Vieillessement cognitif

---

**Préambule.** Le vieillissement cognitif s'étudie par l'évaluation des performances comportementales et des modifications anatomo-fonctionnelles cérébrales lors de la réalisation de tâches cognitives. La variabilité du vieillissement implique de prendre en compte non seulement l'âge, mais également d'autres facteurs tels que les habitudes de vie afin de mieux comprendre l'effet du vieillissement sur le fonctionnement cognitif. Dans ce contexte, nous proposons une introduction générale du vieillissement cognitif au niveau comportemental et cérébral en dissociant une approche homogène et une approche hétérogène du vieillissement.

### 1.1. Considérations générales sur le vieillissement

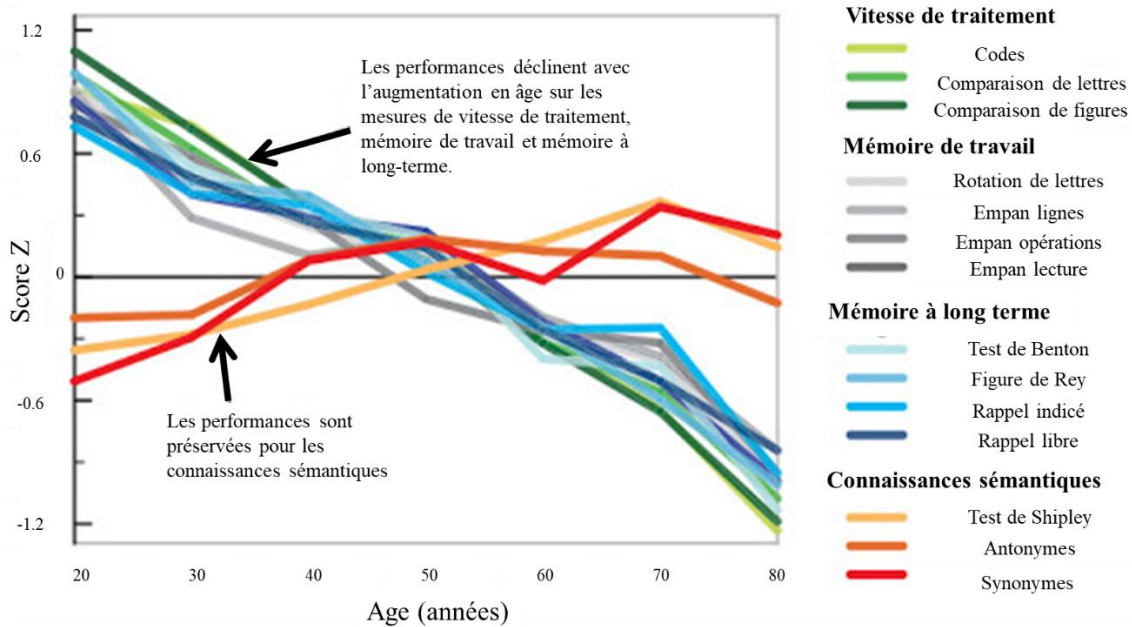
En fonction du point de vue adopté, différentes définitions du vieillissement ont été proposées. Ainsi, au niveau biologique, le vieillissement correspond à un processus physiologique naturel qui conduit à la dégénérescence progressive des cellules et au ralentissement des fonctions vitales d'un organisme vivant. Plus généralement, le vieillissement est un processus plurifactoriel qui nécessite de prendre en compte différentes dimensions, qu'elles soient sociales (Molinier, Ivan-Rey et Vidal, 2008), biologiques (Inui, 2003), ou psychologiques (Strawbridge, Wallhagenn et Cohen, 2002; Jivraj, Nazroo, Vanhoutte et Chandola, 2014).

Le vieillissement sain peut être considéré comme un processus homogène ou comme un processus hétérogène. L'approche *homogène* du vieillissement considère que les manifestations comportementales et cérébrales sont similaires entre les personnes âgées, et permet de déterminer l'effet de l'âge sur le fonctionnement cognitif. A l'inverse, l'approche *hétérogène* du vieillissement tient compte des différences interindividuelles entre les personnes âgées, notamment en termes d'environnement social, d'éducation, de génétique, mais également d'habitudes de vie. L'approche hétérogène du vieillissement prend en considération l'individu dans sa singularité et permet de distinguer des facteurs de prévention versus de risque du vieillissement cognitif. Ces deux approches sont complémentaires dans l'étude du vieillissement (Salthouse, 2010).

### 1.2. Le vieillissement sain comme processus homogène

#### 1.2.1. Au niveau comportemental et cognitif

De manière générale, les personnes âgées sont plus lentes et moins précises que les jeunes adultes lors de tâches évaluant le fonctionnement cognitif ; cependant, certaines fonctions cognitives sont plus longtemps préservées que d'autres (Glisky, 2007; Harada, Natelson Love et Triebel, 2013). Par exemple, les capacités fluides sont plus sensibles au vieillissement que les capacités cristallisées (voir Figure 1).



**Figure 1.** Effet de l'âge sur les performances cognitives lors du vieillissement. Adaptée de Leisman, Mualem et Mughrabi (2015)

Les *capacités fluides* (ou intelligence fluide) représentent l'ensemble des fonctions cognitives qui permettent de résoudre des problèmes et de répondre de manière efficace à une situation nouvelle. Elles regroupent les fonctions exécutives, l'attention, ainsi que la mémoire de travail. Plusieurs auteurs observent que les personnes âgées obtiennent de moins bonnes performances que les jeunes adultes lors de tâches évaluant l'inhibition (Kramer, Humphrey, Larish, Logan et Strayer, 1994; Fisk et Sharp, 2004), la flexibilité mentale (Cepeda, Kramer et Gonzalez de Sather, 2001; Wecker, Kramer, Hallam et Delis, 2005), l'attention partagée (McDowd et Craik, 1988; Verhaeghen, Steitz, Sliwinski et Cerella, 2003), ou encore la mémoire de travail (voir Logie et Morris, 2014 pour un ouvrage très complet). Néanmoins, les performances d'attention sélective (i.e., focalisée sur un élément de l'environnement) sont relativement préservées lors du vieillissement sain (voir Verhaeghen et Cerella, 2002 pour une revue).

Les *capacités cristallisées* (ou intelligence cristallisée) représentent l'ensemble des processus cognitifs mis en place lors de situations familières et routinières et font notamment appel aux connaissances sur-apprises. Lors du vieillissement sain, les performances de mémoire sémantique sont préservées, voire meilleures chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes (Verhaeghen, 2003).

### 1.2.1.1. Théories du déclin cognitif

Plusieurs théories ont été proposées pour expliquer le déclin cognitif observé lors du vieillissement, parmi lesquelles le ralentissement général de la vitesse de traitement (Cerella, Birren et Schaie, 1990; Salthouse, 1996) et la théorie du déficit d'inhibition (Hasher, Stoltzfus, Zacks et Rypma, 1991; Hasher et Zacks, 1988; West, 2000) ont été les plus étudiées.

D'après Salthouse (1996), le vieillissement s'accompagne d'un ralentissement général de la vitesse de traitement qui est définie comme le temps nécessaire pour réaliser une opération mentale. Ce ralentissement impacterait le fonctionnement cognitif à travers deux mécanismes, un mécanisme de temps limité et un mécanisme de simultanéité. Considérant le fonctionnement cognitif comme la succession de plusieurs opérations mentales dans le temps, le ralentissement de la vitesse de traitement aurait pour conséquence un traitement incomplet de l'information, augmentant ainsi la probabilité de commettre des erreurs (mécanisme de temps limité). Lorsque le temps imparti pour réaliser la tâche n'est pas limité, les résultats issus des premières opérations seraient perdus ou dégradés, induisant également une augmentation des erreurs (mécanisme de simultanéité). Le ralentissement de la vitesse de traitement est dit général, car impactant de manière indifférenciée tous les processus cognitifs. Cependant, Lima, Hale et Myerson (1991) observent que le rapport entre la vitesse de traitement de l'information et le ralentissement des temps de réponse (TR) lors du vieillissement est différent si la tâche implique des processus lexicaux ou non. Ainsi, le ralentissement de la vitesse de traitement dépendrait, au moins en partie, du domaine cognitif étudié (Lima *et al.*, 1991; Myerson, Ferraro, Hale et Lima, 1992; Hale et Myerson, 1996; Verhaegen et Poncelet, 2013).

D'autre part, Hasher et Zacks (1988) proposent la théorie du déficit d'inhibition selon laquelle l'effet de l'âge sur les processus d'inhibition (voir Rey-Mermet et Gade, 2017 pour une revue) médiatise le déclin cognitif observé lors du vieillissement. Spécifiquement, un déficit d'inhibition induit une augmentation de l'interférence des représentations et/ou réponses non pertinentes pour la tâche, augmentant ainsi les TR et la probabilité de commettre des erreurs. La théorie du déficit d'inhibition rendrait compte du lien entre le déclin cognitif et la mémoire de travail ainsi que les processus attentionnels (Gazzaley, Cooney, Rissman et D'Esposito, 2005; Lustig, Hasher et Zacks, 2007). Bien que le déficit d'inhibition lors du vieillissement soit considéré comme général, à l'instar du ralentissement de la vitesse de traitement, l'inhibition automatique<sup>4</sup> est moins sensible à l'effet du vieillissement que l'inhibition contrôlée (Kramer *et al.*, 1994; Andrés, Guerrini, Phillips et Perfect, 2008).

Plus généralement, l'interaction de plusieurs facteurs serait responsable du profil de préservation versus déclin cognitif observé lors du vieillissement sain, plutôt que des facteurs isolés. Ces facteurs peuvent être spécifiques aux processus cognitifs étudiés et/ou généraux (ou non spécifiques). Ainsi, d'autres facteurs que la vitesse de traitement et l'inhibition ont été associés à l'effet de l'âge sur le fonctionnement cognitif, tels que les capacités de raisonnement, la mémoire, ou encore le vocabulaire (voir Salthouse, 2010 pour une revue). Par ailleurs, Tucker-Drob (2011) observe que 39% de l'effet de l'âge sur le fonctionnement cognitif est expliqué par des facteurs communs à l'ensemble des processus cognitifs, 33% par des facteurs spécifiques aux processus cognitifs et 28% par des facteurs spécifiques aux tâches cognitives. De ce fait, l'étude des facteurs de préservation et de déclin du fonctionnement cognitif doit être appréhendée de manière spécifique à la tâche et aux processus cognitifs impliqués, en plus des facteurs communs à l'ensemble des fonctions cognitives.

---

<sup>4</sup> Les processus automatiques nécessitent peu de ressources cognitives, contrairement aux processus contrôlés.



### 1.2.1.2. Stratégies cognitives

Outre l'effet de l'âge sur le fonctionnement cognitif, le vieillissement sain s'accompagne également de changements dans les stratégies cognitives utilisées lors de la réalisation de tâches cognitives. Spécifiquement, le répertoire (i.e., nature des stratégies), la distribution (i.e., nombre de fois où une stratégie est utilisée), l'exécution (i.e., vitesse de traitement et précision avec lesquelles les stratégies sont mises en place), ainsi que la sélection des stratégies sont différents chez les personnes âgées comparativement aux jeunes adultes (Lemaire, 2010). Dans ce contexte, une différence de performances entre les jeunes adultes et les personnes âgées pourrait s'expliquer en termes de stratégies cognitives utilisées. Par exemple, l'effet de l'âge sur le fonctionnement exécutif exerce une influence importante sur la mise en place des stratégies cognitives lors du vieillissement (Hodzik & Lemaire, 2011; Taconnat et Lemaire, 2014).

L'étude des stratégies cognitives constitue une approche complémentaire à l'évaluation des performances comportementales, en permettant d'inférer les mécanismes cognitifs sous-jacents. Les stratégies cognitives peuvent être étudiées de manière directe, en demandant aux participants les stratégies qu'ils ont utilisé pour réaliser la tâche, ou de manière indirecte, par l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle (Encart 1) par exemple. Spécifiquement, l'IRM fonctionnelle permet d'étudier les corrélats neurofonctionnels des stratégies cognitives mises en place lors de la réalisation de tâches cognitives (Fink, Marshall, Weiss, Toni et Zilles, 2002; Gandini, Lemaire, Anton et Nazarian, 2008; Newman, Pruce, Rusia et Burns, 2010). En déterminant les régions cérébrales et/ou réseaux différemment recrutés chez les jeunes adultes et les personnes âgées, nous pouvons inférer la nature des stratégies cognitives utilisées.

## 1.2.2. Au niveau cérébral

### 1.2.2.1. Modifications anatomiques

De nombreux auteurs observent une réduction du volume de matière grise<sup>5</sup>, ou atrophie cérébrale, lors du vieillissement, notamment des régions préfrontales (Raz *et al.*, 1997; Tisserand *et al.*, 2002) mais également temporo-pariétales (Raz, Rodrigue, Head, Kennedy et Acker, 2004; Salminen *et al.*, 2016) (voir Raz et Rodrigue, 2006 pour une revue). Récemment, nous avons observé (Ramanoël *et al.*, 2018 ; Annexe A) lors d'une étude de volumétrie cérébrale (*voxel-based morphometry*) que le cervelet, et plus précisément le lobule *crus I* impliqué dans le fonctionnement exécutif (Habas *et al.*, 2009), était également sensible à l'atrophie cérébrale lors du vieillissement sain. La relation entre l'atrophie cérébrale et l'âge n'est pas linéaire (Raz *et al.*, 2005) et est associée au déclin cognitif (Raz et Rodrigue, 2006; Manard, Bahri, Salmon et Collette, 2016).

---

<sup>5</sup> La matière grise est principalement constituée des corps cellulaires des neurones, lieu de traitement de l'information cérébrale. Le nombre de neurones dans le cerveau humain est estimé entre 86 et 100 milliards. En fonction de critères cytoarchitectoniques et fonctionnels, le cerveau se décompose en plusieurs régions cérébrales (ou regroupement de neurones). Il existe plusieurs atlas du cerveau, parmi les plus utilisés l'atlas AAL (*automated anatomical labeling* ; Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002) et la cartographie des aires de Brodmann.

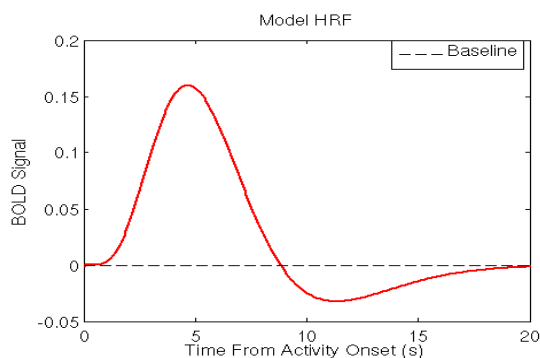
## Encart 1. Principes de base de l'IRM fonctionnelle

Le cerveau est un organe complexe qui nécessite un apport adapté en oxygène, glucose et autres composants afin de fonctionner de manière optimale. Ces composants sont véhiculés dans le sang à travers le système vasculo-cérébral.

L'IRM fonctionnelle mesure le signal BOLD (*blood oxygen level-dependent*). Le signal BOLD dépend du flux sanguin cérébral, du volume sanguin cérébral et du taux d'oxygène métabolique cérébral. Lorsque les neurones sont actifs, un afflux sanguin important est observé (vasodilatation), induisant ainsi une concentration plus élevée d'hémoglobine oxygénée. Le rapport entre l'activité neuronale et l'activité vasculo-cérébrale est appelé **couplage neuro-vasculaire**. Cependant, l'afflux sanguin est exagéré comparativement aux besoins des neurones - induisant un déséquilibre entre la concentration de molécules d'hémoglobine oxygénée et de molécules d'hémoglobine désoxygénées (suite à la consommation de l'oxygène par les neurones actifs). Il y a ainsi plus d'hémoglobine oxygénée que d'hémoglobine désoxygénée.

L'IRM est sensible aux différences de champ magnétique. L'hémoglobine désoxygénée est paramagnétique, c'est-à-dire qu'elle perturbe le champ magnétique. L'hémoglobine oxygénée est diamagnétique et n'a pas d'effet sur le champ magnétique (Ogawa, Lee, Kay et Tank, 1990). Plus la concentration en hémoglobine désoxygénée est élevée et plus le temps de relaxation (ou retour à l'état normal) du signal magnétique est faible (*hyposignal*) ; plus la concentration en hémoglobine oxygénée est élevée et plus le temps de relaxation est élevé (*hypersignal*).

Le signal BOLD peut être modélisé à travers la réponse hémodynamique canonique (Figure A). La réponse hémodynamique se caractérise par une augmentation progressive du signal BOLD, entre 4 et 6 secondes après la présentation du stimulus, suivi d'une diminution en dessous de la ligne de base avant de retourner à l'état initial en 20 secondes environ. Le délai entre l'activité neuronale et le signal BOLD entraîne une faible résolution temporelle de l'IRM fonctionnelle.



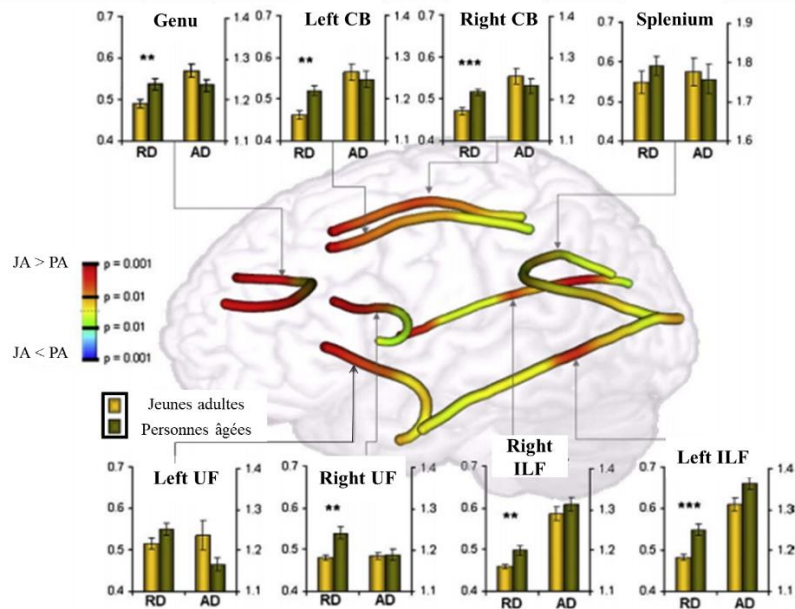
**Figure A.** Modélisation de la réponse hémodynamique.  
Repéré à <https://theclevermachine.wordpress.com/tag/hemodynamic-response-function/> consulté le 06/08/2018.

L'analyse statistique du signal BOLD consiste à appliquer une convolution des stimuli à la réponse hémodynamique canonique afin d'obtenir la forme prédite de la réponse cérébrale. En appliquant un modèle linéaire généralisé de la forme  $Y = X\beta + \varepsilon$  à chacun des voxels du cerveau, où  $Y$  représente le signal BOLD observé,  $X$  un régresseur d'intérêt (e.g., tâche, contrôle),  $\beta$  la taille d'effet et  $\varepsilon$  l'erreur du modèle, il est possible de déterminer les voxels dont l'activité est modulée par chaque régresseur d'intérêt. On obtient ainsi le pourcentage de changement de signal qui peut être extrait afin de mener des analyses statistiques par région d'intérêt. Les analyses statistiques sont basées sur le test de l'hypothèse nulle.

L'IRM fonctionnelle présente l'avantage de fournir des images avec une bonne résolution spatiale, la facilité d'utilisation et sa non-invasivité. Cependant, l'application d'analyses multivariées, ainsi que le test de l'hypothèse nulle appliquée à l'IRM fonctionnelle (Hupé, 2015) sont remis en cause aujourd'hui.

### Références

- Hupé, J.-M. (2015). Statistical inferences under the Null hypothesis: common mistakes and pitfalls in neuroimaging studies. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00018>
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 9868-9872.



**Figure 2.** Effet de l'âge sur les mesures cérébrales de diffusivité radiale et axiale. Adaptée de Davis et al. (2009). Abréviations : RD = diffusivité radiale ; AD = diffusivité axiale ; CB = cingulum ; UF = faisceau unciné ; ILF = faisceau longitudinal inférieur ; JA = jeunes adultes ; PA = personnes âgées.

Le vieillissement s'accompagne également d'une perte d'intégrité des fibres de matière blanche<sup>6</sup> (voir Gunning-Dixon, Brickman, Cheng et Alexopoulos, 2009 pour une revue) qui serait plus importante au niveau des régions frontales et préfrontales que des régions occipito-temporo-pariétales (Head *et al.*, 2004; Liu *et al.*, 2016) (voir Figure 2). A l'instar de l'atrophie cérébrale, la perte d'intégrité des fibres de matière blanche est associée au déclin des performances exécutives, épisodiques, mais également de la vitesse de traitement lors du vieillissement sain (voir Bennett et Madden, 2014 pour une revue). Cependant, dans une récente étude, Madden *et al.* (2017) n'observent pas de lien entre le déclin exécutif et l'intégrité de la matière blanche (voir également Salthouse *et al.*, 2015).

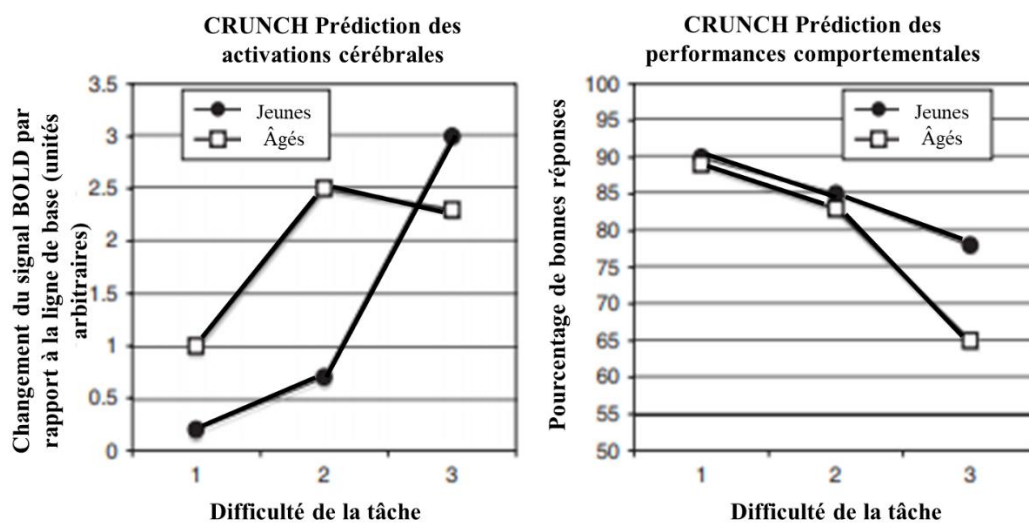
### 1.2.2.2. Modifications fonctionnelles

Au niveau fonctionnel, le vieillissement sain s'accompagne d'une réorganisation des réseaux cérébraux qui indique la mise en œuvre de mécanismes de *plasticité cérébrale* chez les personnes âgées (e.g., Persson et Nyberg, 2006; Greenwood, 2007; Lövdén, Bäckman, Lindenberger, Schaefer et Schmiedek, 2010; C. Grady, 2012; Morcom et Johnson, 2015) (voir Encart 2). La modulation de l'activité cérébrale peut intervenir au niveau *intra-réseau* (i.e., régions impliquées dans un même processus cognitif) ou *inter-réseau* (i.e., régions impliquées dans des processus cognitifs distincts). L'augmentation de l'activité cérébrale inter-réseau reflète un mécanisme de *dédifférenciation* (ou perte de spécificité neuronale). D'après Park,

<sup>6</sup> La matière blanche correspond aux axones des neurones qui assurent le transfert de l'information cérébrale entre deux (ou plus) régions cérébrales. Les axones peuvent être, ou non, recouverts d'une gaine de myéline permettant un transfert plus rapide de l'information. L'étude des propriétés de diffusion ainsi que d'anisotropie des molécules d'eau à l'intérieur des fibres axonales a permis d'identifier plusieurs faisceaux de matière blanche partageant des propriétés communes (Thiebaut de Schotten *et al.*, 2011).

Polk, Mikels, Taylor et Marshuetz (2001), la dédifférenciation prend trois formes distinctes : recrutement additionnel de la même région dans l'hémisphère opposé par rapport aux jeunes adultes (*recrutement controlatéral*), recrutement de régions supplémentaires par rapport aux jeunes adultes (*recrutement unique*) et sous-activation des régions cérébrales recrutées chez les jeunes adultes versus sur-activation de régions cérébrales différentes chez les personnes âgées (*substitution*). Ces différentes formes peuvent être *neutres*, *compensatoires*, ou *neuropathologiques* en fonction de différents facteurs (e.g., la tâche utilisée ou encore les processus cognitifs impliqués).

L'hypothèse de l'utilisation compensatrice des circuits de neurones<sup>7</sup> (*compensation-related utilization of neural circuits hypothesis*, CRUNCH, Reuter-Lorenz et Cappell, 2008 ; Figure 3) rend compte des mécanismes de réorganisation cérébrale observés lors du vieillissement sain. D'après l'hypothèse CRUNCH, les personnes âgées ont des ressources de traitement de l'information plus limitées que les jeunes adultes et sont ainsi moins capables de moduler leur fonctionnement cérébral en fonction de la difficulté de la tâche. Lorsque la tâche demande peu de ressources cognitives, les personnes âgées redirigent leurs ressources cérébrales en direction de régions « clés », permettant ainsi de maintenir des performances similaires aux jeunes adultes et de compenser un déficit de ressources de traitement. Au niveau cérébral, cela se traduit par une augmentation du signal BOLD (*blood-oxygen-level dependent* ; voir Encart 1) chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes. Cependant, lorsque la difficulté de la tâche augmente, l'allocation des ressources cognitives et le recrutement supplémentaire des régions cérébrales ne sont plus suffisants. Les performances comportementales déclinent. Au niveau cérébral, cela s'observe par une diminution du signal BOLD chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes.



**Figure 3.** Prédictions expérimentales des activations cérébrales (à gauche) et des performances comportementales (à droite) d'après l'hypothèse CRUNCH en fonction de la difficulté de la tâche et du groupe d'âge. Adaptée de Reuter-Lorenz et Cappell (2008).

<sup>7</sup> Traduction approximative de l'anglais

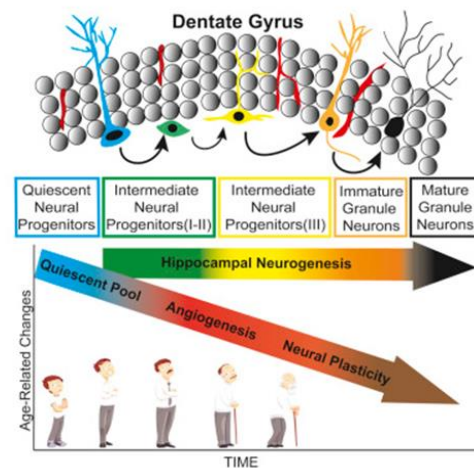
## Encart 2. Plasticité cérébrale et vieillissement

La plasticité cérébrale reflète l'ensemble des mécanismes par lesquels le cerveau s'adapte à son environnement ; ces mécanismes peuvent être plus ou moins efficaces. Les modifications macroscopiques visibles en neuroimagerie, par exemple sous la forme des activations cérébrales, sont la conséquence des modifications au niveau cellulaire et moléculaire telles que la neurogenèse, la synaptogenèse, les modifications dendritiques et axonales, ou encore la potentialisation à long terme. La plasticité cérébrale est un phénomène décrit en situation physiologique (développement, maturation, vieillissement, apprentissage) et pathologique (après lésions du système nerveux, central ou périphérique). Par la suite, nous donnons quelques exemples des mécanismes qui sont à la base du phénomène de plasticité.

Le **neurogénèse** prend origine au niveau du gyrus denté et de la zone subventriculaire de l'hippocampe chez l'être humain et permet la génération de nouveaux neurones.

De nombreux auteurs observent une diminution du processus de neurogenèse hippocampique chez la personne âgée (Mathews *et al.*, 2017; Sorrells *et al.*, 2018). Cependant, Boldrini *et al.* (2018) observent une préservation de la formation de nouveaux neurones au niveau du gyrus denté hippocampique chez les personnes âgées. Néanmoins, la plasticité cérébrale diminue lors du vieillissement (voir Figure B). Plus généralement, la question de savoir si la neurogenèse hippocampique continue à avoir lieu lors du vieillissement reste d'actualité (Andreae, 2018).

La **synaptogenèse** représente la capacité à créer de nouvelles connexions synaptiques entre les neurones. Le mécanisme de **potentialisation à long terme** est à la base de la synaptogenèse et de la plasticité synaptique. Le mécanisme de potentialisation à long terme permet le renforcement des connexions synaptiques en augmentant la force ainsi que le nombre de connexions synaptiques.



**Figure B.** Effet de l'âge sur le processus de neurogenèse au niveau hippocampe. Extrait de Boldrini et al. (2018).

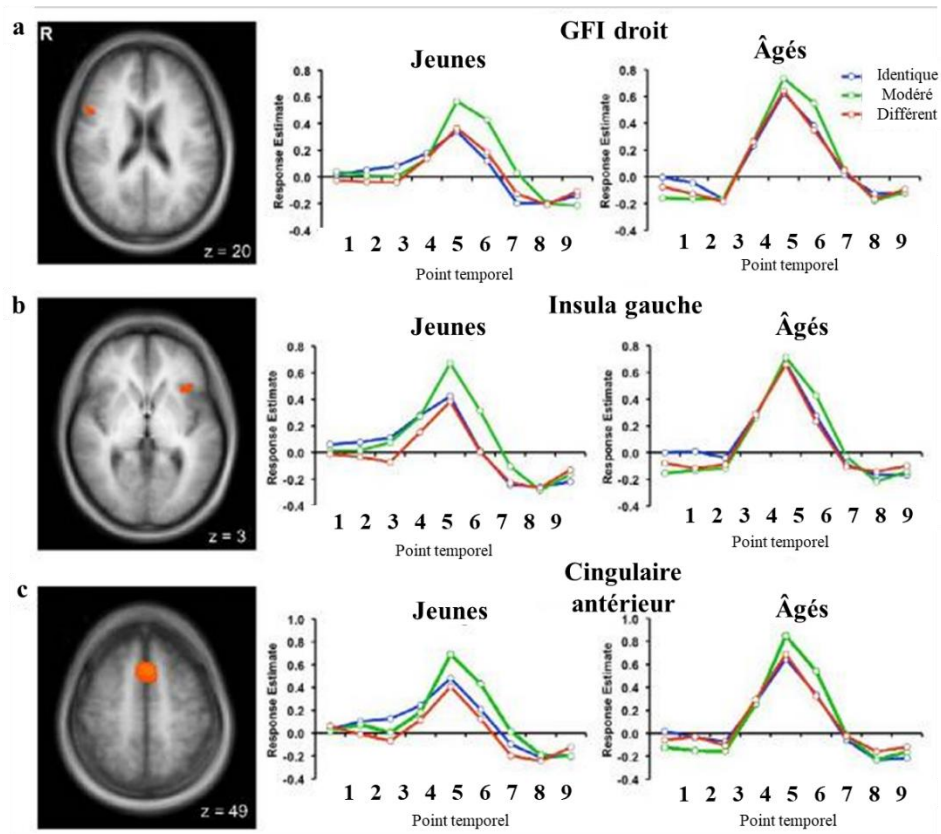
Lors du vieillissement sain, les mécanismes de neurogenèse et de synaptogenèse sont influencés par des facteurs environnementaux, tels que la pratique d'une activité physique régulière, via la production du facteur **BDNF** (*brain-derived neurotrophic factor*) (Kramer, Bherer, Colcombe, Dong et Greenough, 2004).

### Références

- Andreae, L. C. (2018). Adult neurogenesis in humans: Dogma overturned, again and again? *Science Translational Medicine*, 10(436), eaat3893. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat3893>
- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., ... Mann, J. J. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*, 22(4), 589-599. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>
- Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 59(9), M940-M957. <https://doi.org/10.1093/gerona/59.9.M940>
- Mathews, K. J., Allen, K. M., Boerrigter, D., Ball, H., Shannon Weickert, C., & Double, K. L. (2017). Evidence for reduced neurogenesis in the aging human hippocampus despite stable stem cell markers. *Aging Cell*, 16(5), 1195-1199. <https://doi.org/10.1111/ace.12641>
- Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., ... Alvarez-Buylla, A. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, 555(7696), 377-381. <https://doi.org/10.1038/nature25975>



Par exemple, lors d'une tâche de discrimination de visages, Goh, Suzuki et Park (2010) observent que le degré d'activation du gyrus frontal inférieur (GFI) droit, de l'insula gauche, ainsi que du gyrus cingulaire antérieur ne dépend pas de la difficulté de la tâche chez les personnes âgées. A l'inverse, chez les jeunes adultes, l'activation de ces régions augmente lorsque la difficulté de la tâche augmente (voir Figure 4). Les personnes âgées recruteraient ainsi plus de ressources cérébrales lorsque la demande attentionnelle de la tâche est faible (i.e., conditions identique et condition différent) afin de maintenir des performances similaires aux jeunes adultes.

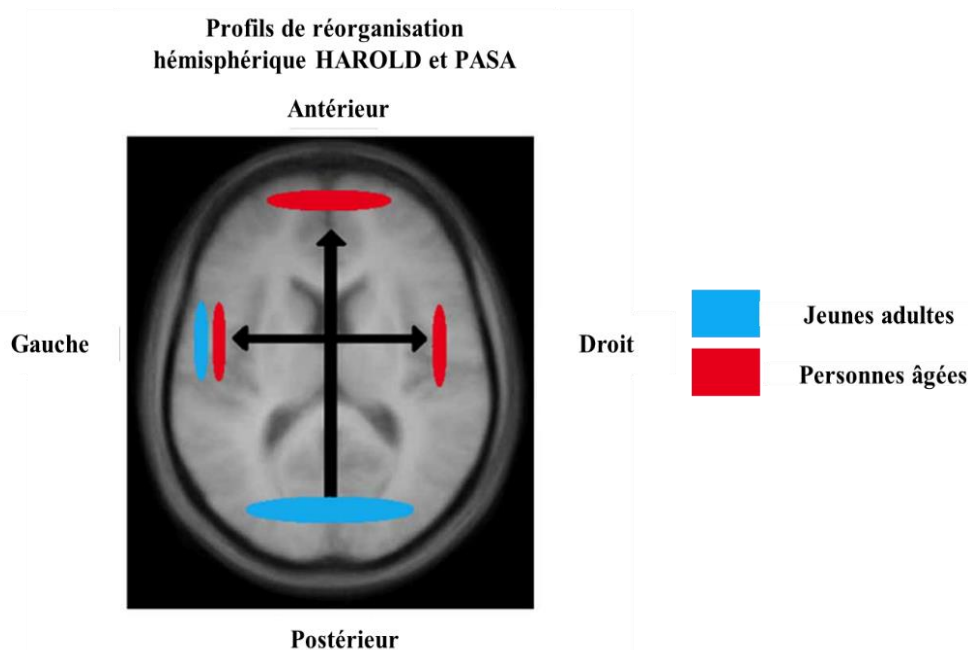


**Figure 4** Activité cérébrale (a) du GFI droit, (b) de l'insula gauche et (c) du cingulaire antérieur en fonction de la difficulté de la tâche chez les jeunes adultes et les personnes âgées. Adaptée de Goh et al. (2010).

En termes de représentation hémisphérique, deux principaux profils<sup>8</sup> ont été décrits : la réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique (*hemispheric reduction asymmetry in old adults*, HAROLD, Cabeza, 2002) et le transfert de l'activation des régions postérieures vers les régions antérieures (*posterior-anterior shift in aging*, PASA, C. L. Grady et al., 1994).

<sup>8</sup> Dans la littérature, le lecteur retrouvera également le terme de *modèle*. Dans ce travail de thèse, nous utilisons préférentiellement le terme *profil*, afin de souligner le fait que la bilatéralisation des activations cérébrales frontales (HAROLD) ou le transfert de l'activation des régions postérieures aux régions antérieures (PASA) sont des *observations* (parmi d'autres) du vieillissement au niveau cérébral. L'*interprétation* proposée pour expliquer ces observations se rapproche de la notion de modèle.

**HAROLD** (Figure 5). Le profil HAROLD est représenté par une bilatéralisation des activations cérébrales, notamment frontales, chez les personnes âgées (Cabeza, 2002) et reflète un mécanisme de dédifférenciation (avec recrutement contralatéral). Le profil HAROLD est observé lors de tâches évaluant la récupération de l'information épisodique (Cabeza *et al.*, 1997), la mémoire de travail (Reuter-Lorenz *et al.*, 2000), la perception visuelle (C. L. Grady *et al.*, 1994) ou encore le contrôle inhibitoire (Nielson, Langenecker et Garavan, 2002). Le recrutement supplémentaire de l'hémisphère contralatéral chez les personnes âgées permettrait de compenser un déficit de vitesse de traitement (Rypma et D'Esposito, 2000; Motes, Biswal, et Rypma, 2011; voir Eckert, 2011) et/ou d'inhibition (Cabeza, 2002). Plus la tâche est coûteuse en ressources cognitives, et plus le nombre de régions présentant le profil HAROLD est important. Par exemple, seulement 20% des régions présentent une réduction de l'asymétrie hémisphérique chez les personnes âgées lors d'une tâche de dénomination orale d'objet (DO), (taux de réussite à 100%). A l'inverse, 80% de régions présentent une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique lors d'une tâche de reconnaissances d'images (taux de réussite à 80%) (Berlingeri, Danelli, Bottini, Sberna et Paulesu, 2013).



**Figure 5.** Représentation schématique des profils de réorganisation hémisphérique HAROLD et PASA. Adaptée de Martins, Joannette, et Monchi (2015).

**PASA** (Figure 5). Le profil PASA est marqué par une sous-activation des régions postérieures, notamment occipitales, et une sur-activation des régions frontales et préfrontales chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes (C. L. Grady *et al.*, 1994; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck et Cabeza, 2008). D'après C. L. Grady *et al.* (1994), le sur-recrutement des régions frontales refléterait une stratégie de compensation du déficit d'activation des régions impliquées dans le traitement visuel de l'information chez les personnes âgées. Cependant, plusieurs auteurs observent une sous-activation des régions temporo-pariétales (Gutchess *et al.*,

2005; voir Morcom et Johnson, 2015) plutôt que des régions occipitales chez les personnes âgées, indiquant que le transfert de l'activation des régions postérieures vers les régions antérieures n'implique pas nécessairement un déficit sensoriel. Le profil PASA est observé dans de nombreuses tâches cognitives impliquant les processus attentionnels (Cabeza *et al.*, 2004), le traitement de l'information visuo-spatiale (Solbakk *et al.*, 2008; Drag *et al.*, 2016), l'encodage (Gutchess *et al.*, 2005; Dennis *et al.*, 2008) et la récupération en mémoire épisodique (C. L. Grady, Bernstein, Beig et Siegenthaler, 2002), ainsi que la mémoire de travail (Rypma et D'Esposito, 2000; Grossman *et al.*, 2002; Cabeza *et al.*, 2004). Toutefois, Ansado, Marsolais, Methqal, Alary et Joannette (2013) observent une sous-activation des régions frontales et une sur-activation des régions temporo-pariétales chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes lors d'une tâche de fluence verbale (voir également Heinzl *et al.*, 2013). De ce fait, le transfert de l'activation entre les régions postérieures et les régions antérieures serait dépendant de la tâche utilisée et des processus cognitifs, impliquant des mécanismes cognitifs différents. Enfin, Davis *et al.* (2008) observent que l'augmentation de l'activité frontale chez les personnes âgées n'est pas associée à la difficulté de la tâche.

D'autres auteurs observent également que les fonctions visuo-spatiales représentées au niveau de l'hémisphère droit sont plus altérées au cours du vieillissement que les fonctions langagières représentées au niveau de l'hémisphère gauche (J. W. Brown et Jaffe, 1975; Goldstein et Shelly, 1981). Cependant, peu d'arguments en faveur du déclin plus marqué de l'hémisphère droit sont observés en neuroimagerie (Dolcos, Rice et Cabeza, 2002).

### **1.3. Le vieillissement sain comme processus hétérogène**

Certaines personnes âgées maintiennent des performances comportementales similaires à celles des jeunes adultes ; d'autres, en revanche, manifestent une baisse de ces performances. D'après Rowe et Kahn (1987), le vieillissement prend trois formes différentes : réussi, usuel et pathologique. Le vieillissement réussi et le vieillissement usuel sont deux formes de vieillissement non pathologique. Le vieillissement réussi est associé à (a) un faible risque de développer une pathologie neurodégénérative, (b) un meilleur fonctionnement cognitif et physique et (c) un engagement plus actif dans la vie. Le vieillissement usuel est associé à un plus fort risque de développer une pathologie neurodégénérative. Bien que discutée (Rubinstein et De Medeiros, 2015), la dissociation entre un vieillissement réussi et usuel a permis de prendre en considération la nature hétérogène du vieillissement sain. Par ailleurs, Rowe et Kahn (1987) soulignent l'importance de prendre en compte non seulement l'âge, mais également d'autres facteurs tels que le support social, l'alimentation, ou encore l'activité physique lors de l'étude du vieillissement cognitif (voir également M. Richards et Deary, 2005).

#### **1.3.1. Notion de réserve**

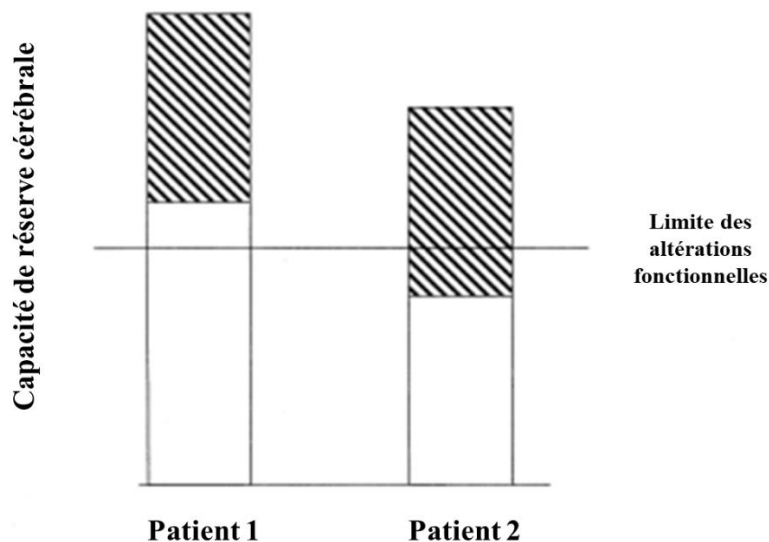
La notion de réserve permet de rendre compte de la variabilité interindividuelle observée lors du vieillissement. Plus la réserve est importante et moins le fonctionnement cognitif est altéré. Initialement, la notion de réserve a été théorisée pour expliquer pourquoi, en présence d'altérations anatomiques similaires entre deux individus, la symptomatologie associée était



différente (Katzman, 1993). Il existe une distinction entre *réserve cérébrale* et *réserve cognitive*, bien que ces deux notions soient partiellement dépendantes l'une de l'autre (Lövdén *et al.*, 2010; Steffener et Stern, 2012; D. Barulli et Stern, 2013).

#### 1.3.1.1. Réserve cérébrale

La réserve cérébrale se mesure par le nombre de synapses, de neurones, de ramifications dendritiques, ou encore par le volume total intracrânien (Katzman, 1993; Mortimer, 1997). La réserve cérébrale a été décrite dans le cadre de la théorie du seuil (Satz, 1993), proposant que les manifestations cliniques d'une altération cérébrale n'apparaissent que lorsque le seuil pathologique est dépassé. Ainsi, un individu avec une réserve cérébrale plus importante présentera des signes cliniques plus tardivement qu'un individu avec une réserve cérébrale plus faible, le seuil étant atteint plus rapidement chez ce dernier (voir Figure 6). La théorie du seuil en lien avec la réserve cérébrale est corroborée par de nombreux auteurs étudiant les manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer (A. B. Graves *et al.*, 1996; Groot *et al.*, 2018). La réserve cérébrale est dite passive car elle dépend d'un seuil fixe.

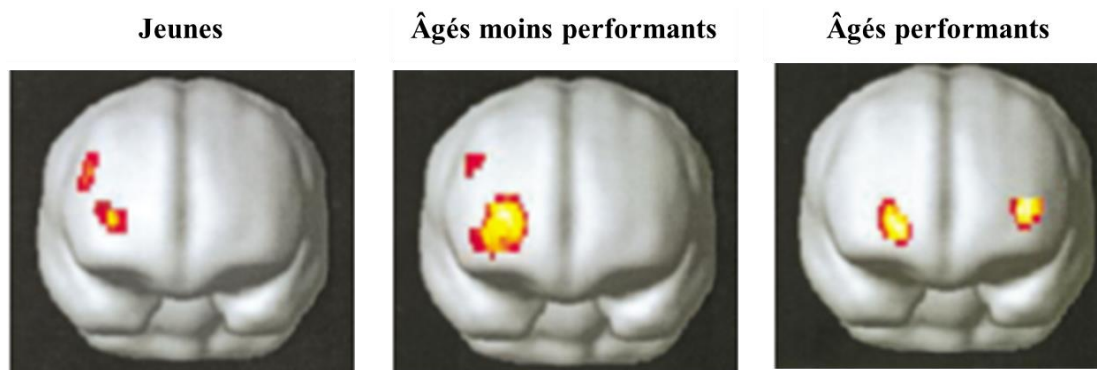


**Figure 6.** Représentation schématique de la notion de réserve cérébrale. Adaptée de Stern (2002).

#### 1.3.1.2. Réserve cognitive

A l'inverse de la réserve cérébrale, la réserve cognitive est dite active. La réserve cognitive représente la capacité d'un individu à utiliser de manière efficace et flexible les réseaux cérébraux à disposition afin de compenser les effets d'une altération cérébrale (Stern, 2002). La réserve cognitive se construit tout au long de la vie (Ceci, 1991) et dépend de facteurs génétiques et environnementaux (Stern, Alexander, Prohovnik et Mayeux, 1992; Alexander *et al.*, 1997; Scarmeas, Levy, Tang, Manly et Stern, 2001; Lee, 2003). Stern *et al.* (2005) proposent deux mécanismes de réserve cognitive : un mécanisme de compensation neurale et un mécanisme de réserve neurale (voir également Stern, 2009).

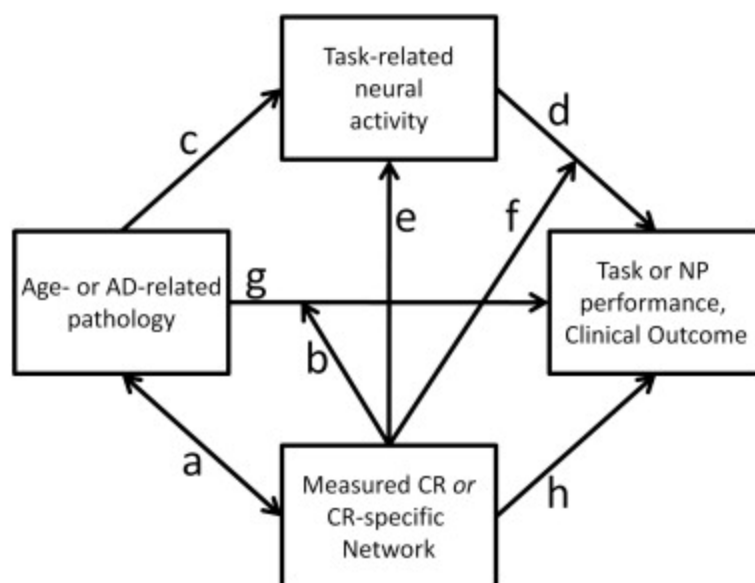
Le mécanisme de *compensation neurale* fait référence au recrutement de réseaux annexes à un processus cognitif donné afin de réaliser la tâche de manière efficace. Ces réseaux ne sont pas recrutés chez les jeunes adultes. Les résultats observés par Cabeza, Anderson, Locantore, et McIntosh (2002), décrivant le profil HAROLD, illustrent le mécanisme de compensation neurale (voir Figure 7). Notamment, Cabeza *et al.* (2002) observent, lors d'une tâche de mémoire épisodique, que les jeunes adultes ainsi que les personnes âgées dont les performances comportementales sont altérées activent uniquement le cortex préfrontal droit, tandis que les personnes âgées obtenant des performances comportementales similaires aux jeunes adultes activent non seulement le cortex préfrontal droit, mais également le cortex préfrontal gauche.



**Figure 7.** Activations cérébrales lors d'une tâche d'encodage épisodique en fonction de l'âge et des performances. Adaptée de Cabeza *et al.* (2002)

Le mécanisme de *réserve neurale* fait référence au recrutement de réseaux dont l'activation cérébrale est modulée par la demande attentionnelle de la tâche (voir CRUNCH). Lorsque la demande attentionnelle d'une tâche cognitive est faible : plus la réserve cognitive est élevée et moins les personnes âgées engagent de ressources cérébrales, comparativement aux personnes âgées dont la réserve cognitive est plus faible (et donc, moins performantes). La réserve neurale se traduit alors par une augmentation de l'activation cérébrale chez les personnes âgées moins performantes, reflétant un déficit de modulation de l'activité cérébrale en fonction de la difficulté de la tâche. Lorsque la difficulté de la tâche augmente, la différence entre les personnes âgées dont la réserve cognitive est élevée et celles dont la réserve cognitive est faible s'inverse ; l'activation est plus importante chez les personnes âgées performantes que chez les personnes âgées moins performantes (Stern *et al.*, 2005; Tucker et Stern, 2011). La réserve neurale dépend de *l'efficacité neuronale* - plus un réseau cérébral est efficace, moins il nécessite de ressources cérébrales - et de la *capacité neuronale* - plus la difficulté de la tâche augmente et plus le réseau est activé.

Les mécanismes de réserve neurale et de compensation neurale peuvent coexister. Par exemple, lors d'une tâche de correspondance visuelle, Ansado, Monchi *et al.* (2013) observent que l'activation cérébrale du précinéus augmente avec la difficulté de la tâche, indépendamment de l'âge (mécanisme de réserve neurale). Lorsque la demande attentionnelle est faible, les personnes âgées recrutent les régions frontales ainsi que le gyrus temporal supérieur (GTS) par rapport aux jeunes adultes (mécanisme de compensation neurale).



**Figure 8.** Schématisation théorique du modèle proposé par Steffener et Stern (2012).

Dans une perspective intégrative, Steffener et Stern (2012; Stern, 2017) ont développé un modèle de la réserve cognitive (voir Figure 8) mettant en évidence un schéma complexe de médiation et de modulation de la réserve cognitive sur les performances comportementales. Spécifiquement, les performances comportementales dépendraient à la fois de l'activité neuronale liée à la tâche (chemin d), de la réserve cognitive (chemin h) et de l'effet de l'âge au niveau cérébral (chemin g). La réserve cognitive influencerait également les performances comportementales en modérant l'effet de l'âge au niveau cérébral (chemin b) et l'effet de l'activité neuronale liée à la tâche (chemin f).

### 1.3.2. Facteurs de réserve

La réserve est modulée par de nombreux facteurs d'habitudes de vie (M. Richards et Deary, 2005; voir Opdebeeck, Martyr et Clare, 2016 pour une méta-analyse). Cependant, la nature de la relation entre ces facteurs et le fonctionnement cognitif est sujet à débats (Scarmeas et Stern, 2003; Lövdén *et al.*, 2010). Par exemple, certains auteurs proposent une interaction directe des facteurs d'habitude de vie sur le fonctionnement cognitif (Hultsch, Hertzog, Small et Dixon, 1999; Steffener et Stern, 2012), tandis que d'autres proposent une influence indirecte par la réduction des facteurs de risque du déclin cognitif tels que les maladies cardio-vasculaires ou la dépression (e.g., Seeman, 1996; Angevaren, Aufdemkampe, Verhaar, Aleman et Vanhees, 2008). Par ailleurs, bien que chaque facteur considéré isolément ait un impact sur le fonctionnement cognitif, l'effet serait cumulatif (Karp *et al.*, 2006; Y. Lee, Kim et Back, 2009; Curlik et Shors, 2013). Dans la suite de ce chapitre, nous présentons une description succincte des principaux facteurs d'habitude de vie étudiés dans la littérature ainsi que des mécanismes par lesquels ils interagissent avec le fonctionnement cognitif.

### 1.3.2.1. Activités sociales

Les activités sociales impliquent d'interagir avec autrui et peuvent prendre différentes formes (Levasseur, Richard, Gauvin et Raymond, 2010) comme par exemple « aller au cinéma » qui ne suppose pas nécessairement de discuter avec une autre personne mais qui se déroule dans un contexte social, « discussion en groupe » qui nécessite de mettre en commun ses efforts pour atteindre un même objectif, ou encore « volontariat » dont l'objectif est d'aider d'autres personnes. Certains auteurs évaluent les activités sociales à travers la fréquence de participation aux activités sociales (Scarmeas *et al.*, 2001; H.-X. Wang, Karp, Winblad et Fratiglioni, 2002; Bielak, Hughes, Small et Dixon, 2007), tandis que d'autres utilisent des mesures de support social telles que le nombre de personnes dans son entourage proche (Seeman, Lusignolo, Albert et Berkman, 2001; Holtzman *et al.*, 2004) ou encore le soutien émotionnel prodigué par son entourage proche (Seeman *et al.*, 2001). Cependant, les différents types d'activités ainsi que les différentes mesures utilisées pour évaluer les activités sociales ne reflètent pas les mêmes construits théoriques et peuvent donc entretenir une relation différente avec le fonctionnement cognitif. Ainsi, le terme « activités sociales » se réfère à plusieurs notions ; il est nécessaire de prendre en compte cette variabilité afin de mieux comprendre la relation entre les activités sociales et le fonctionnement cognitif lors du vieillissement.

De nombreux auteurs observent qu'une fréquence élevée de participation à des activités sociales est associée à un risque plus faible de déclin cognitif lors du vieillissement (Singh-Manoux, Richards et Marmot, 2003; Verghese *et al.*, 2003; Akbaraly *et al.*, 2009; voir Fratiglioni, Paillard-borg et Winblad, 2004 pour une revue). Par ailleurs, les personnes âgées plus actives socialement obtiennent de meilleures performances aux tests cognitifs par rapport aux personnes âgées moins actives (Jopp et Hertzog, 2007). Plusieurs mécanismes sont proposés pour rendre compte de la relation entre les activités sociales et le fonctionnement cognitif lors du vieillissement. Par exemple, l'effet bénéfique des activités sociales sur le fonctionnement cognitif pourrait être spécifique aux processus cognitifs impliqués dans les activités sociales. Notamment, C. L. Brown *et al.* (2012) observent un lien spécifique entre les performances de fluence verbale (production lexicale) et la fréquence de participation aux activités sociales. En impliquant des processus langagiers, les activités sociales préserveraient de manière spécifique les tâches de langage. Une deuxième hypothèse est que les activités sociales ont un rôle protecteur sur le fonctionnement cognitif de manière générale, indépendamment des processus cognitifs impliqués dans les activités (Ybarra *et al.*, 2008; Kelly *et al.*, 2017). Spécifiquement, les activités sociales impliqueraient des processus cognitifs de haut niveau permettant de compenser les effets délétères du vieillissement cognitif (Hultsch *et al.*, 1993, 1999; Singh-Manoux *et al.*, 2003; Fratiglioni *et al.*, 2004; McHugh Power, Tang, Lawlor, Kenny et Kee, 2018). Ces deux hypothèses (relation spécifique et non-spécifique) ne sont pas mutuellement exclusives. Par exemple, Kelly *et al.* (2017) observent que les activités sociales sont associées à un meilleur score global du fonctionnement cognitif (non-spécifique), mais également à de meilleures performances de mémoire de travail (spécifique). Par ailleurs, un environnement social riche est associé à un risque plus faible de présenter des symptômes dépressifs, de l'hypertension, du stress, ou encore des maladies cardiaques, facteurs de risque

dans le déclin cognitif (Bassuk, Glass et Berkman, 1999; Comijs, Jonker, Beekman et Deeg, 2001; Potter et Steffens, 2007). De manière intéressante, Diamond, Krech et Rosenzweig (1964) ont mis en évidence que des rats placés dans un contexte social (environnement avec d'autres rats) présentaient une densité synaptique et une épaisseur corticale plus importantes que des rats isolés. Les rats placés dans le contexte social obtenaient également de meilleures performances au test de maze. De ce fait, les activités sociales semblent également moduler la réserve cérébrale (voir également Greenough, McDonald, Parnisari et Camel, 1986).

Cependant, d'autres auteurs font l'hypothèse que les personnes âgées dont le fonctionnement cognitif est préservé ont tendance à plus s'impliquer dans des activités sociales que les personnes âgées dont le fonctionnement cognitif est plus altéré (Small, Dixon, McArdle et Grimm, 2012; Stoykova, Matharan, Dartigues et Amieva, 2011) (causalité inverse). Ainsi, la pratique d'activités sociales pourrait être une conséquence, et non une cause, d'un fonctionnement cognitif préservé.

#### 1.3.2.2. *Activités physiques*

L'Organisation Mondiale de la Santé préconise au moins 150 minutes d'activités physiques modérées ou 75 minutes d'activités physiques intenses par semaine chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Ces activités peuvent prendre plusieurs formes, comme des randonnées, des balades, de la danse, du jardinage, ou encore de la natation.

Les bienfaits de la pratique d'une activité physique régulière sur la santé sont nombreux. Notamment, il existe une relation forte entre les activités physiques et le fonctionnement cognitif lors du vieillissement sain (voir Gajewski et Falkenstein, 2016 pour une revue). Particulièrement, la pratique régulière d'activités physiques protégerait le fonctionnement exécutif (S. Colcombe et Kramer, 2003; S. J. Colcombe *et al.*, 2004). En augmentant le volume sanguin au niveau du gyrus denté (structure hippocampique) (Pereira *et al.*, 2007), l'entraînement physique stimulerait la production de la protéine BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) (Ferris, Williams et Shen, 2007) impliquée dans les mécanismes de potentialisation à long terme ainsi que de neurogenèse (Farmer *et al.*, 2004). Par exemple, la pratique régulière d'une activité physique est associée à une augmentation du volume cérébral du cortex préfrontal et de l'hippocampe lors du vieillissement (Erickson, Leckie et Weinstein, 2014; Cheng, 2016). Par ailleurs, de nombreux auteurs observent une réduction du risque de maladies cardio- et cérébro-vasculaires (Christmas et Andersen, 2000), de diabète (Frier, Yang et Taylor, 2006), ou encore d'obésité (Wiklund, 2016) associées à la pratique régulière d'une activité physique (voir Cotman, Berchtold et Christie, 2007 pour une revue). Enfin, le lien entre les activités physiques et le fonctionnement cognitif pourrait s'expliquer par l'effet bénéfique de la pratique d'activités physiques sur les capacités cardio-respiratoires (Angevaren *et al.*, 2008; Maillot, Perrot et Hartley, 2012).

#### 1.3.2.3. *Activités mentales*

Outre les activités sociales et physiques, la participation à des activités mentales (e.g., apprentissage d'une nouvelle langue) diminue le risque de présenter un trouble cognitif avec

l'âge (Mortimer, 1997; Wilson *et al.*, 2002; Verghese *et al.*, 2003; voir Valenzuela et Sachdev, 2006 pour une revue). Wilson *et al.* (2002) observent notamment une réduction de 47% du risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les participants rapportant pratiquer fréquemment des activités mentales. La pratique d'activités mentales est également associée à un déclin cognitif moins rapide chez des patients présentant des signes cliniques de la maladie d'Alzheimer (Treiber *et al.*, 2011). D'après Hultsch *et al.* (1999), l'hypothèse du « *use it or lose it*<sup>9</sup> » rendrait compte de l'effet des activités mentales sur le fonctionnement cognitif. Spécifiquement, les réseaux de neurones qui sous-tendent le fonctionnement cognitif sont plastiques ; les connexions synaptiques peuvent se réorganiser de sorte à maintenir un niveau élevé de performances. Ainsi, la pratique d'activités cognitivement stimulantes permettrait de maintenir l'efficacité neuronale des réseaux. Par exemple, Motes *et al.* (2018) observent une diminution de l'activation cérébrale du cortex préfrontal gauche après entraînement cognitif, ainsi qu'une diminution des TR lors d'une tâche évaluant la vitesse de traitement. L'effet de l'entraînement cognitif serait transférable aux situations de la vie de tous les jours (e.g., Willis *et al.*, 2006; Chein et Morrison, 2010).

#### 1.3.2.4. *Éducation et niveau socioculturel*

Plusieurs auteurs observent que le risque de développer une pathologie neurodégénérative est significativement plus faible lorsque le nombre d'années d'études et le niveau socioculturel sont élevés (Evans *et al.*, 1997; Le Carret *et al.*, 2003; Czernochowski, Fabiani et Friedman, 2008). Par exemple, plus le niveau d'éducation est élevé et plus la densité synaptique est importante (Katzman, 1993). Cependant, Zahodne *et al.* (2011) observent que, bien que le niveau d'éducation soit un indicateur pertinent du fonctionnement cognitif à un instant *t* (i.e., un niveau d'éducation plus élevé est associé à de meilleures performances aux tests cognitifs), il n'est pas associé à un déclin cognitif moins rapide. Le niveau d'éducation constituerait ainsi un facteur de réserve passive (Tucker-Drob, Johnson et Jones, 2009; Van Dijk, Van Gerven, Van Boxtel, Van der Elst et Jolles, 2008; Zahodne *et al.*, 2011). Par ailleurs, le niveau intellectuel (mesuré par l'estimation du quotient intellectuel ; Alexander *et al.*, 1997), le type d'activité professionnelle exercé (Foubert-Samier *et al.*, 2012), ainsi que le fait de continuer à pratiquer une activité non professionnelle après le départ en retraite (Adam, Bonsang, Grotz et Perelman, 2013) sont également des facteurs de réserve.

#### 1.3.2.5. *Alimentation*

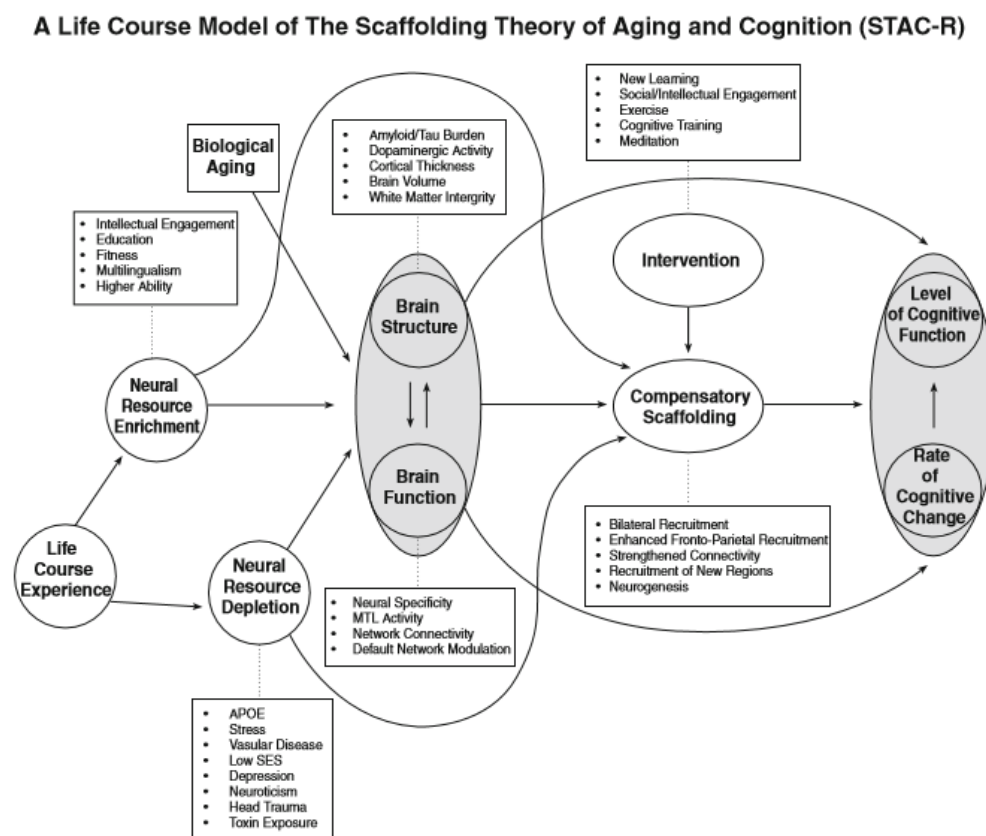
Enfin, l'alimentation jouerait également un rôle de réserve. A titre d'exemple, le régime méditerranéen est associé à une diminution du risque de maladies cardio-vasculaires (Martínez-González *et al.*, 2011) ainsi que de démence (voir Lourida *et al.*, 2013 pour une revue). Néanmoins, ce serait la consommation synergique de différents nutriments dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée qui aurait un impact sur le fonctionnement cognitif à travers la réserve cognitive et cérébrale, plutôt que la consommation isolée de ces mêmes nutriments (Bjelakovic, Nikolova, Gluud, Simonetti et Gluud, 2008).

---

<sup>9</sup> Utilisé ou perdu

### 1.3.3. Modèle intégratif du vieillissement cognitif

Reuter-Lorenz et Park (2014; Park et Reuter-Lorenz, 2009) proposent la théorie d'échafaudage du vieillissement et de la cognition (version révisée) (*revised scaffolding theory of aging and cognition*, STAC-r ; Figure 9) pour rendre compte des différents profils de réorganisation cérébrale observés lors du vieillissement. A la différence des modèles présentés précédemment, le modèle STAC-r ne décrit pas un mécanisme de réorganisation cérébrale en particulier, mais propose une synthèse des différents résultats observés dans la littérature. Pour cette raison, nous présentons le modèle STAC-r à la fin de ce chapitre d'introduction, car il représente une synthèse des connaissances actuelles sur le vieillissement cognitif. Le modèle STAC-r se place dans une perspective vie-entière.



**Figure 9.** Représentation schématique du modèle STAC dans sa version révisée. Extrait de Reuter-Lorenz et Park (2014).

D'après le modèle STAC-r, le cerveau des personnes âgées s'adapte en réponse aux diverses altérations auxquelles il est soumis. Cette adaptation prend la forme d'une réorganisation fonctionnelle dans laquelle les personnes âgées recrutent des réseaux différents par rapport aux jeunes adultes, leur permettant de maintenir un niveau de performance élevé. Le modèle STAC-r considère non seulement les mécanismes cérébraux de réorganisation fonctionnelle en lien avec les altérations anatomiques du vieillissement, mais également en lien avec les facteurs environnementaux ou habitudes de vie.



**Résumé.** Le Tableau 1 présente une grille de lecture du vieillissement cognitif.

**Tableau 1.** Résumé des notions générales sur le vieillissement cognitif

<b>Vieillessement</b>	Processus <b>plurifactoriel</b> intégrant des aspects biologiques, psychologiques, et sociaux. Peut être étudié sous une approche <i>homogène</i> ou <i>hétérogène</i> .	
<b>Fonctionnement cognitif</b>	DECLIN	→ Vitesse de traitement, processus exécutifs, attention, mémoire de travail
	PRESERVATION	→ Vocabulaire, mémoire sémantique
<b>Théories du déclin cognitif</b>	Théorie du ralentissement de la vitesse de traitement (facteur lexical vs. facteur non-lexical)	versus Théorie du déficit d'inhibition (inhibition contrôlée, mémoire de travail et attention)
	Interaction de plusieurs facteurs : des facteurs communs et des facteurs spécifiques à la tâche et aux processus cognitifs modulent également les performances.	
<b>Niveau structural</b>	Diminution du volume de matière grise (atrophie cérébrale) non linéaire en fonction de l'âge et des régions cérébrales.	Diminution de l'intégrité de la matière blanche plus importante au niveau des régions frontales.
	Le déficit structural médiate (en partie) le déclin cognitif observé lors du vieillissement.	
<b>Niveau fonctionnel</b> Principaux mécanismes de réorganisation cérébrale	<b>CRUNCH</b> : réallocation des ressources cérébrales en fonction de la difficulté de la tâche	Principal mécanisme de réorganisation cérébrale : <b>dédifférenciation</b> .
	<b>HAROLD (inter-hémisphérique)</b> Bilatéralisation des activations frontales chez les personnes âgées	La dédifférenciation peut être neuropathologique, compensatoire, neutre.
	<b>PASA (intra-hémisphérique)</b> Augmentation de l'activité cérébrale des régions frontales et diminution de l'activité cérébrale des régions postérieures chez les personnes âgées	Il existe trois formes de différenciation : recrutement unique, recrutement controlatéral et substitution.  Profil de réorganisation hémisphérique dépend de la tâche utilisée, des processus cognitifs impliqués et de la réserve cognitive.
<b>Réserve cognitive</b>	Capacité à recruter de manière flexible les réseaux cérébraux. Se manifeste par un mécanisme de <i>compensation neurale</i> et/ou de <i>réserve neurale</i> .	
	<b>Compensation neurale</b> : recrutement de régions supplémentaires par rapport aux jeunes adultes.	<b>Réserve neurale</b> : recrutement de réseaux cérébraux similaires aux jeunes adultes ; degré d'activation modulé par la difficulté (renvoi à l'hypothèse CRUNCH)
<b>Facteurs de réserve</b>	Effet cumulatif des facteurs de réserve. Impliqués dans la réserve cérébrale et cognitive, mais également dans la prévention des troubles dépressifs, cardiovasculaires, ou encore du stress.	





# Chapitre 2. Dénomination orale d'objets : représentation cérébrale anatomo- fonctionnelle et modèles théoriques.

---

**Préambule.** La DO est une tâche de *production lexicale* qui permet d'étudier les mécanismes de récupération et de sélection en mémoire à long terme ainsi que de génération de mots. Elle implique principalement le langage, mais également d'autres fonctions cognitives telles que la mémoire de travail, l'attention ou encore les fonctions exécutives. Dans ce chapitre, nous présentons les principaux processus cognitifs de DO ainsi que leurs substrats anatomiques et fonctionnels chez le jeune adulte. Nous discutons également des modèles théoriques de production lexicale en lien avec les données issues de la neuroimagerie.

## 2.1. Méthodologie d'évaluation de la dénomination orale d'objets

### 2.1.1. Evaluation comportementale

#### 2.1.1.1. Mesures comportementales

La tâche de DO permet d'extraire des mesures qualitatives, comme par exemple la nature des erreurs de production, et quantitatives, notamment le pourcentage de bonnes réponses (%BR<sub>DO</sub>) et les TR (ou TR<sub>DO</sub><sup>10</sup>) (Ferrand, 1997; Bonin, 2002; Oppenheim, 2017).

L'analyse qualitative des erreurs de production permet d'inférer les étapes de traitement impliquées dans la DO. Par exemple, la production du mot MAT (de bateau) à la place de CHAT indique une erreur d'encodage phonologique (substitution entre deux phonèmes ou paraphasie phonologique), tandis que la production du mot CHIEN à la place de CHAT indique une erreur d'encodage sémantique (substitution de mots appartenant à la même catégorie sémantique ou paraphasie sémantique). Néanmoins, les erreurs de production sont rares (moins de 1/1000 ; Butterworth, 1992) et peuvent être complexes (e.g., production du mot RAT au lieu de CHAT, indiquant une erreur à la fois phonologique et sémantique ; Dell, 1986). Par ailleurs, les erreurs de production reflètent un mauvais fonctionnement du système de DO et ne permettent pas d'inférer le déroulement temporel des processus cognitifs impliqués dans la DO. À l'inverse, l'étude des TR<sub>DO</sub> permet d'évaluer les processus cognitifs de DO lorsque le système fonctionne de manière efficace. L'analyse des TR<sub>DO</sub> met en évidence une organisation complexe des processus de DO en fonction de différents facteurs (voir Encart 3). Les mesures de TR<sub>DO</sub>, de %BR<sub>DO</sub> et d'erreurs de production sont complémentaires dans l'analyse des processus cognitifs de DO.

---

<sup>10</sup> Le TR<sub>DO</sub> correspond à la latence de réponse entre la présentation de l'image à dénommer et l'initiation motrice lorsque la réponse est correcte.

### Encart 3. Facteurs de modulation des performances de dénomination orale d'objets

Une connaissance des facteurs modulant les TR<sub>DO</sub> est essentielle dans la mise en place d'un protocole expérimental, dans l'interprétation des résultats ainsi que dans la description théorique des processus de production lexicale. Nous présentons ci-dessous une liste non exhaustive des principaux facteurs étudiés dans la littérature.

**Agrément du nom.** Plus une image possède des noms différents et plus les TR augmentent (Barry, Morrison et Ellis, 1997; Alario *et al.*, 2004). L'agrément du nom impacterait la sélection lexicale plutôt que l'accès aux représentations sémantiques (Kroll et Potter, 1984).

**Fréquence lexicale.** Plus la fréquence lexicale est élevée et plus les TR sont courts (Oldfield et Wingfield, 1965; Barry *et al.*, 1997; Ellis et Morrison, 1998). L'effet de la fréquence lexicale est plus important pour les mots acquis tardivement (Brysbart et Ellis, 2016). L'effet de la fréquence lexicale aurait lieu au niveau de l'encodage phonologique (Oldfield et Wingfield, 1965; Almeida, Knobel, Finkbeiner et Caramazza, 2007).

**Âge d'acquisition.** Plus un mot est acquis tôt, plus les TR lors d'une tâche de DO sont courts (Barry *et al.*, 1997). L'âge d'acquisition impacterait les performances de DO aux niveaux de l'accès aux représentations phonologiques (Barry, Hirsh, Johnston et Williams, 2001) et/ou de sélection lexicale (Belke, Brysbart, Meyer et Ghyselinck, 2005).

**Nombre de lettres.** Plus les mots sont longs et plus les TR sont longs (Meyer, Roelofs et Levelt, 2003).

**Interférence sémantique.** Augmentation des TR lorsque la cible est amorcée par un stimulus sémantiquement proche (Schnur, Schwartz, Brecher et Hodgson, 2006). L'effet d'interférence sémantique serait cumulatif (Hughes et Schnur, 2017) et prendrait origine au niveau sémantique (Belke, 2013) et/ou lexical (Oppenheim, Dell et Schwartz, 2010).

**Catégorie sémantique.** Les connaissances sémantiques seraient organisées au niveau cérébral en fonction des propriétés sémantiques (e.g., visuelles, occipito-temporal vs. action, cortex moteur) (Pulvermüller, Mohr et Schleichert, 1999).

#### Références

- Alario, F.-X., Ferrand, L., Laganaro, M., New, B., Frauenfelder, U. H., & Segui, J. (2004). Predictors of picture naming speed. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, 36(1), 140-155. <https://doi.org/10.3758/BF03195559>
- Almeida, J., Knobel, M., Finkbeiner, M., & Caramazza, A. (2007). The locus of the frequency effect in picture naming: When recognizing is not enough. *Psychonomic Bulletin and Review*, 14(6), 1177-1182. <https://doi.org/10.3758/BF03193109>
- Barry, C., Hirsh, K. W., Johnston, R. A., & Williams, C. L. (2001). Age of acquisition, word frequency, and the locus of repetition priming of picture naming. *Journal of Memory and Language*, 44(3), 350-375. <https://doi.org/10.1006/JMLA.2000.2743>
- Barry, C., Morrison, C. M., & Ellis, A. W. (1997). Naming the Snodgrass and Vanderwart pictures: Effects of age of acquisition, frequency, and name agreement. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A (Vol. 50)*. <https://doi.org/10.1080/027249897392026>
- Belke, E. (2013). Long-lasting inhibitory semantic context effects on object naming are necessarily conceptually mediated: Implications for models of lexical-semantic encoding. *Journal of Memory and Language*, 69(3), 228-256. <https://doi.org/10.1016/J.JML.2013.05.008>
- Belke, E., Brysbart, M., Meyer, A. S., & Ghyselinck, M. (2005). Age of Acquisition Effects in Picture Naming: Evidence for a lexical-semantic competition hypothesis. *Cognition*, 96(2), B45-B54. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2004.11.006>
- Brysbart, M., & Ellis, A. W. (2016). Aphasia and age of acquisition: are early-learned words more resilient? *Aphasiology*, 30(11), 1240-1263. <https://doi.org/10.1080/02687038.2015.1106439>
- Ellis, A. W., & Morrison, C. M. (1998). Real age-of-acquisition effects in lexical retrieval. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, 24(2), 515-523. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.24.2.515>
- Hughes, J. W., & Schnur, T. T. (2017). Facilitation and interference in naming: A consequence of the same learning process? *Cognition*, 165, 61-72. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2017.04.012>
- Kroll, J. F., & Potter, M. C. (1984). Recognizing words, pictures, and concepts: A comparison of lexical, object, and reality decisions. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 23(1), 39-66. [https://doi.org/10.1016/S0022-5371\(84\)90499-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5371(84)90499-7)
- Meschyan, G., & Hernandez, A. (2002). Age of frequency and word frequency: Determinants of object-naming speed and accuracy. *Memory & Cognition*, 30(2), 262-269.
- Meyer, A. S., Roelofs, A., & Levelt, W. J. M. (2003). Word length effects in object naming: The role of a response criterion. *Journal of Memory and Language*, 48, 131-147. [https://doi.org/10.1016/S0749-596X\(02\)00509-0](https://doi.org/10.1016/S0749-596X(02)00509-0)
- Oldfield, R. C., & Wingfield, A. (1965). Response latencies in naming objects. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 17(4), 273-281. <https://doi.org/10.1080/17470216508416445>
- Oppenheim, G. M., Dell, G. S., & Schwartz, M. F. (2010). The dark side of incremental learning: a model of cumulative semantic interference during lexical access in speech production. *Cognition*, 114(2), 227-252. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2009.09.007>
- Pulvermüller, F., Mohr, B., & Schleichert, H. (1999). Semantic or lexico-syntactic factors: what determines word-class specific activity in the human brain? *Neuroscience Letters*, 275(2), 81-84. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00724-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00724-7)
- Schnur, T. T., Schwartz, M. F., Brecher, A., & Hodgson, C. (2006). Semantic interference during blocked-cyclic naming: Evidence from aphasia. *Journal of Memory and Language*, 54(2), 199-227. <https://doi.org/10.1016/J.JML.2005.10.002>

### 2.1.1.2. Paradigmes expérimentaux

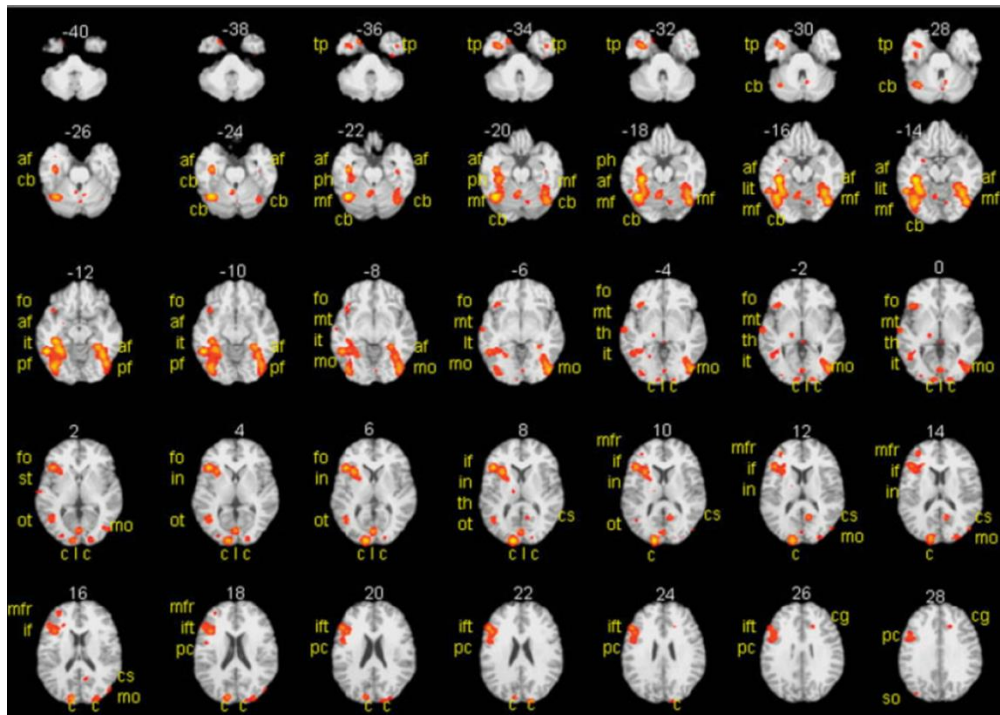
**Paradigme d'interférence image-mot.** Consiste à présenter un mot avant ou pendant l'image à dénommer. Le mot distracteur peut être présenté dans la modalité visuelle ou auditive. Lors d'une tâche d'interférence image-mot, la nature de la relation entre le mot et l'image est manipulée : relation sémantique (e.g., « chien » présenté avec l'image d'un chat) ou relation phonologique (e.g., « mat » présenté avec l'image d'un chat). Le paradigme d'interférence image-mot permet de mettre évidence un *effet d'interférence sémantique* (i.e., augmentation des TR<sub>DO</sub> lors de la présentation d'un mot sémantiquement relié à la cible) et un *effet de facilitation phonologique* (i.e., diminution des TR<sub>DO</sub> lors de la présentation d'un mot phonologiquement relié à la cible).

**Paradigme de dénomination orale en blocs cycliques.** Consiste à présenter des images dans des blocs homogènes (i.e., images appartenant à la même catégorie sémantique) ou dans des blocs mixtes (i.e., images appartenant à des catégories différentes) et à répéter plusieurs fois ces blocs au cours de l'expérience. Le paradigme de dénomination orale en blocs cycliques permet d'étudier l'effet d'interférence sémantique.

**Paradigme de dénomination orale continue.** Consiste à présenter les images à dénommer les unes à la suite des autres. Le paradigme de dénomination orale continue est souvent utilisé en pratique clinique afin de mettre en évidence des troubles de production lexicale, notamment dans des populations à risque telles que les personnes âgées ou encore les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral. C'est ce paradigme que nous avons utilisé (voir Section expérimentale) afin de tester l'effet du vieillissement sur les processus cognitifs de DO au niveau comportemental et cérébral dans nos travaux d'expérimentation.

### 2.1.2. Evaluation cérébrale

Le langage active un réseau cérébral principalement latéralisé dans l'hémisphère gauche (voir Vigneau *et al.*, 2006 pour une revue). On parle ainsi de spécialisation ou dominance hémisphérique gauche du langage. Néanmoins, l'hémisphère droit est également impliqué dans certains aspects du langage (voir Vigneau *et al.*, 2011 pour une méta-analyse) ; certaines fonctions langagières recrutent à la fois l'hémisphère gauche dominant et l'hémisphère droit non dominant pour le langage (voir Bernal et Ardila, 2014 pour une revue). Par exemple, le traitement de l'information sémantique engage les deux hémisphères cérébraux (Beeman, 1993; Jung-Beeman, 2005; Donnelly, Allendorfer et Szaflarski, 2011; Mohr, Endrass, Hauk et Pulvermüller, 2007). Lorsque l'information sémantique est présentée simultanément aux deux hémisphères cérébraux, plusieurs auteurs observent un gain significatif des performances comportementales (Hasbrooke et Chiarello, 1998; Mohr, Pulvermüller et Zaidel, 1994; Mohr *et al.*, 2007). A l'inverse, le traitement phonologique dépend principalement de l'hémisphère gauche (Vigneau *et al.*, 2006).



**Figure 10.** Méta-analyse des activations cérébrales lors d'une tâche de DO. Extrait de C. J. Price *et al.* (2005).  
 Légende : af = fusiforme antérieur ; mo = occipital moyen ; tp = pole temporal ; ph = gyrus para-hippocampique ; cs = scissure calcarine ; dc = cunéus dorsal ; ift = gyrus frontal inférieur ; cb = cervelet ; it = gyrus temporal inférieur

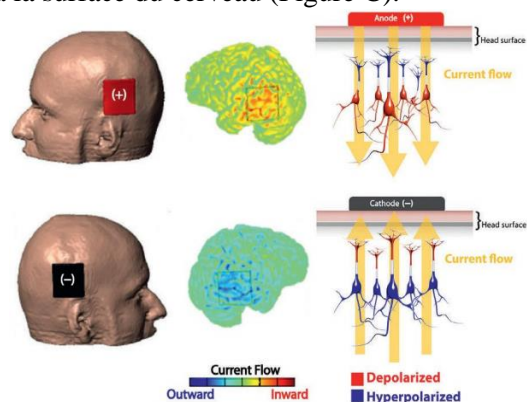
L'utilisation de l'imagerie cérébrale, comme par exemple l'IRM fonctionnelle, la tomographie par émission de positons, l'électroencéphalographie ou encore la magnétoencéphalographie, met en évidence un large réseau fronto-temporo-pariétal principalement gauche sous-tendant la DO (Indefrey et Levelt, 2000, 2004; Abrahams *et al.*, 2003; C. J. Price, Devlin, Moore, Morton et Laird, 2005; Indefrey, 2011) (Figure 10<sup>11</sup>). Ces techniques de neuroimagerie ont été utilisées pour cartographier le langage chez des participants sains mais également en situation pathologique (e.g., aphasie, maladie d'Alzheimer, démence sémantique). Par ailleurs, l'utilisation de techniques de neurostimulation, telles que la stimulation magnétique transcrânienne (*transcranial magnetic stimulation*, TMS) et la stimulation électrique transcrânienne à courant direct (*transcranial direct current stimulation*, tDCS ; Encart 4) permet d'aller plus loin dans l'exploration des substrats anatomiques et fonctionnels cognitifs, à travers l'induction de lésions virtuelles permettant d'inférer non seulement les régions cérébrales impliquées dans le langage, mais également le déroulement temporel de l'activité cérébrale, et donc, des processus cognitifs (e.g., Töpper, Mottaghy, Brüggemann, Noth et Huber, 1998; Walsh et Cowey, 2000; Paus, 2008).

Parmi l'ensemble des techniques de neuroimagerie et neurostimulation existantes, nous avons utilisés les méthodologies de l'IRM fonctionnelle et de la tDCS dans nos Études expérimentales (voir Section expérimentale).

<sup>11</sup> N'apparaissent pas sur cette figure l'aire motrice supplémentaire et le gyrus précentral.

#### Encart 4. Principes de base de la tDCS

La tDCS est une technique de stimulation cérébrale non invasive qui consiste à appliquer un courant électrique de faible intensité à la surface du cerveau, à l'aide de deux (ou plus) électrodes (Nitsche et Paulus, 2000). L'électrode par laquelle le courant est envoyé est appelée **anode** et celle par laquelle le courant ressort est appelée **cathode**. L'intensité du courant, comprise entre 1 et 2 mA, induit une modulation du potentiel de membrane en-dessous du seuil requis pour faire émerger un potentiel d'action. En fonction de la polarité des électrodes (anode vs. cathode), le courant circule différemment à la surface du cerveau (Figure C).



**Figure C.** Circulation du courant électrique en fonction de la polarité des électrodes. Extrait de (Moreno-Duarte *et al.*, 2014).

La tDCS repose sur la durée de stimulation, la localisation des électrodes, l'intensité de courant et la densité de courant. La stimulation anodale module l'activité cérébrale spontanée, induisant une augmentation de l'excitabilité corticale de la région stimulée et diminuant ainsi son seuil d'excitabilité (Nitsche et Paulus, 2000). On parle de **stimulation excitatrice**. L'effet est inversé au niveau de la cathode. On parle alors de stimulation cathodale ou **inhibitrice**.

Plusieurs auteurs observent un effet de la tDCS sur la transmission de neurotransmetteurs (Fritsch *et al.*, 2010; Stagg *et al.*, 2011) et sur la perfusion cérébrale (Zheng, Alsup et Schlaug, 2011). La tDCS est également associée à une modulation des performances comportementales (voir Summers, Kang et Cauraugh, 2016 pour une revue). Cependant, d'autres auteurs n'observent pas d'effet significatif de la tDCS sur le fonctionnement cognitif (Horvath, Forte et Carter, 2015; Westwood, Olson, Miall, Nappo et Romani, 2017).

Lors d'un protocole expérimental utilisant la tDCS, il est primordial d'inclure une **condition sham** (ou contrôle). La condition sham est définie par une absence de stimulation et permet de contrôler que les résultats observés lors de la stimulation ne s'expliquent pas mieux par un effet de répétition de la tâche ou par le fait que le participant cherche à se conformer aux hypothèses de l'étude. Notons que de nombreuses considérations méthodologiques nécessitent d'être prises en compte lors de l'étude de la tDCS sur le fonctionnement cognitif (Horvath, Carter et Forte, 2014).

#### Références

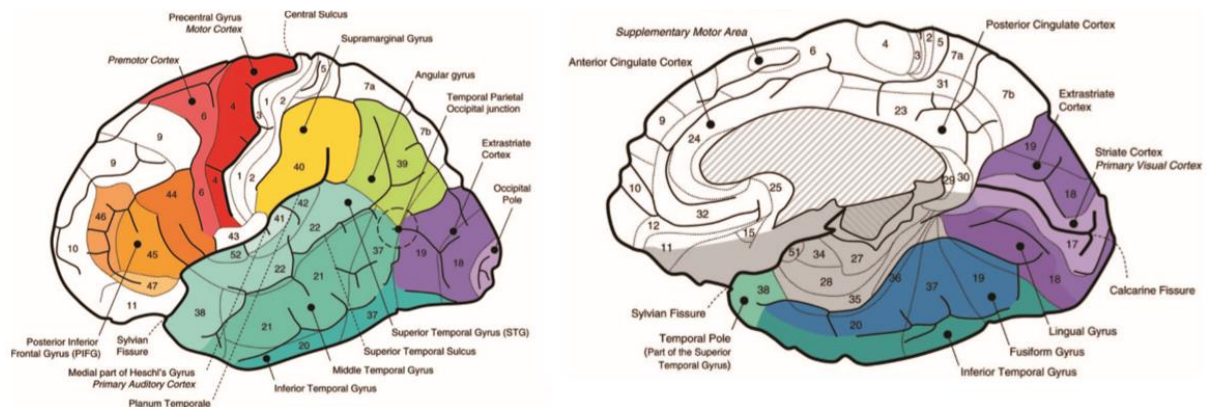
- Antonenko, D., Schubert, F., Bohm, F., Ittermann, B., Aydin, S., Hayek, D., ... Flöel, A. (2017). tDCS-induced modulation of GABA levels and resting-state functional connectivity in older adults. *The Journal of neuroscience*, 37(15), 4065-4073. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0079-17.2017>
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H. M., Ji, Y., Cohen, L. G., & Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*, 66(2), 198-204. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.03.035>
- Horvath, J. C., Carter, O., & Forte, J. D. (2014). Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 2. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00002>
- Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative review finds no evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 8(3), 535-550. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.400>
- Merzagora, A. C., Foffani, G., Panyavin, I., Mordillo-Mateos, L., Aguilar, J., Onaral, B., & Oliviero, A. (2010). Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *NeuroImage*, 49(3), 2304-2310. <https://doi.org/10.1016/j.NEUROIMAGE.2009.10.044>
- Moreno-Duarte, I., Gebodh, N., Schestatsky, P., Guleyupoglu, B., Reato, D., Bikson, M., & Fregni, F. (2014). Transcranial Electrical Stimulation: Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS), Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS), Transcranial Pulsed Current Stimulation (tPCS), and Transcranial Random Noise Stimulation (tRNS). In R. Kadosh (Ed.), *The Stimulated Brain* (p. 35-59). London: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404704-4.00002-8>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633-639. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
- Stagg, C. J., Bestmann, S., Constantinescu, A. O., Moreno Moreno, L., Allman, C., Mекle, R., ... Rothwell, J. C. (2011). Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 589(23), 5845-5855. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.216978>
- Summers, J. J., Kang, N., & Cauraugh, J. H. (2016). Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.11.004>
- Westwood, S. J., Olson, A., Miall, R. C., Nappo, R., & Romani, C. (2017). Limits to tDCS effects in language: Failures to modulate word production in healthy participants with frontal or temporal tDCS. *Cortex*, 86, 64-82. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2016.10.016>
- Zheng, X., Alsup, D. C., & Schlaug, G. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow. *Neuroimage*, 58(1), 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.018>

## 2.2. Processus cognitifs de dénomination orale d'objets

La DO implique différents processus cognitifs, de la perception visuelle à la production orale. Dans ce manuscrit, nous ne présentons pas les étapes de planification motrice et d'articulation, qui se situent au-delà de notre scope d'intérêt. La Figure 11 permet d'aider le lecteur à visualiser précisément la localisation de chaque région cérébrale impliquée dans les processus cognitifs de DO.

### 2.2.1. Accès aux représentations sémantiques

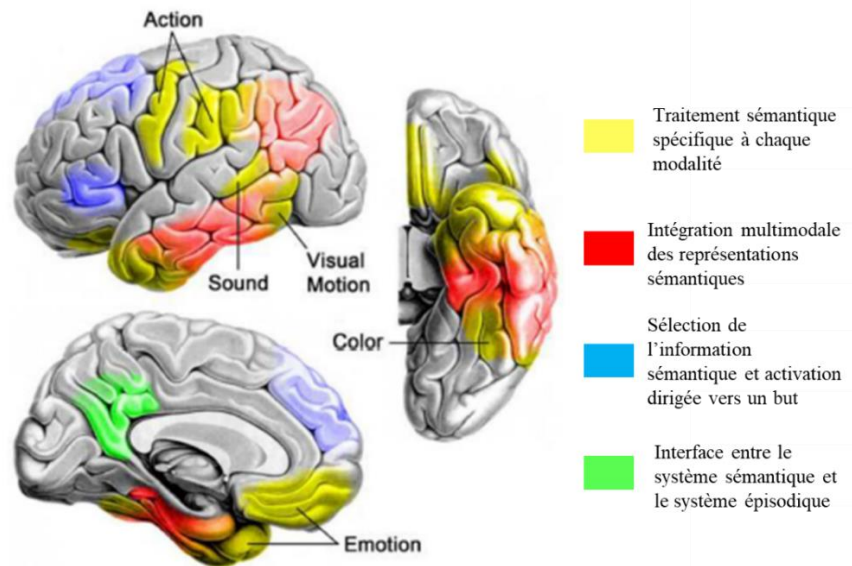
La DO implique d'abord de reconnaître l'objet. Au niveau cognitif, la reconnaissance de l'objet est médiée par l'accès aux représentations sémantiques (Roelofs, 1992). Par exemple, lorsque nous percevons l'image d'un chat, les représentations sémantiques « possède quatre pattes », « est un animal », « est un mammifère », « aime le lait », ou encore « dort beaucoup » sont activées au sein de notre système sémantique. Ces représentations convergent vers le concept unifié de chat. Cependant, d'autres concepts partagent également ces représentations ; ainsi, l'image d'un chat active non seulement le concept de chat mais également celui de chien, de vache, ou encore de lion. L'ensemble des représentations sémantiques constitue la mémoire sémantique, qui correspond au stock des connaissances que nous avons sur le monde.



**Figure 11.** Illustration des principales régions impliquées dans le langage. Extrait de Demonet, Thierry et Cardebat (2005).

Au niveau cérébral, le stockage des représentations sémantiques est dit *distribué* ; les représentations sémantiques ne sont pas localisées au sein d'une région en particulier mais dépendent de l'activation d'un large réseau cérébral (A. Martin, 2007; Kiefer et Pulvermüller, 2012). Ainsi, l'accès aux représentations visuelles associées au concept de chat active de manière préférentielle les régions impliquées dans le traitement visuel de l'information (régions temporo-occipitales), l'accès aux représentations auditives active les régions impliquées dans le traitement auditif de l'information (régions temporales supérieures), etc., et l'accès aux représentations lexicales active les régions impliquées dans le traitement du langage (régions périsylviennes gauches) (Binder et Desai, 2011; voir Binder, Desai, Graves et Conant, 2009 pour une revue) (Figure 12).





**Figure 12.** Illustration des régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'information sémantique. Extrait de Binder et Desai (2011).

Lors d'une tâche de DO, la reconnaissance de l'objet implique principalement l'activation des régions occipito-temporales (modalité visuelle). Notamment, le **gyrus fusiforme** (aire de Brodmann 37) est impliqué dans l'accès aux représentations visuelles sémantiques (C. D. Smith *et al.*, 1996; Vandenberghe, Price, Wise, Josephs et Frackowiak, 1996; Chao, Haxby et Martin, 1999; Mion *et al.*, 2010; Tyler *et al.*, 2013). Néanmoins, certains auteurs attribuent au gyrus fusiforme un rôle dans la reconnaissance perceptive (forme) plutôt que dans l'accès aux représentations sémantiques de l'objet (Whatmough, Chertkow, Murtha et Hanratty, 2002; Starrfelt et Gerlach, 2007). Simons, Koutstaal, Prince, Wagner et Schacter (2003) suggèrent une différenciation fonctionnelle en fonction de l'hémisphère cérébral ; le gyrus fusiforme droit serait principalement impliqué dans la reconnaissance de la forme des objets, tandis que le gyrus fusiforme gauche serait impliqué dans la reconnaissance sémantique des objets (voir aussi (Koutstaal *et al.*, 2001; Mion *et al.*, 2010).

En outre, l'activation du concept sémantique cible dépend non seulement de l'accès aux représentations sémantiques spécifiques à chaque modalité, mais également de l'intégration des représentations sémantiques issues de différentes modalités via le recrutement de centres d'intégration de l'information multimodale (Patterson, Nestor et Rogers, 2007; Binder et Desai, 2011) (Figure 12).

Spécifiquement, le **lobe temporal antérieur** (aire de Brodmann 38) serait impliqué dans l'intégration multimodale de l'information sémantique (Patterson *et al.*, 2007; Trébuchon-Da Fonseca *et al.*, 2009; Lambon Ralph, Cipolotti, Manes et Patterson, 2010; Visser, Jefferies et Lambon Ralph, 2010; Binder et Desai, 2011; Binder *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2016). Par exemple, les patients atteints de démence sémantique (pathologie neurodégénérative consécutive à une atteinte bilatérale des lobes temporaux antérieurs) présentent des troubles sémantiques généralisés (Snowden, Goulding et Neary, 1989; Bozeat, Lambon Ralph,



Patterson, Garrard et Hodges, 2000; Patterson *et al.*, 2007). Le lobe temporal antérieur gauche est fonctionnellement connecté aux régions périsylviennes de l'hémisphère gauche qui sont impliquées dans le traitement du langage (de Zubicaray, Rose et McMahon, 2011; Hurley, Bonakdarpour, Wang et Mesulam, 2015). Une lésion cérébrale localisée au niveau du lobe temporal antérieur gauche entraîne un déficit de DO à la suite d'une lésion cérébrale (Bell *et al.*, 2001; Lambon Ralph, McClelland, Patterson, Galton et Hodges, 2001) et après résection chirurgicale (Baxendale, Thompson, Harkness et Duncan, 2006; Binder *et al.*, 2008) du lobe temporal antérieur gauche. Cependant, l'activation du lobe temporal antérieur gauche n'est pas systématiquement observée lors d'une tâche de DO (Jansen *et al.*, 2006). Ceci peut s'expliquer par des raisons d'ordre méthodologique (Ojemann *et al.*, 1997), liées à la nature de la tâche (Mazoyer *et al.*, 1993) ou encore aux processus cognitifs impliqués dans la tâche contrôle (C. J. Price *et al.*, 2005). Par ailleurs, au niveau anatomique, le lobe temporal antérieur correspond au pôle temporal et au gyrus temporal moyen antérieur (Visser *et al.*, 2010; Bonner et Price, 2013). Le pôle temporal serait impliqué dans le traitement émotionnel de l'information sémantique (Binder et Desai, 2011), tandis que le gyrus temporal moyen antérieur serait impliqué dans le traitement amodal de l'information sémantique (Xu *et al.*, 2015).

Le **gyrus angulaire** (aire de Brodmann 39) correspond également à une zone de convergence de l'information multimodale (Vigneau *et al.*, 2006; Tomasi et Volkow, 2011). Notamment, le gyrus angulaire se situe à l'interface de plusieurs faisceaux de matière blanche (voir Seghier, 2013 pour une revue) et serait impliqué dans diverses fonctions cognitives. Au niveau sémantique, le gyrus angulaire gauche agirait comme un centre d'intégration et de récupération de l'information sémantique (Binder *et al.*, 2009; Bonnici, Richter, Yazar et Simons, 2016; A. R. Price, Peelle, Bonner, Grossman et Hamilton, 2016). Par exemple, Davey *et al.* (2015) observent que la stimulation magnétique du gyrus angulaire gauche induit un déficit des performances de jugement thématique lorsque la relation entre l'amorce et la cible est forte (i.e., faible demande attentionnelle) ainsi que de catégorisation au niveau spécifique<sup>12</sup>. D'après Davey *et al.* (2015), le profil observé indique que le gyrus angulaire gauche est impliqué dans la *récupération automatique* des informations sémantiques spécifiques à un concept (cependant, voir Tune et Asaridou, 2016 pour une critique). Le gyrus angulaire serait également impliqué dans l'association entre les représentations sensorielles et sémantiques (Vigneau *et al.*, 2006). Enfin, Bonnici *et al.* (2016) observent que l'activation du gyrus angulaire ne dépend pas du caractère unimodal versus multimodal de l'information.

Enfin, l'**hippocampe** (aire de Brodmann 48) est également impliqué dans les processus d'accès aux représentations sémantiques (A. Martin, Wiggs, & Weisberg, 1997; Farias, Harrington, Broomand, et Seyal, 2005; Eichenbaum, 2017). Par exemple, les patients qui présentent une sclérose hippocampique<sup>13</sup> manifestent des troubles de DO (Davies *et al.*, 1998; Hamberger *et al.*, 2007). De même, la résection chirurgicale de l'hippocampe, et ce malgré une cartographie pré-opératoire des régions cérébrales impliquées dans la dénomination orale, induit des troubles de DO (contrairement aux patients dont l'hippocampe a été préservé)

---

<sup>12</sup> Siamois est une catégorisation spécifique ; animal est une catégorisation supra-ordonnée.

<sup>13</sup> La sclérose hippocampique désigne la perte des neurones présents dans l'hippocampe, principalement dans le secteur CA 1. La sclérose hippocampique s'accompagne également d'une prolifération des cellules gliales (Mahieux, 2003)

(Hamberger, Seidel, Goodman et McKhann II, 2010). De manière plus générale, l'hippocampe est impliqué dans l'intégration d'informations multimodales et dans la mémoire associative (Mayes, Montaldi et Migo, 2007). Ces processus sont mis en jeu à la fois dans la mémoire épisodique et dans la mémoire sémantique. Les connaissances sémantiques sont réactivées plus souvent que les souvenirs épisodiques ; ainsi, une lésion localisée au niveau hippocampique impacte de manière plus importante la mémoire épisodique que la mémoire sémantique (Squire, Stark et Clark, 2004). Plus spécifiquement, l'hippocampe serait impliqué dans les mécanismes de récupération de l'information en mémoire à long terme, indépendamment de la nature de l'information (Burianova et Grady, 2007; Burianova, McIntosh et Grady, 2010). D'autre part, Klooster et Duff (2015) observent une diminution des performances de mémoire sémantique chez des patients amnésiques à la suite d'une lésion hippocampique ; l'hippocampe serait ainsi non seulement impliqué dans l'encodage et la récupération de l'information sémantique en mémoire à long terme, mais également dans le maintien et la mise à jour de l'information sémantique (par l'intégration de nouvelles informations à chaque utilisation du concept). Par ailleurs, notons que la récupération d'éléments épisodiques constituerait une stratégie de récupération de l'information sémantique efficace (Ryan, Cox, Hayes et Nadel, 2008). Enfin, Tyler *et al.* (2013) proposent que l'hippocampe est impliqué dans l'accès aux connaissances spécifiques associées aux objets (i.e., propriétés distinctives entre les objets vs. catégories sémantiques).

### 2.2.2. Sélection et récupération lexico-sémantique

L'accès aux représentations sémantiques implique également la sélection et la récupération du mot associé à l'image, ou *représentation lexico-sémantique*. Dans notre exemple, le concept chat est associé à la forme lexicale <chat>.

Au niveau cérébral, le **gyrus temporal moyen postérieur gauche** (aire de Brodmann 21) (Schuhmann, Schiller, Goebel et Sack, 2012; Baldo, Arévalo, Patterson et Dronkers, 2013; Noonan, Jefferies, Visser et Lambon Ralph, 2013; Krieger-Redwood et Jefferies, 2014) et l'**hippocampe gauche** (Pihlajamäki *et al.*, 2000; Bonelli *et al.*, 2011; Hamamé, Alario, Llorens, Liégeois-Chauvel et Trébuchon-Da Fonseca, 2014) seraient impliqués dans la récupération de la forme lexico-sémantique des images, et plus spécifiquement dans le stockage des représentations lexico-sémantiques. Notamment, Indefrey et Levelt (2000) observent que le gyrus temporal moyen gauche est plus activé lors de tâches de dénomination orale et de fluence verbale (impliquant des processus sémantiques et phonologiques) que lors de tâches de lecture de mots (impliquant uniquement des processus phonologiques). Par ailleurs, la stimulation du gyrus temporal moyen gauche induit des paraphasies sémantiques (Duffau *et al.*, 2005) ainsi qu'une altération des performances de jugement sémantique (Whitney, Kirk, O'Sullivan, Lambon Ralph et Jefferies, 2011). Chez des patients épileptiques, Hamamé *et al.* (2014) observent que l'activation de l'hippocampe corrèle négativement au phénomène du manque du mot. Par ailleurs, Breitenstein *et al.* (2005) observent que l'acquisition d'un nouveau vocabulaire engage dans un premier temps l'hippocampe. Au fur et à mesure que les performances de DO avec le nouveau vocabulaire augmentent, l'activité cérébrale de l'hippocampe décroît. Ainsi, l'hippocampe serait principalement impliqué dans l'association

mot-image lors de l'acquisition des connaissances, puis, une fois l'association établit, l'implication de l'hippocampe deviendrait moins importante. Les régions impliquées dans le traitement du langage prendraient alors le relais.

Le **gyrus frontal inférieur (GFI) gauche** (aires de Brodmann 44/45) est impliqué dans les processus de sélection et de récupération de l'information lexico-sémantique (Thompson-Schill, D'Esposito, Aguirre et Farah, 1997; Kan et Thompson-Schill, 2004; Moss *et al.*, 2005; Snyder, Banich et Munakata, 2011; Whitney *et al.*, 2011; Krieger-Redwood et Jefferies, 2014) via un mécanisme de contrôle cognitif top-down (Schnur *et al.*, 2009; Oppenheim, Dell et Schwartz, 2010). Par exemple, plusieurs auteurs observent que l'activité cérébrale du GFI gauche augmente lorsque les participants doivent dénommer des objets dont l'agrément du nom est faible (i.e., plusieurs noms associés à l'image) (vs. élevé) (Kan et Thompson-Schill, 2004; Mirman, 2011) ou lorsque l'interférence sémantique est élevée (Pisoni, Papagno et Cattaneo, 2012; Meinzer, Yetim, McMahon et de Zubicaray, 2016). De même, les patients aphasiques suite à une lésion du GFI gauche manifestent un déficit des performances lorsque la tâche de DO nécessite de sélectionner une information parmi plusieurs distracteurs (Thompson-Schill *et al.*, 2002; Schnur, Schwartz, Brecher et Hodgson, 2006; Schnur *et al.*, 2009). Plus récemment, Herbet, Moritz-Gasser et Duffau (2018) ont mis en évidence un rôle fonctionnel du GFI gauche dans les paraphasies sémantiques.

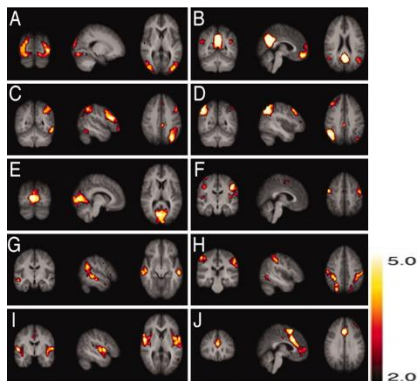
Cependant, l'activation du GFI gauche n'est pas systématiquement observée lors d'une tâche de DO (Etard *et al.*, 2000; C. J. Price *et al.*, 2005). Par exemple, C. J. Price *et al.* (2005) observent que l'activation cérébrale du GFI gauche est plus importante lorsque la tâche de DO est contrastée avec une tâche de « haut-niveau » contrôlant la vocalisation orale et les processus perceptifs, comparativement à une tâche de plus « bas-niveau » ne contrôlant pas les processus de production orale et de reconnaissance visuelle de l'objet. Par ailleurs, le fait que le GFI gauche n'est pas activé lors d'une tâche de DO ne signifie pas pour autant qu'il n'est pas recruté. En effet, il est important de dissocier deux aspects complémentaires de l'étude des substrats anatomiques et fonctionnels cérébraux, à savoir le pourcentage de changement de signal (issu de l'analyse statistique des données acquises par IRM fonctionnelle) et la connectivité cérébrale (voir Encart 5). Par exemple, l'expertise et l'apprentissage induisent généralement une diminution du degré d'activation cérébrale d'une (ou plusieurs) région(s) (phénomène d'adaptation neurale) et, en parallèle, une augmentation de la connectivité effective au sein du réseau fonctionnel recruté (Büchel, Coull et Friston, 1999). Ainsi, l'activation cérébrale du GFI gauche est plus ou moins importante en fonction de la difficulté de la tâche ainsi que de la tâche contrôle utilisée. Enfin, notons que la production du langage est possible en l'absence du GFI gauche, telle que mis en évidence dans les cas de résection chirurgicale du GFI gauche à la suite de tumeurs cérébrales (Plaza, Gatignol, Leroy et Duffau, 2009). Les participants recruteraient alors des réseaux annexes compensatoires.

## Encart 5. Mesures de connectivité fonctionnelle et effective

L'activité cérébrale ne se caractérise pas seulement par le degré d'activation des régions recrutées lors d'une tâche cognitive donnée, mais également par l'interaction des régions les unes sur les autres. En effet, le cerveau possède une organisation en réseaux, de sorte que plusieurs régions impliquées dans un même processus cognitif communiquent entre-elles par l'intermédiaire des faisceaux de matière blanche. On parle alors de connectivité cérébrale, qui peut être mesurée au niveau anatomique et fonctionnel. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la connectivité au niveau fonctionnel, qui peut être de deux types.

### Connectivité fonctionnelle mesurée à l'état de repos

La connectivité fonctionnelle est une mesure de corrélation temporelle de l'activité cérébrale entre des régions spatialement éloignées (voir Friston, 2011 pour une revue). La connectivité fonctionnelle permet la mise en évidence de réseaux à l'état de repos. En effet, bien même que le participant ne soit pas engagé dans une tâche cognitive donnée, de nombreux auteurs observent une synchronisation temporelle de l'activité cérébrale au repos entre les régions fonctionnellement impliquées dans une même fonction cognitive (Fox et Raichle, 2007; Smith *et al.*, 2009). Les réseaux ainsi mis en évidence reflètent l'architecture cérébrale de base (Damoiseaux *et al.*, 2006; voir Figure D). Il existe deux principales méthodologies d'étude de la connectivité fonctionnelle au repos, l'analyse par régions d'intérêt et l'analyse par composantes indépendantes.



**Figure D.** Premières composantes des réseaux à l'état de repos. Extrait de Damoiseaux *et al.* (2006). L'hémisphère gauche correspond au côté droit des coupes axiales.

L'acquisition des données en connectivité fonctionnelle au repos est relativement simple et n'implique pas de protocole expérimental ; ainsi, la connectivité fonctionnelle représente une mesure adaptée à l'évaluation du fonctionnement cognitif dans des populations pathologiques dont la réalisation d'une tâche cognitive est difficile. Cependant, la connectivité fonctionnelle n'indique pas un lien de causalité entre les régions qui sont fonctionnellement interconnectées (Friston, 2011).

### Connectivité effective

La connectivité effective mesure l'influence d'une région (ou d'un réseau) sur d'autres régions (réseaux) lors de la réalisation d'une tâche cognitive (Friston, 2009). La connectivité effective permet de rendre compte de l'intégration des régions au sein d'un même réseau fonctionnel et complète la mesure de connectivité fonctionnelle en estimant les paramètres qui modélisent les corrélations observées. Friston (2011) propose que l'étude de la connectivité effective consiste en une comparaison de modèles. Il existe plusieurs méthodologies d'évaluation de la connectivité effective, parmi lesquelles la modélisation dynamique causale (*dynamic causal modeling*, DCM) est la plus utilisée.

La DCM nécessite d'avoir des hypothèses *a priori* sur les régions dont la connectivité effective est modulée et permet la comparaison de différents modèles de connectivité. Notons également que l'étude des interactions psychophysiologiques généralisées (gPPI) s'approche de la notion de connectivité effective dans le sens où elle repose sur une analyse de régression et cherche à tester l'influence d'une région sur une autre. L'analyse gPPI revêt un caractère exploratoire, contrairement à la DCM.

### Références

- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37), 13848-13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 700-711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Friston, K. J. (2009, février 17). Causal modelling and brain connectivity in functional magnetic resonance imaging. *PLoS Biology*. Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000033>
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., ... Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31), 13040-13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>

### 2.2.3. Encodage phonologique

La DO nécessite également d'accéder aux représentations phonologiques du mot. D'après la conception généralement admise, l'encodage phonologique est médié au niveau cérébral par deux réseaux différents : un premier réseau permettant d'associer le son à la signification (voie ventrale) et un deuxième réseau permettant d'associer le son à l'articulation (voie dorsale). La voie ventrale implique des régions temporales postérieures et la voie dorsale implique des régions pariétales inférieures (Hickok et Poeppel, 2000, 2007; Saur *et al.*, 2008; D. W. Gow, 2012).

Au niveau dorsal, le **gyrus supramarginal** (aire de Brodmann 40) est impliqué dans le traitement de l'information phonologique (Stoekel, Gough, Watkins et Devlin, 2009; Sliwinska, Khadilkar, Campbell-Ratcliffe, Quevenco et Devlin, 2012). Par exemple, Schwartz, Faseyitan, Kim et Coslett (2012) observent que des lésions cérébrales localisées au niveau du gyrus supramarginal gauche induisent une augmentation du taux d'erreurs phonologiques lors d'une tâche de DO. Le gyrus supramarginal gauche serait principalement impliqué dans le processus de récupération des représentations phonologiques (Vigneau *et al.*, 2006; Deschamps, Baum et Gracco, 2014).

Au niveau ventral, le **gyrus temporal supérieur (GTS)** (aire de Brodmann 22) gauche est également impliqué dans le traitement de l'information phonologique lors de la production et de la compréhension du langage (Buchsbaum, Hickok et Humphries, 2001; Indefrey et Levelt, 2004; Hickok et Poeppel, 2007; W. W. Graves, Grabowski, Mehta et Gupta, 2008). Notamment, la neurostimulation du GTS postérieur gauche module les performances de dénomination orale (Mandonnet, Nouet, Gatignol, Capelle et Duffau, 2007; Fiori *et al.*, 2011). Par exemple, après stimulation électrique du GTS gauche lors d'une tâche d'interférence image-mot, Pisoni, Cerciello, Cattaneo et Papagno (2017) observent une diminution des TR lorsque l'amorce n'est pas phonologiquement reliée à la cible. La stimulation du GTS gauche, en augmentant l'inhibition des distracteurs phonologiques non pertinents, induirait ainsi un effet de facilitation phonologique. Par ailleurs, W. W. Graves, Grabowski, Mehta et Gordon, (2007) observent que l'activité cérébrale du GTS est modulée par la fréquence lexicale, dont l'origine serait phonologique.

### 2.2.4. Processus cognitifs annexes à la dénomination orale d'objets

La DO fait également intervenir d'autres fonctions cognitives, telles que le fonctionnement exécutif et attentionnel (Shao, Roelofs et Meyer, 2012; Piai et Roelofs, 2013; Shao, Roelofs, Martin et Meyer, 2015; Jongman, 2017). Par exemple, Piai et Roelofs (2013) observent que les capacités de monitoring et de rafraîchissement de l'information en mémoire de travail corrént significativement aux TR<sub>DO</sub>. D'après R. C. Martin, Lesch et Bartha (1999), les processus de production du langage font appel à la mémoire de travail via le maintien et la manipulation des informations lexico-sémantiques et phonologiques dans un "tampon" (*buffer* en anglais). De ce fait, l'évaluation des performances en mémoire à court-terme et en mémoire de travail représente une approche adaptée à l'étude des processus de récupération de l'information en mémoire à long-terme. Par exemple, R. C. Martin et Allen (2008) observent un déficit

d'inhibition des informations non pertinentes lors d'une tâche de traitement de l'information sémantique chez des patients présentant une lésion cérébrale frontale. Les capacités de rafraîchissement de l'information et d'inhibition sont sous-tendues par l'exécuteur central (Morris et Jones, 1990; Baddeley, 1992) et reflètent le fonctionnement exécutif. Ainsi, les fonctions exécutives seraient mises en œuvre dans la sélection, la manipulation et le rafraîchissement de l'information sémantique et lexicale via un mécanisme de contrôle exécutif (Jefferies, 2013). Plus récemment, Jongman (2017) a observé une relation commune entre les performances d'attention soutenue et les performances de DO, suggérant une implication des processus attentionnels dans la production lexicale. Enfin, une étape de prise en compte du point de vue d'autrui<sup>14</sup> (ou *perspective taking* en anglais) a également été décrite dans certains modèles de dénomination orale (Levelt, Roelofs et Meyer, 1999; Indefrey et Levelt, 2000).

Au niveau cérébral, le **cortex préfrontal dorsolatéral gauche** (aires de Brodmann 46/9) est activé lors de la DO (Grossman *et al.*, 2004; Fertoni, Rosini, Cotelli, Rossini et Miniussi, 2010; Herbet *et al.*, 2018). Le cortex dorsolatéral préfrontal gauche est notamment impliqué dans les aspects domaine-général de la cognition, tels que la prise de décision, la mémoire de travail, l'attention, ou encore le contrôle cognitif (e.g., MacDonald, Cohen, Stenger et Carter, 2000; Pochon *et al.*, 2001; Koechlin, Ody et Kouneiher, 2003). De manière intéressante, Klaus et Schutter (2018) observent une diminution des TR<sub>DO</sub> après stimulation cathodale (ou inhibitrice) du cortex dorsolatéral préfrontal gauche. Cet effet s'interpréterait par le fait que l'inhibition des processus contrôlés qui sont sous-tendus par le cortex dorsolatéral préfrontal serait bénéfique lors d'une tâche de DO nécessitant peu de ressources cognitives.

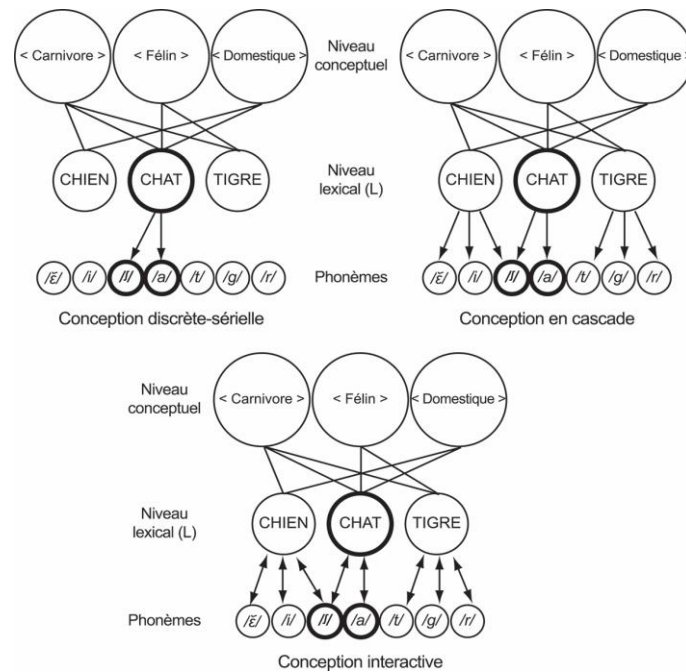
## **2.3. Dynamique spatio-temporelle des processus cognitifs de dénomination orale d'objets**

### **2.3.1. Modèles sériels versus parallèles**

La distinction entre les représentations sémantiques et phonologiques est largement acceptée dans la communauté scientifique. Cependant, certains auteurs suggèrent une organisation sérielle et discrète (Figure 13, en haut à gauche ; Garrett, 1988; Levelt et al., 1991, 1999), d'autres une organisation en cascade (Figure 13, en haut à droite ; Humphreys, Riddoch et Quinlan, 1988) et/ou interactive (Figure 13, en bas ; Stemberger, 1985; Dell, 1986). Dans le but de déterminer l'organisation qui correspond au mieux aux résultats observés dans la littérature, Rapp et Goldrick (2000) ont simulé plusieurs modèles de production lexicale, chaque modèle prédisant des relations différentes entre les niveaux de traitements. Le modèle le plus probable était celui modélisant une propagation de l'activation des niveaux inférieurs vers les niveaux supérieurs, avec une rétro-activation du niveau phonologique vers le niveau sémantique, en accord avec une organisation interactive des processus sémantiques et phonologiques (Dell, 1986).

---

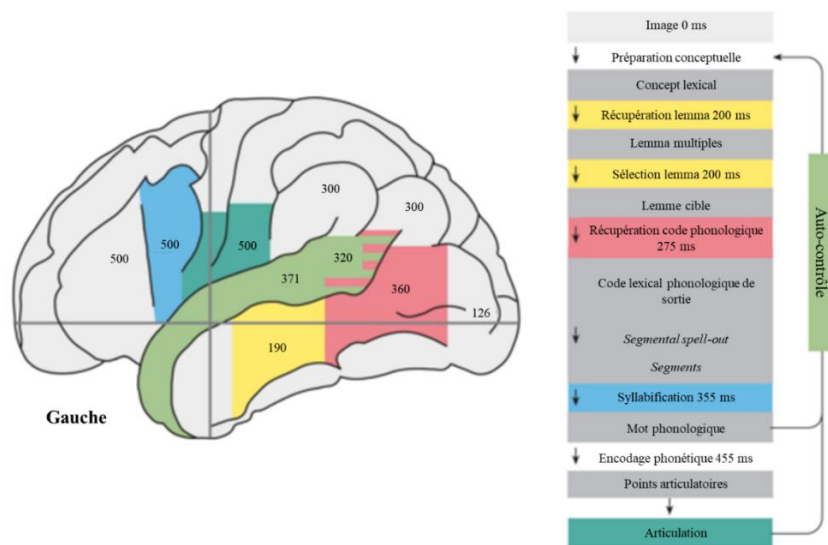
<sup>14</sup> Une même image peut être nommée à différents degrés de spécification : un chat peut être catégorisé comme un animal, un félin, un chat, voire même en fonction de la race. La prise en compte du point de vue d'autrui permet de s'adapter au niveau de spécification attendu par l'expérimentateur afin de produire le mot attendu.



**Figure 13.** Illustrations représentant les trois principales organisations des processus lexico-sémantiques et phonologiques décrites dans la littérature. Extrait de Roux et Bonin (2011).

Cependant, bien qu’une organisation strictement sérielle soit aujourd’hui remise en cause par de nombreux auteurs (e.g., Laine et Martin, 1996; Morsella et Miozzo, 2002; Jaeger, Furth et Hilliard, 2012), le modèle initialement décrit par Levelt *et al.* (1999 ; *word-form encoding by activation and verification* ou WEAVER++) est encore d’actualité et régulièrement mis à jour (Roelofs et Piai, 2015; Roelofs, 2018). D’après le modèle WEAVER++, la reconnaissance visuelle d’un objet induit l’activation du nœud (ou représentation) conceptuel cible ainsi que des nœuds sémantiquement proches. Chaque nœud ainsi activé au niveau conceptuel propage de l’activation vers le niveau lexical, entraînant l’activation des représentations lexico-sémantiques associées. Cependant, *seule* la représentation lexicale dont le niveau d’activation est supérieur aux autres est sélectionnée (mécanisme de compétition lexicale) et transmet de l’activation vers le niveau phonologique (Levelt *et al.*, 1999). Par exemple, Schriefers, Meyer et Levelt (1990) observent un effet d’interférence sémantique uniquement lorsque l’amorce sémantique est présentée avant la cible et un effet de facilitation phonologique uniquement lorsque l’amorce phonologique est présentée après la cible. Au niveau cérébral, plusieurs auteurs observent des résultats en faveur d’une précedence sémantique sur les processus phonologiques lors de la DO (Van Turennout, Hagoort et Brown, 1997; Schmitt, Munte et Kutas, 2000; Rodriguez-Fornells, Schmitt, Kutas et Münte, 2002). Par exemple, Schmitt *et al.* (2000) observent l’apparition d’une onde N200 (associée aux processus d’inhibition) environ 83 ms après la présentation de l’image cible lors d’une tâche de décision sémantique, tandis qu’une tâche de décision phonologique sur les mêmes stimuli induit une onde N200 environ 108 ms après la présentation de l’image. Indefrey (2011; voir également Indefrey et Levelt, 2004) propose un modèle spatio-temporel décrivant une organisation sérielle de la DO (voir Figure 14).



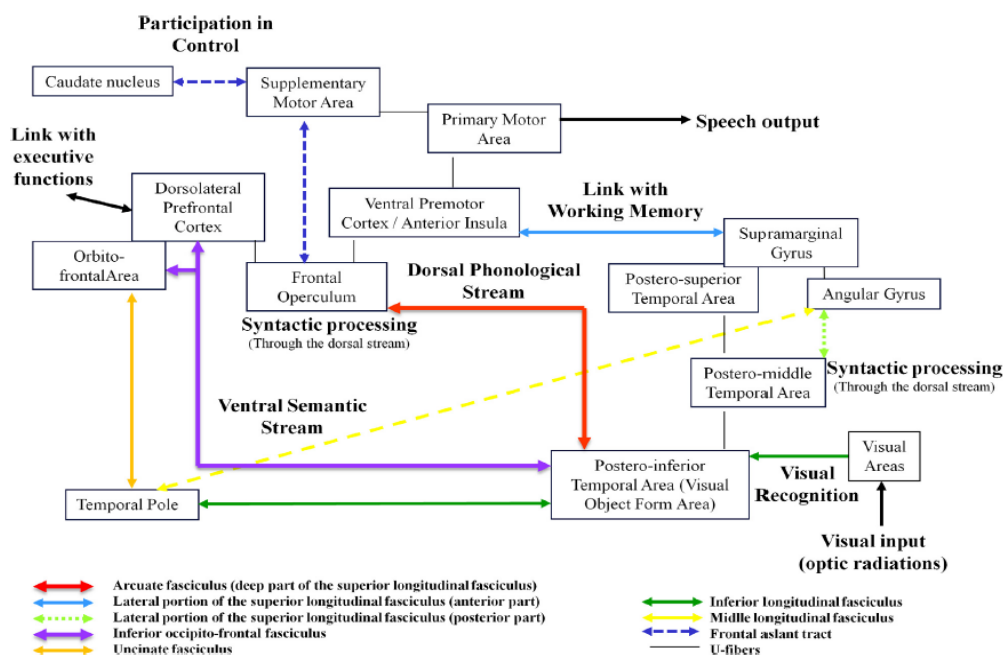


**Figure 14.** Organisation spatio-temporelle des processus de dénomination orale d'objets d'après une perspective sérielle. Adaptée de Indefrey (2011).

A l'inverse, d'après une organisation interactive des processus de production lexicale, les différents niveaux de traitement interagissent entre eux par des connexions bilatérales excitatrices (Dell, 1986; Dell et O'Seaghdha, 1992). Ainsi, les représentations lexico-sémantiques distractrices (i.e., sémantiquement proches de la cible) propagent également de l'activation vers les représentations phonologiques associées. Les représentations phonologiques envoient en retour de l'activation vers les représentations lexico-sémantiques (rétroaction). Par exemple, Peterson et Savoy (1998) observent que la présentation de mots phonologiquement reliés à la cible par rapport au nom non-dominant (e.g., présentation du mot « soda » si la cible est canapé et le nom non-dominant est sofa) a un effet de facilitation sur les TR<sub>DO</sub>. D'après les modèles sériels, seul le nœud sélectionné au niveau lexico-sémantique envoie de l'activation vers le niveau phonologique, ne permettant pas de rendre compte du résultat précédent. Au niveau cérébral, plusieurs auteurs observent une organisation interactive des processus sémantiques et phonologiques (e.g., Miozzo, Pulvermüller et Hauk, 2015; Riès *et al.*, 2017; Strijkers, Costa et Pulvermüller, 2017). Par exemple, en utilisant la magnétoencéphalographie au cours d'une tâche de DO, Miozzo *et al.* (2015) observent que la manipulation phonologique - longueur du mot et nombre de voisins phonologiques - module le signal cérébral du gyrus temporal moyen postérieur environ 141 ms après la présentation de l'image. La manipulation sémantique - nombre de traits partagés entre les concepts et nombre total de traits d'un concept - module le signal cérébral du gyrus temporal inférieur postérieur environ 150 ms après présentation de l'image, soit dans un intervalle de temps similaire à la manipulation phonologique. Ainsi, les traitements phonologiques et sémantiques seraient médiés par un même réseau cérébral subdivisé en deux sous-réseaux, sémantique et phonologique respectivement. Les processus sémantiques et phonologiques faisant partis du même réseau cérébral, le transfert de l'activation entre les deux sous-réseaux serait quasi-instantané (Pulvermüller, 2007). Autrement dit, l'activation d'un élément du réseau entraîne l'activation de tous les autres éléments du réseau, qu'ils soient sémantiques ou phonologiques (Pulvermüller, 1996; Pulvermüller et Fadiga, 2010). Duffau, Moritz-Gasser et Mandonnet,



(2014) proposent un modèle hodotopique de la DO (voir Figure 15) en faveur d'une organisation interactive des processus sémantiques et phonologiques. Ce modèle tient compte des contraintes anatomiques et fonctionnelles cérébrales et est basé sur la stimulation électrique directe de patients éveillés en phase préopératoire, permettant d'effectuer une cartographie des régions impliquées dans le langage. Par exemple, l'utilisation de cette technique a permis de mettre en évidence une double dissociation entre les performances de production lexicale lors d'une tâche de DO et les performances de compréhension du langage lors d'une tâche d'associations sémantiques (voir Duffau *et al.*, 2014). Duffau *et al.* (2014) proposent l'existence de deux voies sémantiques : une voie sémantique directe caractérisée par le faisceau fronto-occipital inférieur et une voie sémantique indirecte caractérisée par le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau unciné.



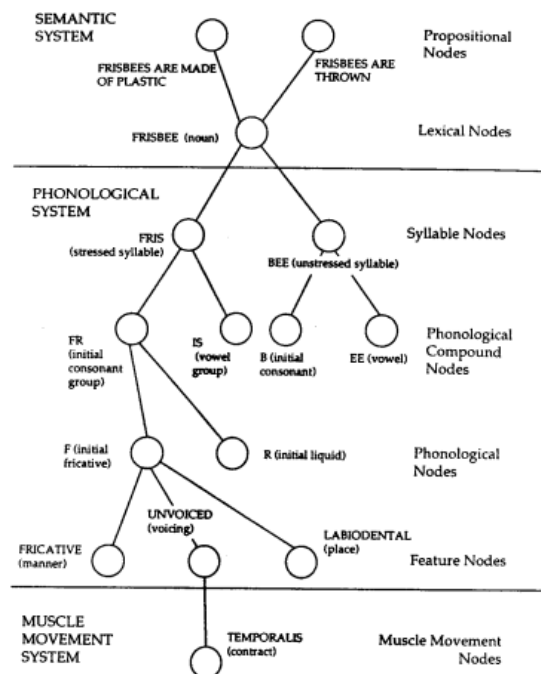
**Figure 15.** Modèle hodotopique de la dénomination orale d'objets. Extrait de Duffau *et al.* (2014).

### 2.3.2. Node Structure Theory

La théorie de la structure en nœuds (*node structure theory*, NST, (MacKay, 1987; M. Shafto et MacKay, 2000) propose un compromis intéressant entre une organisation sérielle et une organisation interactive des processus sémantiques et phonologiques. En outre, la NST donne un cadre théorique explicatif de l'augmentation de la fréquence d'apparition du manque du mot, ainsi que de l'asymétrie entre les performances comportementales de DO et de dénomination orale de personnes célèbres lors du vieillissement sain (voir Chapitre 3) (Burke, Mackay et Wade, 1991; James, 2004).

L'élément de base de la NST est le *nœud*, construit théorique dont les caractéristiques structurales et dynamiques sont communes entre tous les nœuds au sein d'un même niveau de traitement. La NST décrit une organisation des processus sémantiques et phonologiques en

deux niveaux : un niveau conceptuel comprenant les informations sémantiques et lexico-sémantiques et un niveau phonologique (voir Figure 16). Le niveau conceptuel est composé de nœuds propositionnels (ou représentations sémantiques) et de nœuds lexicaux (ou représentations lexico-sémantiques). Le niveau phonologique est composé de nœuds syllabiques, phonologiques et de nœuds traits. Enfin, un troisième niveau est également décrit, le niveau articulatoire (dont nous ne parlerons pas ici).



**Figure 16.** Organisation des processus sémantiques et phonologiques telle que décrite dans la NST. Extrait de Burke *et al.* (1991).

Un nœud est défini par cinq propriétés : amorçage, activation, saturation, auto-inhibition et force de connexion. Les niveaux de traitements interagissent entre eux par des connexions bilatérales. Cependant, à l'inverse des modèles classiques qui proposent une organisation interactive des processus sémantiques et phonologiques, le mécanisme de sélection décrit par la NST est sériel. Par ailleurs, lorsqu'un nœud est activé, il transmet de l'amorçage vers les nœuds auxquels il est connecté. Ainsi, à la différence des modèles précédents, l'activation d'un nœud ne présuppose pas que les nœuds associés soient activés ; il faut pour cela que le niveau d'amorçage soit suffisant, c'est-à-dire qu'il atteigne le seuil d'activation. De ce fait, l'activation d'un nœud est dite en « tout-ou-rien ». De manière intéressante, la quantité d'amorçage diminue avec la distance entre deux nœuds : un nœud activé transmet de l'amorçage vers les nœuds auxquels il est directement relié, puis les nœuds ainsi amorcés transmettent de l'amorçage vers les nœuds auxquels ils sont connectés mais de manière moins importante, etc. L'amorçage est dit sommatif. Enfin, la force de connexion entre deux nœuds (et ainsi, la quantité d'amorçage nécessaire pour l'activation d'un nœud) dépend de la *fréquence d'usage* et de la *récence d'usage*. Plus la force de connexion entre deux nœuds est importante et plus la transmission de l'amorçage est rapide.

## Résumé.

La tâche de DO est adaptée à l'étude des processus cognitifs de sélection et de récupération de l'information lexicale. La mise en commun des mesures comportementales (%BR<sub>DO</sub> et TR<sub>DO</sub>) et cérébrales a permis de distinguer des processus de nature sémantique : accès aux représentations sémantiques, sélection et récupération de l'information lexico-sémantique ; et des processus de nature phonologique : récupération de l'information lexico-phonologique, encodage phonologique du mot sélectionné. L'étude de la représentation cérébrale des processus cognitifs de DO met en évidence un large réseau fronto-temporo-pariétal, principalement latéralisé au sein de l'hémisphère gauche.

Au niveau cognitif : La DO implique l'accès aux représentations sémantiques, la sélection et la récupération de l'information lexico-sémantique, l'encodage phonologique, ainsi que la planification motrice et l'articulation du mot sélectionné.

Au niveau cérébral : L'accès aux représentations sémantiques est médié par le recrutement du gyrus fusiforme, de l'hippocampe, ainsi que du lobe temporal antérieur et du gyrus angulaire, principalement de l'hémisphère cérébral gauche. La sélection et récupération de l'information lexico-sémantique est médiée par l'activité cérébrale du GFI gauche, de l'hippocampe gauche, ainsi que du gyrus temporal moyen (postérieur) gauche. Enfin, l'encodage phonologique implique le GTS gauche et le gyrus supramarginal. *Notons ici qu'il ne s'agit pas d'une liste exhaustive, mais des principales régions cérébrales impliquées lors d'une tâche de DO. En effet, en fonction du protocole expérimental de DO et de la tâche contrôle utilisée (IRM fonctionnelle), les cartes fonctionnelles d'activations peuvent être différentes.*

La tâche de DO implique également des processus annexes au langage, tels que *l'attention* ou encore la *mémoire de travail*. Ces processus engagent principalement les régions préfrontales qui sont impliquées dans le fonctionnement exécutif.

La dynamique spatio-temporelle des processus sémantiques et phonologiques est matière à débats. Certains auteurs proposent une organisation sérielle (sémantique → phonologique) et discrète (une unité est sélectionnée à chaque étape de traitement), tandis que d'autres suggèrent une organisation interactive (sémantique ↔ phonologique) et en cascade (plusieurs unités peuvent être sélectionnées à chaque étape de traitement). A l'interface entre ces deux conceptions, la NST considère un mécanisme d'activation qui serait sériel et un mécanisme de transmission de l'amorçage qui serait parallèle.

# Chapitre 3. Dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain

---

**Préambule.** Les personnes âgées manifestent une augmentation de la fréquence d'apparition du manque du mot par rapport aux jeunes adultes (Mortensen, Meyer et Humphreys, 2006). Cependant, les noms communs sont moins sensibles au manque du mot que les noms propres (Evrard, 2002), suggérant l'existence de stratégies de compensation. L'objectif de ce chapitre est de présenter l'effet de l'âge sur les processus cognitifs de DO. Dans un deuxième temps, nous présentons les principales hypothèses expliquant à la fois le déclin, mais également le maintien des performances de dénomination orale lors du vieillissement sain.

## 3.1. Processus cognitifs de dénomination orale d'objets et vieillissement

Lors d'une tâche de DO, les personnes âgées sont significativement plus lentes que les jeunes adultes (Thomas, Fozard et Waugh, 1977; Morrison, Hirsh et Duggan, 2003; Mortensen *et al.*, 2006; Verhaegen et Poncelet, 2013; Boudiaf *et al.*, 2018). De nombreux auteurs observent également une diminution du %BR<sub>DO</sub> chez les personnes âgées (Borod, Goodglass et Kaplan, 1980; N. L. Bowles, Obler et Albert, 1987; Feyereisen, 1997; Barresi, Nicholas, Tabor Connor, Obler et Albert, 2000; Burke et Shafto, 2004; Connor, Spiro, Obler et Albert, 2004), bien que non systématique (Kavé et Yafé, 2014; Boudiaf *et al.*, 2018 ; voir Goulet, Ska et Kahn, 1994 pour une revue). Par exemple, le matériel utilisé (e.g., noms propres vs. noms communs ; Evrard, 2002; James, 2004), le niveau d'éducation (Ardila, Ostrosky-Solis, Rosselli et Gómez, 2000; Connor *et al.*, 2004), ou la tranche d'âge étudiée (Goulet *et al.*, 1994) modulent l'effet de l'âge sur les performances de dénomination orale. Notamment, les performances de dénomination orale de noms propres sont plus sensibles à l'âge que les performances de DO (Burke *et al.*, 1991; Evrard, 2002; Marful, Paolieri et Bajo, 2014). Par ailleurs, Feyereisen (1997) observe que la diminution du %BR<sub>DO</sub> est plus importante à partir de 70 ans (voir également Barresi *et al.*, 2000; Verhaegen et Poncelet, 2013 pour des résultats similaires).

### 3.1.1. Accès aux représentations sémantiques

L'organisation interne des connaissances en mémoire sémantique semble préservée lors du vieillissement sain (N. L. Bowles, Williams et Poon, 1983; Light et Anderson, 1983; Burke et Peters, 1986). Cependant, de nombreux auteurs observent une modulation du réseau cérébral d'accès aux représentations sémantiques par l'âge (Stebbins *et al.*, 2002; Peelle, Chandrasekaran, Powers, Smith et Grossman, 2013; Lacombe, Jolicoeur, Grimault, Pineault et Joubert, 2015). Par exemple, Lacombe *et al.* (2015) observent une augmentation de l'activation des régions temporo-pariétales bilatérales (lobe temporal antérieur gauche, gyrus temporal inférieur gauche, gyrus fusiforme droit, gyrus temporal moyen gauche et droit) lors d'une tâche

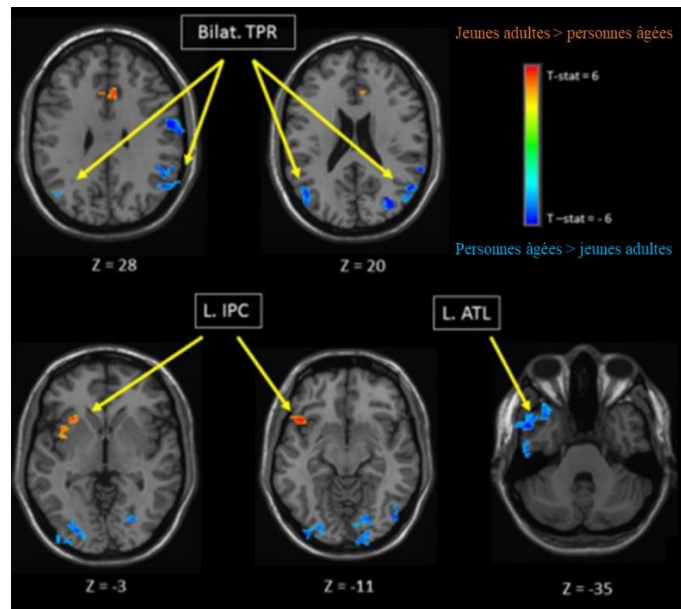
de jugement sémantique chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes, ainsi qu'une diminution de l'activation du GFI gauche, du gyrus frontal supérieur, de l'insula gauche et du gyrus cingulaire antérieur droit (voir Figure 17). D'après ces auteurs, le recrutement supplémentaire des régions temporo-pariétales bilatérales reflèterait une stratégie de compensation via l'accès aux connaissances sémantiques préservées (Lacombe *et al.*, 2015). Cette stratégie serait sous-tendue par un processus automatique.

Plus spécifiquement, les personnes âgées obtiennent de meilleurs scores<sup>15</sup> aux tests évaluant le vocabulaire que les jeunes adultes (Salthouse, 1993; Kemper et Sumner, 2001; Verhaeghen, 2003; Burke et Shafto, 2008; R. P. Bowles et Salthouse, 2008). Par ailleurs, Laver et Burke (1993; voir aussi Myerson *et al.*, 1992) observent que l'effet d'amorçage sémantique (facilitation et interférence sémantique) est plus important chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. L'une des explications est que les personnes âgées, grâce à la lecture par exemple, ont plus d'expérience avec les différents concepts sémantiques. Cette expérience permettrait (a) un transfert plus rapide et efficace de l'activation (et/ou de l'amorçage) entre les concepts sémantiquement associés (suivant la loi de Hebb) ainsi (b) que des associations plus nombreuses et variées entre les concepts. L'effet de facilitation sémantique chez les personnes âgées ne s'observe pas lorsque le temps entre l'amorce sémantique et la cible est court (Howard, Shaw et Heisey, 1986), suggérant néanmoins un ralentissement d'accès à la mémoire sémantique (voir également Kutas et Iragui, 1998). Cependant, les TR étant plus longs chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes, l'intervalle de temps pendant lequel l'amorce transmet de l'activation vers les concepts associés est également plus important, ce qui pourrait expliquer l'effet de l'âge sur l'effet d'amorçage sémantique (Giffard, Desgranges, Kerrouche, Piolino et Eustache, 2003).

Au niveau cérébral, plus la tâche sémantique nécessite des ressources exécutives et plus les régions frontales sont activées (Pelle *et al.*, 2013; Baciú *et al.*, 2016). Par exemple, Baciú *et al.* (2016) observent lors d'une tâche d'appariement sémantique une augmentation des activations cérébrales du gyrus frontal supérieur médial gauche, du GFI gauche ainsi que du gyrus frontal moyen droit chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes, ainsi que de l'hippocampe gauche et du GTS droit (voir Figure 18). La tâche d'appariement sémantique nécessitant le recrutement des fonctions exécutives, les personnes âgées augmenteraient alors les ressources cérébrales allouées aux régions frontales afin de compenser un déficit exécutif. Il existerait ainsi une dissociation entre l'effet de l'âge sur les processus contrôlés versus processus automatiques (Gold *et al.*, 2006; Gold, Andersen, Jicha et Smith, 2009). Notamment, Grieder *et al.* (2012) observent que la récupération automatique de l'information sémantique reste stable au cours du vieillissement.

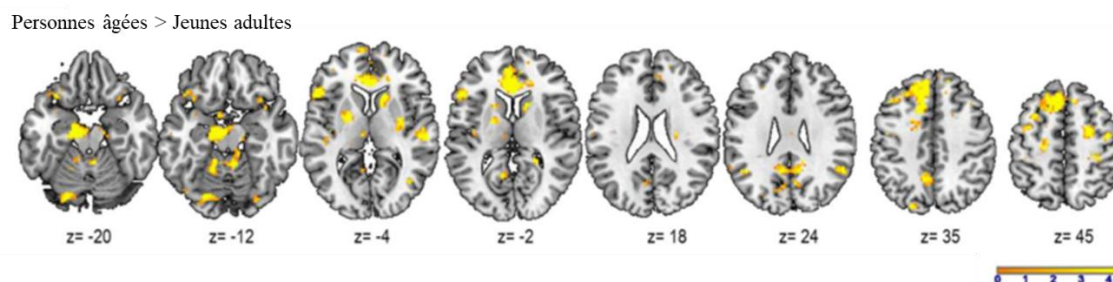
---

<sup>15</sup> Il est nécessaire d'être prudent dans l'interprétation ; la plupart des tests de vocabulaire peuvent ne pas être adaptés à l'évaluation des connaissances sémantiques chez les jeunes adultes (effet de cohorte). Par ailleurs, de nombreuses études présentent un biais de recrutement, seules les personnes âgées motivées sont évaluées, et, le plus souvent, avec un niveau d'éducation élevé.



**Figure 17.** Cartes d'activations cérébrales lors d'une tâche de jugement sémantique en fonction de l'âge. Adaptée de Lacombe *et al.* (2015). Abréviations : Bilat TPR. = régions temporo-pariétales bilatérales ; L. IPC = cortex préfrontal inférieur gauche ; L. ATL = lobe temporal antérieur gauche.

Lors d'une tâche de jugement sémantique en champ visuel divisé, Kavé, Gavrieli et Mashal (2014) observent une latéralisation hémisphérique gauche plus importante chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes. D'après ces auteurs (Kavé *et al.*, 2014), ce serait l'augmentation du vocabulaire chez les personnes âgées qui induirait une augmentation de la représentation hémisphérique gauche du traitement sémantique. De manière intéressante, dans une étude réalisée préalablement à ce travail de thèse (Hoyau, Cousin, Jaillard et Baciou, 2016 ; Annexe B), nous observons que l'hémisphère gauche dirige le traitement de l'information sémantique chez les personnes âgées. Dans cette étude, les participants devaient indiquer si des images (condition image) ou des mots (condition mot) appartenaient à la catégorie sémantique des objets vivants ou non-vivants. En utilisant une présentation en champ visuel divisé, nous avons ainsi manipulé l'hémisphère qui recevait l'information en premier. Une présentation dans l'hémichamp visuel droit implique que l'information est traitée *en premier* dans l'hémisphère cérébral gauche tandis qu'une présentation dans l'hémichamp visuel gauche implique un traitement de l'information dans l'hémisphère droit (voir Bourne, 2006 pour des détails méthodologiques). En comparant les performances obtenues lors de la présentation bilatérale - les deux hémisphères perçoivent l'information au même moment - et lors des présentations unilatérales - hémichamp visuel droit et hémichamp visuel gauche - nous observons que l'effet principal de la condition (i.e., les TR sont plus courts pour les images que pour les mots) chez les personnes âgées est comparable lors de la présentation bilatérale et lors de la présentation unilatérale dans l'hémichamp visuel droit. Ce résultat indique une dominance hémisphérique gauche du traitement de l'information sémantique. A l'inverse, chez les jeunes adultes, nous observons un traitement de l'information sémantique plus bilatéral.



**Figure 18.** Effet de l'âge sur les activations cérébrales lors d'une tâche d'appariement sémantique. Adaptée de Baciú *et al.* (2016).

Toutefois, cela ne signifie pas que les personnes âgées ne recrutent pas l'hémisphère droit lors du traitement de l'information sémantique. Par exemple, Hoffman et Morcom (2018) observent que l'hémisphère droit est plus activé chez les personnes âgées que les jeunes adultes lors du traitement de l'information sémantique. Spécifiquement, la réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique (profil HAROLD) lors du traitement de l'information sémantique serait associée au recrutement des fonctions exécutives chez les personnes âgées (Helder, Zuverza-Chavarría et Whitman, 2016). Ainsi, l'activation de l'hémisphère droit refléterait le recrutement de fonctions annexes au langage et ne serait pas spécifique au traitement de l'information sémantique *per se* (Vigneau *et al.*, 2011; Hoyau *et al.*, 2016).

### 3.1.2. Sélection et récupération lexico-sémantique

La sélection de l'information lexico-sémantique est altérée au cours du vieillissement sain. Par exemple, LaGrone et Spieler (2006) observent que les personnes âgées sont plus sensibles à l'effet de l'agrément du nom lors d'une tâche de DO que les jeunes adultes. Par ailleurs, Britt, Ferrara et Mirman (2016) observent que l'effet de l'âge sur les  $TR_{DO}$  est plus important dans la condition où l'image possède différents noms (i.e., faible agrément du nom) sémantiquement proches (e.g., pièce, monnaie ; condition *near semantic neighbors* impliquant un processus de sélection au niveau lexico-sémantique) par rapport à la condition où l'image possède différents noms (i.e., faible agrément du nom) mais dont la signification est différente (e.g., crocodile, alligator ; condition *alternate names* impliquant un processus de sélection sémantique). Ainsi, les résultats de Britt *et al.* (2016) indiquent que l'effet de l'âge est plus important sur les processus de sélection de l'information lexico-sémantique plutôt que sémantique uniquement.

Au niveau cérébral, la sélection de l'information lexico-sémantique dépend de l'activation du GFI gauche et du gyrus temporal moyen gauche. Lors d'une tâche de DO, Meier, Kapse et Kiran (2016) observent que le GFI gauche dirige l'activation cérébrale chez les personnes âgées. En outre, Fertoni, Brambilla, Cotelli et Miniussi (2014) observent que la stimulation du GFI gauche améliore les performances de DO chez les personnes âgées, dans le sens d'une diminution des  $TR_{DO}$ . L'activité cérébrale du GFI gauche semble donc médiatiser le mécanisme de récupération et de sélection de l'information lexico-sémantique chez les personnes âgées. Par ailleurs, Rizio, Moyer et Diaz (2017) observent, lors d'une tâche d'interférence image-mot, une augmentation de l'activation du gyrus frontal moyen gauche et du précunéus (au niveau bilatéral) chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes lorsque l'amorce est



sémantiquement reliée à la cible. Ces régions sont impliquées dans le contrôle de l'information sémantique, indiquant le recours au fonctionnement exécutif afin de maintenir des performances adaptées lors du vieillissement, notamment lorsque la demande attentionnelle de la tâche est élevée.

Cependant, Britt *et al.* (2016) n'observent pas de différence entre les performances de DO dans la condition *near semantic neighbors* et dans la condition *alternate names* chez des patients présentant une lésion du GFI gauche à la suite d'un accident vasculo-cérébral. Notamment, certains auteurs (Riès, Karzmark, Navarrete, Knight et Dronkers, 2015; Britt *et al.*, 2016) suggèrent que le GFI gauche serait impliqué à un niveau de présélection de l'information lexicale qui n'est pas nécessaire lors d'une tâche de DO. Néanmoins, il n'est pas à exclure que les participants de l'étude de Britt *et al.* (2016) recrutent un réseau différent par rapport aux personnes âgées saines. Par exemple, Meier *et al.* (2016) observent que le gyrus frontal moyen gauche contrôle la connectivité effective du réseau de DO chez des patients aphasiques à la suite d'une lésion cérébrale gauche (contre le GFI gauche chez les personnes âgées saines). Ainsi, bien que non indispensable lorsque la demande attentionnelle de la tâche est faible (Etard *et al.*, 2000), le GFI gauche, à travers un profil de connectivité plus efficient, pourrait permettre une récupération et sélection lexico-sémantique efficace (Meier *et al.*, 2016).

### **3.1.3. Encodage phonologique**

Enfin, les processus cognitifs d'encodage de l'information lexico-phonologique seraient altérés au cours du vieillissement. Par exemple, le manque du mot est plus important pour les mots de basse fréquence que pour les mots de haute fréquence lexicale (Burke *et al.*, 1991; Gordon et Kurczek, 2014). L'effet de la fréquence lexicale s'opérant au niveau des représentations phonologiques, l'augmentation de la fréquence d'apparition du manque du mot au cours du vieillissement s'expliquerait alors par un déficit de nature phonologique. Par ailleurs, le recours à des indices phonologiques (e.g., « commence par /v/ » pour aider le participant à prononcer le mot « volcan ») diminue la fréquence d'occurrence du manque du mot (James et Burke, 2000).

## **3.2. Mécanismes cognitifs liés à l'âge**

Plusieurs hypothèses ont été proposées afin de rendre compte du schéma complexe de préservation versus déclin des performances comportementales de DO au cours du vieillissement sain. Nous présentons ici les trois principales hypothèses : sémantique, exécutive, et ralentissement de la vitesse de traitement.

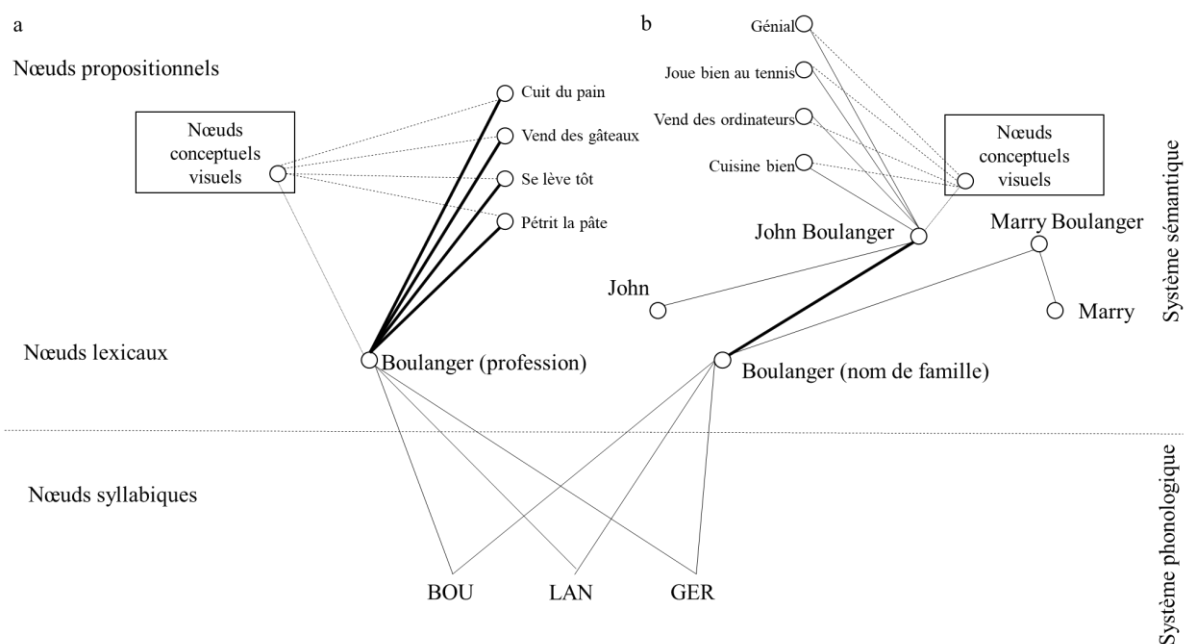
### **3.2.1. Hypothèse sémantique**

D'après la NST, le poids de connexion entre les nœuds diminue lors du vieillissement. Cette diminution conduit à un déficit de transmission de l'amorçage (MacKay et Burke, 1990; Burke *et al.*, 1991). Le déficit de transmission de l'amorçage implique que les nœuds qui ne possèdent qu'une seule connexion (e.g., entre le niveau lexical et le niveau phonologique) sont plus



sensibles aux effets du vieillissement que les nœuds qui possèdent plusieurs connexions (e.g., entre le niveau sémantique et le niveau lexical). Plus spécifiquement, l'augmentation de la fréquence d'apparition du manque du mot lors du vieillissement sain s'expliquerait par un déficit de transmission de l'activation des nœuds lexicaux vers les nœuds phonologiques (MacKay et Burke, 1990; Burke *et al.*, 1991; Barresi *et al.*, 2000; Burke et Shafto, 2004; Mortensen *et al.*, 2006).

Néanmoins, le poids de connexion entre les nœuds dépend de la fréquence d'usage - plus un concept est fréquemment utilisé et plus le poids de connexion est élevé - et de la récence d'usage - le poids de connexion est plus important entre deux nœuds lorsque le concept correspondant a été rencontré récemment. Les connaissances sémantiques étant préservées lors du vieillissement sain (Salthouse, 1993; Verhaeghen, 2003), les connexions entre les représentations sémantiques seraient plus riches et variées chez les personnes âgées comparativement aux jeunes adultes. Ainsi, le déficit de transmission de l'amorçage serait, au moins en partie, occulté par la fréquence d'usage des concepts chez les personnes âgées.



**Figure 19.** Représentation schématique de la récupération de l'information lexicale du mot BOULANGER en fonction de la nature grammaticale, nom commun (a) et nom propre (b). Adaptée de Burke et al. (1991). En gras les connexions reliant les nœuds propositionnels aux nœuds lexicaux.

Par exemple, la récupération du nom de famille BOULANGER (voir Figure 19b) suppose une transmission de l'amorçage des représentations sémantiques associées (e.g., vend des ordinateurs, bon joueur de tennis) au nœud lexical <John Boulanger>, qui est ensuite décomposé en deux nœuds, <John> (nœud 1) et <Boulangier> (nœud 2). Le nœud <Boulangier> est donc amorcé uniquement par le lien entre <John Boulanger> et <Boulangier>. A l'inverse, le nœud lexical correspondant au métier *boulangier* est amorcé par plusieurs connexions (e.g., vend des gâteaux, se lève tôt) (Figure 19a). D'après la NST, un déficit de transmission de l'amorçage impacte plus la récupération du nœud lexical <Boulangier> (nom de famille) que

<Boulangier> (profession), ce dernier possédant plusieurs connexions par lesquelles l'amorçage peut être transmis. La force de connexion entre les nœuds reliant les représentations sémantiques au nœud lexical <Boulangier> (profession) peut être maintenue plus longtemps, en raison d'une fréquence d'usage plus élevée.

Ainsi, d'après la NST, les performances de DO seraient plus longtemps préservées lors du vieillissement sain en raison (a) de la multiplicité des connexions entre les nœuds sémantiques (ou propositionnels) et les nœuds lexicaux et (b) de la fréquence d'usage des concepts sémantiques. Spécifiquement, les scores aux tests de vocabulaire prédisent les scores de récupération de l'information lexicale lors du vieillissement (Bialystok, Craik et Luk, 2008; Kavé et Yafé, 2014). Ainsi, les personnes âgées utiliseraient leurs connaissances sémantiques comme stratégie de récupération de l'information lexicale (Laver et Burke, 1993; Federmeier, McLennan, Ochoa et Kutas, 2002; Salthouse, 2003; Hedden, Lautenschlager et Park, 2005; Kavé, Knafo et Gilboa, 2010; Sauzéon *et al.*, 2011; M. A. Shafto, James, Abrams et Tyler, 2017).

### 3.2.2. Hypothèse exécutive

Outre un déficit de transmission de l'amorçage, le déclin des performances de DO lors du vieillissement sain a également été associé à un déficit de nature exécutive, notamment des processus d'inhibition (Hasher et Zacks, 1988). La théorie du déficit d'inhibition prédit une propagation plus large et plus diffuse de l'activation des représentations distractrices vers les représentations cibles. Cependant, les processus d'inhibition automatique n'étant pas (ou peu) altérés lors du vieillissement sain (Kramer *et al.*, 1994), la théorie du déficit d'inhibition ne prédit pas d'effet de l'âge sur la facilitation sémantique, contrairement aux résultats observés (Laver et Burke, 1993). Par ailleurs, l'effet de facilitation phonologique ne peut pas s'expliquer dans le cadre de la théorie du déficit d'inhibition (James et Burke, 2000).

Toutefois, l'effet de l'âge observé sur l'interférence sémantique est en accord avec la théorie du déficit d'inhibition. Par exemple, l'effet de l'agrément du nom est plus important chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes (Britt *et al.*, 2016). Or, plus l'agrément du nom est faible et plus l'inhibition des représentations lexicales non dominantes est importante (Shao, Roelofs, Acheson et Meyer, 2014). Ainsi, un déficit d'inhibition induirait un effet d'interférence plus important, nécessitant plus de ressources cognitives afin d'inhiber correctement les représentations distractrices. Néanmoins, la NST prédit également un effet d'interférence sémantique plus important chez les personnes âgées. Récemment, Paolieri, Marful, Morales et Bajo (2018) proposent que le déficit d'inhibition et le déficit de transmission de l'amorçage rendent compte des performances de dénomination orale chez les personnes âgées. Spécifiquement, lors d'une tâche de dénomination orale en blocs cycliques, Paolieri *et al.* (2018) observent des TR plus longs dans la condition blocs homogènes que dans la condition blocs mixtes (interférence sémantique) à la fois pour les noms communs et les noms propres, en accord avec la théorie du déficit d'inhibition. Cependant, les performances étant plus impactées pour les noms propres que pour les noms communs, un déficit de transmission de l'amorçage permet également d'expliquer les résultats observés. Notons également que la suractivation des régions frontales de l'hémisphère droit observée lors du vieillissement (profil

HAROLD) pourrait refléter un mécanisme de compensation neurale ; les personnes âgées allouant plus de ressources cérébrales à l'hémisphère droit afin d'inhiber les représentations compétitrices (Stamatakis, Shafto, Williams, Tam et Tyler, 2011; Geva *et al.*, 2012).

Ainsi, d'après l'hypothèse exécutive, le maintien des performances de DO lors du vieillissement sain s'expliquerait par l'allocation de ressources cérébrales aux processus exécutifs, permettant de compenser efficacement un déficit d'inhibition. Lorsque la demande attentionnelle de la tâche est faible, les personnes âgées arrivent à conserver des performances comportementales adaptées. Plus la demande attentionnelle augmente et moins les personnes âgées sont capables de recruter suffisamment de ressources pour compenser le déficit d'inhibition. La tâche de DO nécessitant des processus cognitifs relativement peu coûteux (Boudiaf *et al.*, 2018), la mise en place d'une stratégie de compensation exécutive par le sur-recrutement des régions frontales serait alors efficace.

### **3.2.3. Ralentissement général de la vitesse de traitement**

Enfin, d'après Feyereisen, Demaeght et Samson (1998), l'augmentation des TR<sub>DO</sub> lors du vieillissement sain s'expliquerait par le ralentissement général de la vitesse de traitement (Salthouse, 1996). Cependant, Verhaegen et Poncelet (2013) observent un ralentissement des TR<sub>DO</sub> entre des participants âgés (50-59 ans) et des participants jeunes (25-35 ans) uniquement pour une tâche de DO, mais pas pour une tâche de jugement pair/impair. Par ailleurs, la théorie du ralentissement général de la vitesse de traitement ne permet pas d'expliquer pourquoi les performances de DO sont préservées, tandis que les performances de dénomination orale de noms propres sont plus impactées lors du vieillissement sain. Ainsi, le ralentissement des TR<sub>DO</sub> serait, au moins en partie, spécifique aux processus cognitifs impliqués (et donc, à l'opposé du ralentissement *général* de la vitesse de traitement).

Au niveau structural, le ralentissement de la vitesse de traitement s'expliquerait par une perte d'intégrité des fibres de matière blanche (Burgmans *et al.*, 2011; Kerchner *et al.*, 2012). Spécifiquement, le vieillissement s'accompagne d'un mécanisme de démyélinisation ; plus les fibres de myéline sont altérées et plus la vitesse de traitement est ralentie (Chopra *et al.*, 2018). Or, tous les faisceaux de matière blanche ne sont pas altérés de la même manière au cours du vieillissement (voir Yang *et al.*, 2014 pour une étude sur les faisceaux langagiers). Ainsi, le ralentissement de la vitesse de traitement serait plus ou moins important en fonction des réseaux de matière blanche impliqués. Les personnes âgées pourraient alors recruter des réseaux annexes afin de compenser un déficit d'intégrité de la matière blanche (Marstaller, Williams, Rich, Savage et Burianová, 2015). Cependant, Teubner-Rhodes *et al.* (2016) observent une relation entre la structure macroscopique (intégrité des fibres axonales) du faisceau arqué et les performances de récupération lexicale lors du vieillissement, et non de la structure microscopique (myéline), suggérant une dissociation entre la vitesse de traitement et les processus de récupération lexicale. Enfin, le recrutement du cortex préfrontal chez les personnes âgées pourrait refléter un mécanisme de compensation du ralentissement de la vitesse de traitement (Cabeza, 2002).

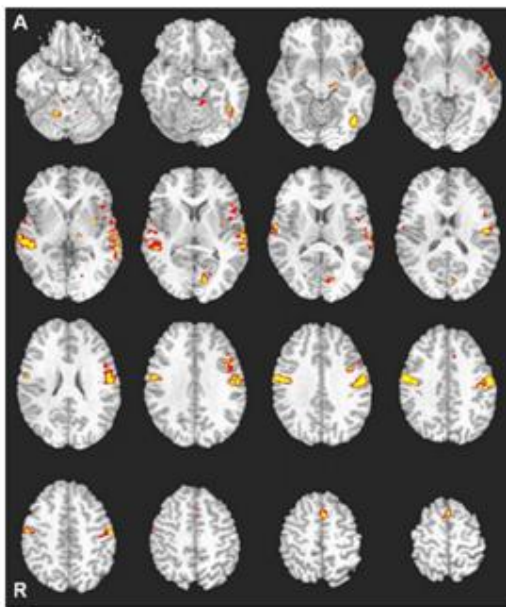
### 3.3. Représentation hémisphérique et dénomination orale d'objets

Le langage étant une fonction cognitive latéralisée, nous pensons que l'étude de l'effet de l'âge sur la représentation hémisphérique des processus cognitifs de DO est importante. Cependant, et à notre connaissance, peu d'auteurs ont étudié cette question (Wierenga *et al.*, 2008; Baciú *et al.*, 2016). Par exemple, Wierenga *et al.* (2008) observent une augmentation des activations cérébrales des régions frontales et préfrontales chez les personnes âgées, notamment au niveau bilatéral (gyrus frontal médial bilatéral, GFI droit, gyrus précentral droit, gyrus postcentral gauche, insula bilatéral) ainsi que du GTS bilatéral (Figure 20, panel A), tandis que Baciú *et al.* (2016) observent une augmentation de l'activation des régions principalement temporo-pariétales chez les personnes âgées (i.e., gyrus temporal inférieur gauche, gyrus fusiforme gauche, gyrus supramarginal droit, hippocampe droit) ainsi que du gyrus frontal supérieur médian gauche et de l'aire motrice supplémentaire droite au niveau frontal (Figure 20, panel B). Les résultats observés par Wierenga *et al.* (2008) vont dans le sens du profil HAROLD, et les résultats observés par Baciú *et al.* (2016) vont dans le sens d'une augmentation des activations postérieures bilatérales, à l'inverse du profil PASA.

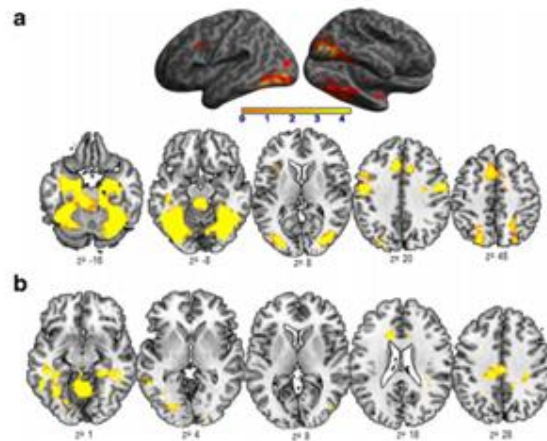
Une explication possible pour comprendre la différence observée entre les deux études est le paradigme expérimental d'IRM fonctionnelle. En effet, Wierenga *et al.* (2008) ont utilisé un *paradigme en événementiel*, tandis que Baciú *et al.* (2016) ont utilisé un *paradigme en blocs*. Un paradigme en événementiel considère chaque item (ici, chaque image à dénommer) comme un événement à part entière et permet de déterminer les régions cérébrales associées au traitement de chaque item de manière spécifique. C'est ce que l'on appelle *l'activité transitoire*. A l'inverse, un paradigme en bloc considère l'ensemble des items comme un seul événement, permettant d'étudier *l'activité soutenue*. L'activité transitoire met en avant les régions impliquées dans le traitement de l'item, dans la prise de décision, mais également dans la sélection de la réponse appropriée ; l'activité soutenue met en avant les régions impliquées dans la difficulté de la tâche ou encore l'état attentionnel du participant (d'après Marklund *et al.*, 2007).

Burgund, Lugar, Miezin et Petersen (2003) observent que certaines régions cérébrales sont plus sensibles à l'activité transitoire et d'autres à l'activité soutenue lors d'une tâche de DO. Spécifiquement, les régions frontales sont différemment sensibles aux activités soutenues et transitoires ; le GFI droit est plus sensible à l'activité soutenue et le GFI gauche est plus sensible à l'activité transitoire (voir également Marklund *et al.*, 2007 pour une dissociation fonctionnelle). D'après Burgund *et al.* (2003), l'activité soutenue du GFI droit reflète l'inhibition de l'activité transitoire de cette région qui est non pertinente pour la tâche (expliquant ainsi pourquoi nous n'observons pas d'activité transitoire du GFI droit), tandis que le GFI gauche, n'étant pas inhibé, ne manifesterait qu'une activation transitoire. Néanmoins, Wierenga *et al.* (2008) observent une augmentation de l'activité transitoire du GFI droit, qui pourrait alors refléter un déficit d'inhibition de cette activité lors de la DO. L'augmentation de l'activité transitoire du GFI droit est positivement corrélée au %BR<sub>DO</sub> chez les personnes âgées, indiquant que le déficit d'inhibition serait bénéfique (Wierenga *et al.*, 2008 ; attention toutefois à la distribution des données - voir Chapitre 4 pour plus de détails).

Panel A



Panel B



**Figure 20.** Régions dont l'activité cérébrale est plus importante chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes lors d'une tâche de DO. Panel A : Extrait de Wierenga *et al.* (2008). Panel B : Extrait de Baciú *et al.* (2016).

Au niveau des activations temporo-pariétales et au vu des résultats présentés précédemment, le vieillissement sain ne s'accompagnerait pas d'un changement dans le traitement sémantique spécifique à chaque item (activité transitoire ; Wierenga *et al.*, 2008). Néanmoins, les personnes âgées recruteraient de manière plus importante les régions temporo-pariétales comme stratégie de récupération de l'information lexicale (activité soutenue ; Baciú *et al.*, 2016). Par exemple, Dennis, Daselaar et Cabeza (2007) observent une augmentation de l'activité transitoire du cortex dorsolatéral préfrontal gauche et du cortex préfrontal antérieur médian chez les personnes âgées et une diminution de l'activité transitoire de l'hippocampe gauche, de l'aire primaire supplémentaire et motrice gauche, du precunéus dorsal gauche, ainsi que des aires visuelles bilatérales associées à un encodage efficace, indiquant que le traitement spécifique de chaque item est médié par des régions différentes entre les jeunes adultes et les personnes âgées. De plus, les personnes âgées manifestent une diminution de l'activité soutenue du cortex préfrontal dorsolatéral et dorsomédial postérieur droit ainsi que du cortex temporal latéral antérieur gauche, en accord avec un déficit attentionnel lors du vieillissement. Par ailleurs, Ansado, Marsolais *et al.* (2013) observent une augmentation de l'activation des aires de Brodmann 40, 28/36 et 21 (temporo-pariétales) chez les personnes âgées lors d'une tâche de fluence verbale, ainsi qu'une diminution des activations des aires de Brodmann 9/46 (frontales) (comparativement aux jeunes adultes). Ces résultats suggèrent que les jeunes adultes utilisent une stratégie frontale/exécutive pour réaliser la tâche de fluence verbale et que les personnes âgées utilisent une stratégie temporo-pariétale/sémantique.

Enfin, notons également que Baciú *et al.* (2016) ont utilisé une tâche contrôle consistant à dénommer la forme d'un objet (rond vs. carré), tandis que Wierenga *et al.* (2008) ont utilisé une tâche de repos<sup>16</sup>. Or, C. J. Price *et al.* (2005) observent que plus la tâche contrôle implique des processus cognitifs de haut-niveau, permettant de contrôler les activations cérébrales inhérentes à la production orale et au traitement visuel de l'information, et plus les activations cérébrales reflètent le traitement de l'information sémantique et la sélection de la réponse appropriée lors d'une tâche de DO (vs. processus cognitifs de bas-niveau). Ainsi, il n'est pas à exclure que des différences d'activation entre les études de Baciú *et al.* (2016) et Wierenga *et al.* (2008) s'expliquent également par la nature de la tâche contrôle.

### Résumé.

Malgré un ralentissement des TR<sub>DO</sub>, le vieillissement sain se caractérise par une préservation du %BR<sub>DO</sub> (du moins, jusqu'aux alentours de 70 ans). Lorsque l'on s'intéresse de manière spécifique aux processus cognitifs de DO, nous observons une préservation des processus d'accès aux représentations sémantiques et une altération des processus de sélection et de récupération de l'information lexico-sémantique (e.g., agrément du nom) ainsi que d'encodage phonologique (e.g., fréquence lexicale). Deux principales théories expliquent le déclin des performances de DO observé lors du vieillissement, (a) un déficit d'inhibition et (b) un déficit de transmission de l'amorçage, en plus du ralentissement de la vitesse de traitement. Malgré leur apparente contradiction, ces théories seraient plutôt complémentaires. Notamment, le déficit de transmission de l'amorçage rendrait compte de l'augmentation de la fréquence d'apparition du manque du mot, tandis que le déficit d'inhibition rendrait compte de l'effet d'interférence sémantique qui est plus important chez les personnes âgées.

Au niveau cérébral, le traitement de l'information sémantique se caractérise par un sur-recrutement des régions principalement postérieures chez les personnes âgées, avec un désengagement des régions frontales, à l'opposé du profil de réorganisation cérébrale PASA. Cependant, plus la demande attentionnelle augmente et plus les personnes âgées recruteront les régions frontales, notamment impliquées dans le fonctionnement exécutif. Les processus de sélection et de récupération de l'information lexico-sémantiques dépendraient de l'activité cérébrale du GFI gauche.

Sur la base de la littérature, nous pouvons dissocier deux mécanismes par lesquels les personnes âgées maintiendraient des performances de DO adaptées lors du vieillissement. D'après *l'hypothèse sémantique*, le maintien (voire l'augmentation) des connaissances sémantiques permettrait aux personnes âgées de mettre en place une stratégie de sélection et de récupération de l'information lexicale basée sur l'accès aux représentations sémantiques. D'après *l'hypothèse exécutive*, le sur-recrutement des régions cérébrales impliquées dans le contrôle exécutif permettrait aux personnes âgées de compenser un déficit exécutif, notamment d'inhibition, et ainsi de maintenir des performances comportementales similaires aux jeunes adultes.

---

<sup>16</sup> Les participants devaient simplement regarder un ensemble de points sans aucune signification.



# Chapitre 4. Notion de réserve lors de la dénomination orale d'objets

---

**Préambule.** Lors du vieillissement sain, certaines personnes âgées obtiennent de meilleures performances comportementales que d'autres, indépendamment de l'âge ou du vieillissement pathologique. La notion de réserve permet de rendre compte de cette variabilité interindividuelle. La réserve s'étudie notamment au niveau anatomique (réserve cérébrale) et fonctionnel (réserve cognitive). Par ailleurs, de nombreux facteurs modulent la réserve, parmi lesquels les activités sociales. Dans ce chapitre, nous présentons les principaux résultats portant sur les différences anatomiques et fonctionnelles observées entre les personnes âgées en fonction des performances de production lexicale ainsi que sur la relation entre la DO et les activités sociales, tenant compte de variables confondantes telles que les activités mentales et le niveau socio-éducatif.

## 4.1. Performances de dénomination orale d'objets et réserve

### 4.1.1. Réserve cérébrale

Obler *et al.* (2010) observent une corrélation négative entre les  $TR_{DO}$  et le volume de matière grise du gyrus frontal moyen gauche et du *planum temporale* gauche chez les personnes âgées. Par ailleurs, les  $TR_{DO}$  sont significativement corrélés aux mesures de fraction d'anisotropie<sup>17</sup> au niveau du gyrus temporal moyen gauche et droit, intégrant le faisceau longitudinal inférieur gauche (42%) et droit (32%), le faisceau inférieur fronto-occipital gauche (5%) et droit (8%), et le faisceau unciné gauche (17%). Spécifiquement, le gyrus frontal moyen gauche est impliqué dans la mémoire de travail et les processus attentionnels (Shaywitz *et al.*, 2001; voir de la Vega, Chang, Banich, Wager et Yarkoni, 2016 pour une méta-analyse) qui sont annexes au langage. À l'inverse, le *planum temporale* représente une région clef du langage et est impliqué dans le traitement de l'information phonologique (structure du GTS) (Indefrey et Levelt, 2004). En termes de connectivité structurale, le faisceau longitudinal inférieur connecte les aires temporales inférieures (impliquées dans l'accès aux représentations sémantiques) au pôle temporal antérieur (impliqué dans l'intégration multimodale des informations sémantiques) (Mandonnet *et al.*, 2007). D'après Duffau *et al.* (2014), le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau unciné (Duffau, Gatignol, Moritz-Gasser et Mandonnet, 2009) constituent la voie sémantique indirecte. Le faisceau inférieur fronto-occipital, d'autre part, est considéré comme la voie sémantique directe et connecte les aires temporales inférieures aux aires préfrontales (Catani, Howard, Pajevic et Jones, 2002). Les résultats de l'étude de Obler *et al.* (2010) indiquent ainsi que les  $TR_{DO}$  lors du vieillissement seraient dépendants à la fois du volume cérébral de régions annexes au langage (gyrus frontal moyen) mais également de régions clés du langage (*planum temporale*), avec une importance des faisceaux impliqués dans l'accès et la récupération de l'information sémantique.

---

<sup>17</sup> Mesures de l'intégrité des fibres de matière blanche.

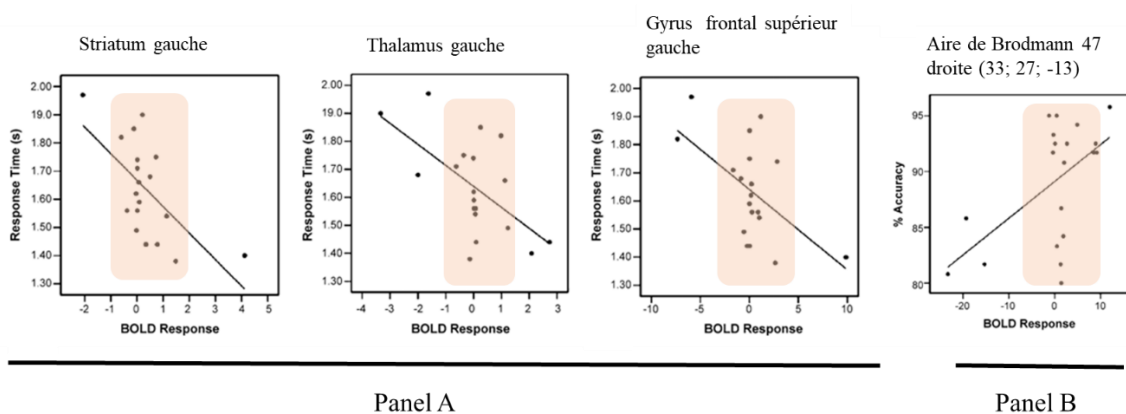


M. A. Shafto, Burke, Stamatakis, Tam et Tyler (2007) observent une corrélation significative entre le nombre d'occurrences du manque du mot<sup>18</sup> et le volume cérébral de l'insula gauche, de l'opercule rolandique, du gyrus de Heschl, ainsi que du GTS gauche lors du vieillissement. Une fois l'effet de l'âge contrôlé, les corrélations restent significatives pour l'insula, l'opercule rolandique et le gyrus de Heschl. Ces régions étant impliquées dans le traitement de l'information phonologique, les résultats de M. A. Shafto *et al.* (2007) corroborent la NST et indiquent que le volume cérébral, notamment de l'insula gauche, représente une mesure de réserve cérébrale des performances de DO lors du vieillissement.

Enfin, Catheline *et al.* (2015) observent que les performances de participants âgés entre 70 et 86 ans lors d'une tâche de fluence verbale sont principalement modulées par le volume cérébral des régions inférieures frontales postérieures gauches et droites ainsi que du thalamus droit lors des 15 premières secondes (processus automatique de recherche lexicale), et par le volume cérébral de l'hippocampe gauche et du cortex pariétal inférieur gauche lors 15 dernières secondes (processus contrôle de recherche lexicale). Ainsi, le volume cérébral des régions impliquées dans les processus exécutifs (automatiques) et dans les processus mnésiques (contrôles) constituerait une mesure de réserve cérébrale des processus cognitifs de production lexicale, en fonction notamment de la demande attentionnelle. Notons que l'hippocampe représente une structure clef lors du vieillissement. Par exemple, le volume hippocampique est un marqueur neurophysiologique de la progression de la maladie d'Alzheimer (Jack *et al.*, 1999).

#### 4.1.2. Réserve cognitive

Wierenga *et al.* (2008) observent que le signal BOLD de l'aire de Brodmann 47 droite est significativement corrélé au %BR<sub>DO</sub> chez les personnes âgées : plus l'aire de Brodmann 47 droite est activée et plus le %BR<sub>DO</sub> est élevé, en accord avec le rôle de compensation du recrutement de l'hémisphère droit (Cabeza *et al.*, 2002; Collins et Mohr, 2013; Pelle *et al.*, 2013).

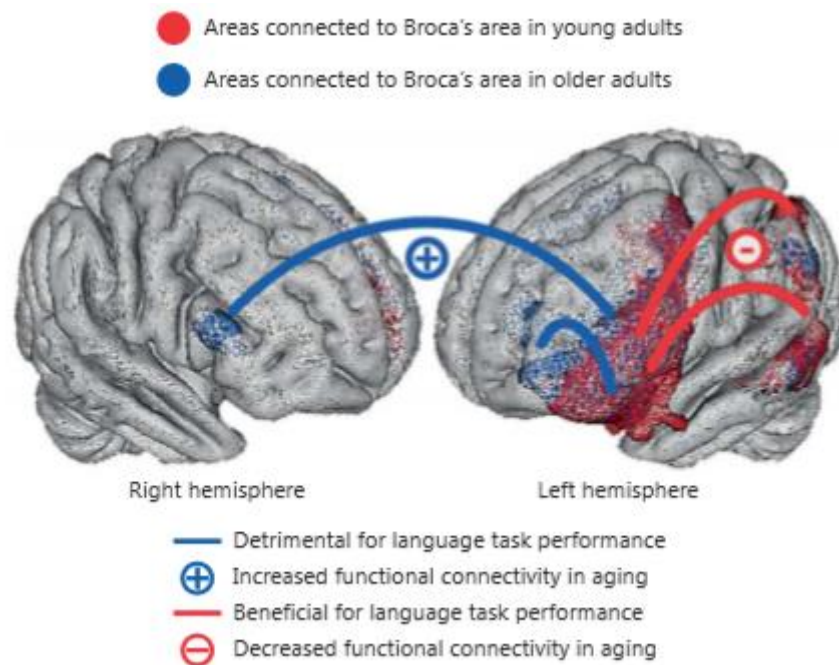


**Figure 21.** Profil de corrélation entre le signal cérébral obtenu lors d'une tâche de DO et les performances de DO. Extrait de Wierenga *et al.* (2008). Le panel A représente les corrélations entre les TR<sub>DO</sub> et le signal BOLD. Le panel B représente la corrélation entre le %BR<sub>DO</sub> et le signal BOLD.

<sup>18</sup> Lorsque le participant indique qu'il est dans une situation de manque du mot. L'expérimentateur vérifiait ensuite que le mot auquel le participant pensait correspondait bien au mot correct à produire.

Cependant, bien que la corrélation soit significative ( $r=0,557$ ,  $p=0,011$ ), la distribution des observations appelle à être prudent dans l'interprétation des données (Figure 21, panel B). En effet, nous notons que sur 20 observations, 13 (soit 65%) sont situées aux alentours d'une valeur d'activation nulle (ou absence d'activation), avec une variabilité importante du %BR<sub>DO</sub> (entre 80% et 95% de bonnes réponses). De la même manière, les TR<sub>DO</sub> corréleront de manière significative avec le degré d'activation du gyrus frontal supérieur gauche, du thalamus gauche, ainsi que du *neostriatum* gauche (mais une inspection visuelle de la distribution des observations incite à la précaution, Figure 21, panel A).

A notre connaissance, il n'existe pas d'autres études dans lesquelles les auteurs se sont intéressés de manière spécifique à étudier les profils d'activation cérébrale lors d'une tâche de DO en fonction des performances comportementales. Néanmoins, lors d'une tâche de jugement syntaxique<sup>19</sup>, Antonenko *et al.* (2013) observent une relation significative entre la connectivité fonctionnelle « intra-réseau du GI gauche »<sup>20</sup> et les TR. Spécifiquement, plus la connectivité intra-réseau du GFI gauche est élevée et meilleures sont les performances (voir Figure 22 pour une représentation schématique). A l'inverse, la connectivité inter-réseau du GFI gauche semble délétère pour les performances comportementales. La connectivité intra-réseau se rapproche de la notion d'intégration fonctionnelle, tandis que la connectivité inter-réseau se rapproche de la notion de ségrégation fonctionnelle.



**Figure 22.** Représentation schématique de l'effet de l'âge sur la connectivité fonctionnelle de l'aire de Broca en relation avec les performances de langage. Extrait de Antonenko et Flöel (2014).

<sup>19</sup> Les participants entendaient une phrase selon la modalité auditive et devaient choisir (modalité manuelle), parmi deux images présentées selon la modalité visuelle, laquelle correspondait à la phrase entendue. La tâche de jugement syntaxique évalue la compréhension du langage.

<sup>20</sup> Par « intra-réseau du GFI gauche » il faut comprendre toutes les régions cérébrales fonctionnellement connectées au GFI gauche et qui sont engagées dans un même processus cognitifs (ici, de jugement syntaxique).

Les notions d'intégration et de ségrégation fonctionnelles ont principalement été étudiées à l'état de repos, lorsque le participant n'est pas engagé dans une tâche cognitive donnée. Au repos, certaines régions présentent une synchronisation temporelle de l'activité de base (oscillations de basse fréquence,  $<0,1$  Hz). On parle alors de connectivité fonctionnelle ; plus la synchronisation temporelle est élevée entre deux régions et plus elles sont fonctionnellement connectées. Les réseaux mis en évidence à l'état de repos sont spatialement similaires à ceux observés lors de tâches actives (Biswal, Van Kyle et Hyde, 1997; S. M. Smith *et al.*, 2009), permettant de faire des rapprochements entre les réseaux observés au repos et ceux observés lors de tâches actives. L'*intégration fonctionnelle* représente la capacité des neurones (régions) à l'intérieur d'un réseau impliqué dans un même processus cognitif à communiquer entre eux de manière efficiente. A l'inverse, la *ségrégation fonctionnelle* représente la capacité des réseaux à être fonctionnellement indépendants les uns des autres (on parle également de spécialisation).

Au cours du vieillissement sain, de nombreux auteurs observent une réduction de la connectivité intra-réseau (intégration) et une augmentation de la connectivité inter-réseau (ségrégation) (Onoda et Yamaguchi, 2013; Geerligs, Maurits, Renken et Lorist, 2014; Geerligs, Renken, Saliassi, Maurits et Lorist, 2015; C. Grady, Sarraf, Saverino et Campbell, 2016; Ferreira *et al.*, 2016). Les résultats de l'étude de Agarwal, Stamatakis, Geva et Warburton (2016) vont également dans le sens d'un maintien des performances de langage associé à une meilleure intégration du réseau langagier, notamment au niveau hémisphérique gauche. Spécifiquement, lors d'une tâche de jugement de rimes, Agarwal *et al.* (2016) observent que la connectivité entre l'insula gauche et le gyrus frontal moyen gauche corrèle négativement aux TR chez des participants âgés entre 55 et 71 ans. Autrement dit, plus les TR sont courts (donc, de meilleures performances) et plus l'insula gauche est connectée au gyrus frontal moyen gauche. Cependant, ces études se sont principalement focalisées sur la connectivité fonctionnelle au repos. Bien qu'il existe une relation entre l'activité au repos et lors de tâches actives, ces deux aspects du fonctionnement cérébral possèdent néanmoins des différences (Campbell et Schacter, 2017). Comparativement, peu d'auteurs se sont intéressés à l'étude de la connectivité effective (Sala-Llonch, Bartrés-Faz et Junqué, 2015) qui permet d'étudier les relations causales entre plusieurs régions cérébrales (Friston, 2011) lors de la réalisation de tâches actives (Encart 5).

Enfin, notons que lors d'une tâche de dénomination orale d'*actions*, Manenti, Brambilla, Petesi, Miniussi et Cotelli (2013) observent que les personnes âgées dont les TR sont courts recrutent de manière plus bilatérale le cortex dorsolatéral préfrontal que les personnes âgées dont les TR sont longs. Cotelli *et al.* (2010) observent également que la stimulation du cortex dorsolatéral préfrontal bilatéral induit une amélioration des performances de dénomination orale d'actions chez les personnes âgées, mais pas de DO. Cotelli *et al.* (2010) ont stimulé l'aire de Brodmann 8, région notamment impliquée dans la coordination oculomotrice ou encore le contrôle oculomoteur (Paus, 1996). Or, d'après une perspective incarnée de la cognition, les représentations sémantiques associées à un concept sont stockées en fonction de chaque modalité. Ainsi, l'absence d'effet de la stimulation de l'aire de Brodmann 8 sur les performances de DO lors du vieillissement sain peut s'expliquer dans le cadre de la cognition

incarnée. A l'inverse, d'autres auteurs observent une amélioration des performances de DO après stimulation de l'aire de Broca gauche (GFI) (Holland *et al.*, 2011; Fertonani *et al.*, 2014). Ces résultats indiquent qu'un déficit de connectivité du GFI gauche pourrait rendre compte des différences interindividuelles observées lors de la DO (en relation avec les résultats de Antonenko *et al.*, 2013; Agarwal *et al.*, 2016).

## **4.2. Facteurs de réserve et dénomination orale d'objets**

L'étude des facteurs (environnementaux et génétiques) de réserve permet de mieux caractériser la variabilité interindividuelle observée lors du vieillissement ainsi que les mécanismes cérébraux sous-jacents. Par exemple, D. J. Barulli, Rakitin, Lemaire et Stern (2013) proposent que la réserve module les capacités de sélection des stratégies cognitives lors du vieillissement. Spécifiquement, une plus grande réserve serait associée à une plus grande capacité de sélection parmi les stratégies à disposition, ainsi qu'à un éventail plus large de stratégies disponibles. Plusieurs facteurs de réserve ont été décrits dans la littérature, tels que l'éducation, le niveau socioculturel ou encore le quotient intellectuel, mais également la pratique d'activités physiques, sociales et/ou mentales (voir Chapitre 1). Dans ce travail de thèse, nous nous sommes plus spécifiquement intéressés au lien entre les activités sociales et les performances de DO lors du vieillissement. Cependant, le niveau d'éducation des participants ainsi que l'aspect cognitif engagé par les activités sociales sont des variables potentiellement confondantes, nécessitant d'avoir une vue d'ensemble de ces trois facteurs (activités sociales, éducation et activités mentales).

### **4.2.1. Activités sociales**

La relation entre le langage et les activités sociales est sujette à controverses. Par exemple, lors d'une étude longitudinale portant sur quatre cohortes de participants différentes, C. L. Brown *et al.* (2012) observent que l'augmentation de la fréquence de participation aux activités sociales est positivement corrélée aux performances de fluence verbale. Dans cette étude, les activités sociales étaient évaluées soit par le nombre de personnes fréquentées par les participants, soit par la fréquence de participation à des activités sociales (e.g., conversations téléphoniques, volontariat, aller à des fêtes, aller à des bals, jouer aux cartes, ou encore aller à l'église), en fonction des cohortes considérées. D'après C. L. Brown *et al.* (2012), les activités sociales impliquent des processus cognitifs de production lexicale afin de communiquer efficacement avec autrui. Ainsi, les activités sociales constitueraient un entraînement cognitif des réseaux cérébraux sous-tendant la production lexicale. Par ailleurs, C. L. Brown *et al.* (2012) observent que plus la fréquence de participation aux activités sociales est élevée lors de la première mesure (qui sert alors de ligne de référence) et moins les performances de mémoire sémantique déclinent lors des mesures ultérieures. Cette étude est, à notre connaissance, la seule qui établit un lien spécifique entre les activités sociales et la production lexicale lors du vieillissement. Cependant, Small *et al.* (2012) observent que le lien entre les activités sociales et les performances de mémoire sémantique, mesurées par des tests de vocabulaire et de connaissances sur le monde, s'expliquerait plutôt par le fait que les individus dont le fonctionnement sémantique est préservé s'engagent plus fréquemment dans des activités

sociales, plutôt que la relation inverse. Kelly *et al.* (2017) échouent également à mettre en évidence une relation entre les performances de production lexicale et les activités sociales lors du vieillissement.

Krueger *et al.* (2009) observent un effet des activités sociales sur les performances de mémoire sémantique mesurées par une tâche de DO, de fluence verbale et de lecture, mais pas du support social. Cependant, lorsque l'effet des activités mentales (e.g., lire des livres, aller à la bibliothèque) et des activités physiques sont contrôlés, la relation entre les performances de mémoire sémantique et les activités sociales n'est plus significative. Seule la relation entre les activités sociales et les performances de mémoire épisodique reste significative, suggérant alors une relation spécifique entre les processus épisodiques et les activités sociales. De manière intéressante, la récupération de souvenirs épisodiques représenterait une stratégie efficace de récupération de l'information sémantique (J. A. Small et Sandhu, 2008; Greenberg et Verfaellie, 2010). Par ailleurs, le contexte émotionnel, inhérent aux situations sociales, permet un encodage et une récupération plus efficace de l'information en mémoire à long terme chez les personnes âgées (Kensinger, 2009). Par exemple, Kensinger et Schacter (2008) observent que les personnes âgées recrutent un large réseau cérébral composé de l'amygdale, du gyrus fusiforme et du cortex orbitofrontal de manière similaire aux jeunes adultes lors de l'encodage l'information de nature émotionnelle. Contrairement aux jeunes adultes, les personnes âgées recrutent également le cortex préfrontal médial et le gyrus cingulaire (Kensinger et Schacter, 2008). Le cortex préfrontal médial est impliqué dans le traitement de l'information centrée sur soi, qui constitue une stratégie efficace de récupération de l'information en mémoire à long terme (Gutchess, Kensinger et Schacter, 2007). Ainsi, une plus grande fréquence de participation aux activités sociales pourrait être associée à l'utilisation d'une stratégie d'encodage de l'information épisodique centrée sur soi. L'utilisation de cette stratégie médiatiserait alors la récupération de l'information sémantique.

D'autre part, les activités sociales engagent des processus cognitifs complexes, tels que la résolution de problème, la mémoire de travail, ou encore la prise en compte du point de vue d'autrui (Byrne et Whiten, 1988, cité par Carstensen, Hartel et National Research Council, 2006, Chap. 5). Ainsi, un troisième mécanisme possible, outre la relation domaine-spécifique et le traitement de l'information centrée sur soi, est que les activités sociales, en sollicitant de manière complexe le fonctionnement exécutif ainsi que la cognition sociale (e.g., prise en compte du point de vue d'autrui), permettrait un meilleur fonctionnement cognitif des fonctions annexes à la production lexicale, et ainsi une récupération plus efficace de l'information lexicale. Enfin, il n'est pas à exclure que d'autres mécanismes interviennent également dans la relation entre les activités sociales et la DO lors du vieillissement, auxquels nous n'avons pas pensé. Au vu de la littérature, les mécanismes discutés ci-dessus restent hypothétiques, nécessitant des études approfondies.

#### **4.2.2. Éducation**

Un niveau d'éducation élevé est associé à de meilleures performances de DO (Connor *et al.*, 2004; Paolieri *et al.*, 2018). Par exemple, Paolieri *et al.* (2018) observent des TR<sub>DO</sub> plus courts chez des participants âgés dont le niveau éducatif est élevé lors d'une tâche de dénomination

orale en blocs cycliques, ainsi qu'un déclin moins important des performances de dénomination orale de personnes célèbres. Spécifiquement, le niveau d'éducation permet de prédire les scores de vocabulaire lors du vieillissement sain (Verhaeghen, 2003; Giogkarakaki, Michaelides et Constantinidou, 2013). Un niveau d'éducation élevé pourrait alors masquer les effets des activités sociales sur les performances de DO, et ainsi conclure à une absence d'effet à tort. Le contrôle du niveau d'éducation est donc important.

### **4.2.3. Activités mentales**

Les activités mentales constituent également un facteur de réserve lors du vieillissement (Valenzuela et Sachdev, 2006). Par exemple, Thow *et al.* (2018) observent que les personnes âgées qui suivent des cours à l'université (sur une durée minimum de 12 mois) améliorent leurs performances en vocabulaire, en DO, ainsi qu'en compréhension du langage sur un suivi longitudinal de 4 ans. A l'inverse, aucune progression n'est observée chez les personnes âgées n'allant pas à l'université, indépendamment de l'âge et du niveau initial d'éducation. Par ailleurs, B. J. Small *et al.* (2012) observent que la fréquence de participation à des activités mentales (e.g., utiliser un ordinateur, jouer aux échecs) prédit les performances de mémoire sémantique lors du vieillissement. Notamment, en engageant des processus complexes et non routiniers, les activités mentales contribueraient à la constitution et au maintien de la réserve (*use it or lose it*). De manière plus spécifique au traitement du langage, Hughes, Bielak, Small et Dixon (étude intégrée dans le manuscrit de thèse de Hughes, 2008) observent que les activités qui impliquent le traitement de nouvelles informations (e.g., apprentissage d'une langue étrangère, mots-croisés, lecture) améliorent les TR lors de tâches de langage. Enfin, Park et Bischof (2013) proposent que la pratique d'activités mentales en groupe serait bénéfique au fonctionnement cognitif, en permettant de maintenir un état motivationnel et ainsi, continuer à prendre part à ces activités. Ainsi, il n'est alors pas à exclure que, s'il existe un lien entre les activités sociales et les performances de DO lors du vieillissement, celui-ci s'explique spécifiquement par la nature sociale des activités (Krueger *et al.*, 2009).

## **Résumé.**

La réserve (cérébrale et cognitive) est une notion clef lorsque l'on s'intéresse aux mécanismes de préservation du fonctionnement cognitif lors du vieillissement. La réserve s'étudie au niveau anatomique et fonctionnel et est fonction de facteurs environnementaux (également référés comme les habitudes de vie) et de facteurs génétiques (auxquels nous ne nous sommes pas intéressés). A notre connaissance, peu d'auteurs ont étudié de manière spécifique la relation entre les performances comportementales de DO et les facteurs de réserve lors du vieillissement sain. De ce fait, il est difficile de déterminer avec précision les facteurs qui permettent d'expliquer la variabilité interindividuelle des performances comportementales de DO lors du vieillissement sain, et ainsi de mettre en évidence des facteurs de préservation des processus de production lexicale.

Au niveau fonctionnel, de nombreux auteurs observent une diminution de la connectivité intra-réseau du langage et une augmentation de la connectivité inter-réseau chez les personnes âgées, au détriment des performances de langage. Néanmoins, le recrutement de régions annexes au langage, notamment frontales droites, est associé à de meilleures performances de DO lors du vieillissement. Le maintien des performances de langage chez les personnes âgées s'expliquerait ainsi par une meilleure intégration des régions impliquées dans le traitement de l'information langagière et une ségrégation plus marquée entre le réseau de langage et les réseaux qui sous-tendent des fonctions annexes au langage (e.g., fonctionnement exécutif, mémoire de travail). Il est important de dissocier la ségrégation fonctionnelle des stratégies de compensation neurale ; autrement dit, ce n'est pas parce que les réseaux fonctionnels sont distincts (ségrégation fonctionnelle) que les personnes âgées ne peuvent pas recruter des régions annexes au langage (compensation neurale) comme mécanisme de réserve cognitive.

En termes d'habitudes de vie, nous nous sommes plus spécifiquement focalisés sur les activités sociales. Notamment, la relation entre les activités sociales et les performances de production lexicale et de mémoire sémantique est sujette à controverse. Certains auteurs observent une relation spécifique entre les activités sociales et la production lexicale, d'autres suggèrent une causalité inverse, et d'autres enfin n'observent pas de relation. Sur base de la littérature, nous dissociions trois mécanismes possibles par lesquels les activités sociales entretiennent une relation avec les performances de DO lors du vieillissement : (a) entraînement domaine-spécifique, (b) traitement émotionnel et (c) entraînement domaine-général. Ces trois hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives.

# Synthèse théorique et objectifs expérimentaux des études

---

Afin d'interagir de manière efficace avec notre environnement, nous avons besoin d'accéder aux mots stockés en mémoire à long terme. Au niveau cognitif, la production du mot implique l'accès aux représentations sémantiques, la récupération et la sélection de l'information lexicosémantique, l'encodage phonologique, ainsi que la planification motrice et l'articulation du mot précédemment sélectionné. De plus, des processus annexes au langage sont également recrutés, tels que la mémoire de travail, l'attention, ou encore le contrôle cognitif et l'inhibition. Lors du vieillissement sain, les processus cognitifs de production lexicale sont altérés, à l'exception de l'accès aux représentations sémantiques. Par exemple, les personnes âgées manifestent une augmentation de la fréquence d'apparition du manque du mot, reflétant un déficit d'encodage phonologique. Néanmoins, plusieurs résultats indiquent que les personnes âgées seraient capables de mettre en place des stratégies efficaces de récupération et de sélection de l'information lexicale, tel que mis en évidence par le maintien des performances de DO. Toutefois, compte tenu de la variabilité des performances comportementales entre les personnes âgées, notamment en termes de  $TR_{DO}$ , et ce indépendamment de l'âge et en l'absence de troubles cognitifs, il est important de distinguer une perspective homogène et une perspective hétérogène du vieillissement afin de mettre en évidence les stratégies cognitives mises en place lors du vieillissement.

L'objectif principal de cette thèse est de déterminer la nature des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale mises en place lors du vieillissement sain, en considérant une approche homogène (effet de l'âge) et hétérogène (effet des performances).

Afin de mettre en évidence les stratégies cognitives recrutées lors du vieillissement, nous avons décidé d'étudier les mécanismes de réorganisation cérébrale. En effet, le cerveau est un organe hautement plastique, et ce, même lors du vieillissement. De nombreux auteurs observent une réorganisation des activations cérébrales chez les personnes âgées qui dépend à la fois de la tâche étudiée, des processus cognitifs impliqués, ainsi que des facteurs de réserve cérébrale et cognitive. Par exemple, l'augmentation en âge induit une modulation de la représentation hémisphérique au niveau inter- et intra-hémisphérique. Par ailleurs, la connectivité entre les régions cérébrales est également modulée au cours du vieillissement. Les mesures de représentation hémisphérique et de connectivité cérébrale sont complémentaires dans l'étude des effets du vieillissement sain sur le fonctionnement cognitif. En fonction des performances comportementales, il est possible de dissocier des mécanismes de réorganisation cérébrale compensatoires, neutres ou neuropathologiques.



Dans ce travail de thèse, nous abordons l'étude des stratégies cognitives associées au maintien des performances comportementales de DO au cours du vieillissement sain par l'analyse de l'effet de l'âge (jeunes adultes vs. personnes âgées) et des performances comportementales de DO (chez personnes âgées uniquement) sur les mécanismes de réorganisation cérébrale au niveau hémisphérique (Étude 1) et au niveau de la connectivité cérébrale effective (Étude 2 et Étude 3). Ce premier axe de recherche combine des méthodologies différentes.

La DO engage un large réseau cérébral fronto-temporo-pariétal. Le processus d'accès aux représentations sémantiques implique le recrutement des gyri fusiformes, de l'hippocampe gauche, des lobes temporaux antérieurs, ainsi que du gyrus angulaire gauche ; le processus de sélection de l'information lexico-sémantique implique le GFI gauche, le gyrus temporal moyen gauche, ainsi que le gyrus angulaire gauche et l'hippocampe gauche ; enfin, l'encodage phonologique implique l'activité cérébrale du GTS gauche, du gyrus supramarginal gauche, mais également du GFI gauche.

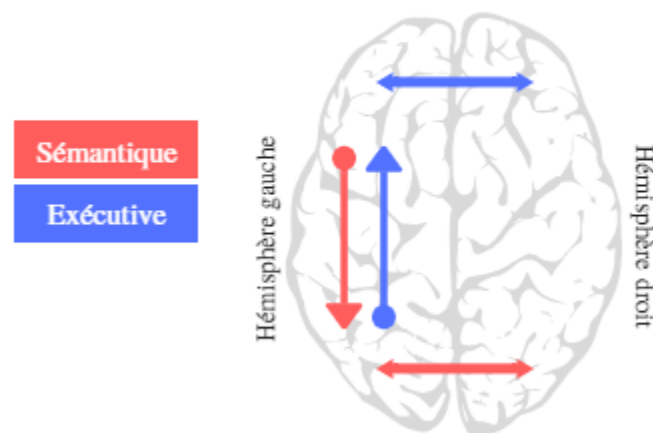
*A noter qu'il s'agit ici d'une liste non-exhaustive des régions cérébrales impliquées dans la DO. Particulièrement, en fonction du protocole expérimental (interférence image-mot vs. blocs cycliques vs. continue), du paradigme IRM (bloc vs. événementiel), ainsi que de la tâche utilisée pour contrôler les processus cognitifs de non-intérêt, les cartes d'activation sont différentes. Par ailleurs, plus le niveau d'expertise est important et moins la tâche nécessite de ressources cérébrales, de sorte qu'une région peut apparaître comme non activée alors qu'elle est engagée dans la tâche.*

En termes de dynamique spatio-temporelle des processus cognitifs de DO, la perception de l'image à dénommer induit une activation des régions occipito-temporales impliquées dans la reconnaissance visuelle de l'objet, propageant ensuite de l'amorçage vers les régions impliquées dans l'accès aux représentations lexicales (sémantique et phonologique). D'après la NST, l'activation des représentations ainsi amorcées s'opère lorsque l'amorçage atteint un seuil donné, propageant alors de l'amorçage vers les représentations (niveau cognitif) ou régions (niveau cérébral) associées. Le mécanisme d'activation est sériel, tandis que le mécanisme d'amorçage est parallèle, permettant une récupération rapide et efficace de l'information en mémoire à long terme. Le seuil d'activation dépend de la fréquence d'usage et de la récence d'usage. De manière intéressante, la NST représente un compromis entre les théories sérielles et les théories parallèles de la production lexicale. Par ailleurs, la NST rend compte de l'asymétrie observée entre les performances de DO et de noms propres, ainsi qu'entre les performances de production et de compréhension du langage lors du vieillissement. Ainsi, dans la suite de ce travail, nous considérons l'organisation des processus de DO telle que décrite dans la NST, offrant un cadre théorique adapté à l'étude des stratégies cognitives de récupération et de sélection lexicale lors du vieillissement sain.

Au cours du vieillissement sain, les performances de DO sont sensibles à la fréquence lexicale et à l'agrément du nom, indiquant une altération des processus de sélection et de récupération de l'information lexicale. D'après la NST, le vieillissement s'accompagne d'un déficit de transmission de l'amorçage, à l'origine du déficit phonologique observé pour les

mots de basse fréquence lexicale. L'effet de l'âge sur l'interférence sémantique (e.g., agrément du nom) s'expliquerait plutôt par un déficit d'inhibition. Bien que le déficit de transmission de l'amorçage et le déficit d'inhibition aient été opposés dans la littérature, nous considérons qu'ils sont en réalité complémentaires. En fonction du processus cognitif considéré, un mécanisme de déficit de transmission (phonologique) ou d'inhibition (sélection sémantique) rendrait compte des performances comportementales observées lors du vieillissement. Néanmoins, les personnes âgées manifestent une préservation globale du %BR<sub>DO</sub> par rapport aux jeunes adultes, et ce, malgré un ralentissement des TR<sub>DO</sub>. Ainsi, nous faisons l'hypothèse que les personnes âgées mettent en œuvre des stratégies efficaces de récupération et de sélection de l'information lexicale. Ces stratégies peuvent être de nature sémantique et/ou exécutive, faisant écho aux mécanismes de déficit de transmission et d'inhibition précédemment discutés.

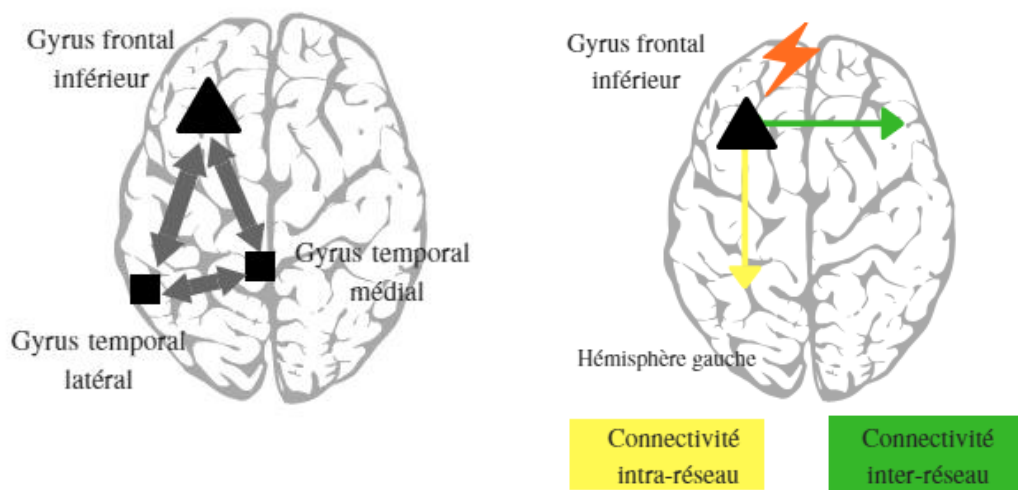
Spécifiquement et d'après la NST, les personnes âgées maintiennent des performances de DO similaires à celles des jeunes adultes par le renforcement des connexions entre les nœuds sémantiques qui dépendent de la fréquence d'usage. D'après *l'hypothèse sémantique*, les personnes âgées ont recours à une stratégie basée sur l'accès aux représentations sémantiques stockées au niveau des régions temporo-pariétales. A l'inverse, d'autres auteurs font l'hypothèse que le maintien du fonctionnement cognitif au cours du vieillissement sain s'expliquerait par le recrutement de processus exécutifs supplémentaires. D'après *l'hypothèse exécutive*, les personnes âgées recrutent de manière plus importante les régions frontales que les jeunes adultes, reflétant plus de ressources cérébrales allouées aux processus exécutifs. Bien que la tâche de DO nécessite peu de ressources attentionnelles, l'hypothèse exécutive n'est pas à exclure. En effet, les personnes âgées pourraient maintenir des performances de DO similaires à celles des jeunes adultes en redirigeant les ressources cérébrales à disposition vers les régions frontales impliquées dans le traitement exécutif, permettant de compenser de manière efficace un déficit d'inhibition.



**Figure 23.** Représentation schématique des prédictions expérimentales de l'effet de l'âge et des performances sur la représentation hémisphérique lors d'une tâche de DO. Les flèches en double sens indiquent une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique. Les flèches à sens unique indiquent une augmentation de l'asymétrie intra-hémisphérique.

Dans l'**Étude 1**, nous étudions laquelle de ces deux hypothèses, sémantique versus exécutive, rend compte des performances comportementales de DO lors du vieillissement par l'étude de la représentation hémisphérique cérébrale. En effet, ces deux hypothèses impliquent des prédictions différentes. L'hypothèse sémantique prédit (a) une augmentation de l'asymétrie intra-hémisphérique gauche en faveur des régions temporo-pariétales et/ou (b) une diminution de l'asymétrie inter-hémisphérique des régions temporo-pariétales. L'hypothèse exécutive prédit (c) une diminution de l'asymétrie inter-hémisphérique des régions frontales et/ou (d) une augmentation de l'asymétrie intra-hémisphérique gauche en faveur des régions frontales (Figure 23). Nous abordons une perspective homogène et hétérogène du vieillissement ; des mécanismes<sup>21</sup> différents peuvent interagir en fonction de la perspective abordée.

Une deuxième mesure d'étude des mécanismes de réorganisation cérébrale est représentée par la connectivité effective. Peu d'auteurs se sont intéressés à déterminer l'effet de l'âge et des performances sur la connectivité effective lors d'une tâche de DO ; la plupart des auteurs s'étant focalisée sur la connectivité fonctionnelle au repos. Spécifiquement, le vieillissement sain s'accompagne d'une réduction de l'intégration (ou diminution de la connectivité intra-réseau) et de la ségrégation (ou augmentation de la connectivité inter-réseau) fonctionnelles, délétères sur le plan cognitif. Par ailleurs, de nombreux auteurs observent que la connectivité intra-réseau du GFI gauche est cruciale lors du vieillissement sur les performances comportementales de DO. Nous faisons ainsi l'hypothèse d'un effet de l'âge et des performances sur la connectivité effective du GFI lors de la DO, reflétant le recrutement de stratégies cognitives différentes. Afin de tester cette hypothèse, nous avons utilisé la modélisation dynamique causale (DCM) (perspective homogène ; **Étude 2**) et l'étude des interactions psychophysologiques généralisées (gPPI) (perspective hétérogène : **Étude 3**).



**Figure 24.** Représentation schématique de l'effet de l'âge (à gauche) et des performances (à droite) sur le profil de connectivité du GFI gauche. L'éclair sur l'image de droite symbolise la stimulation anodale du GFI gauche (tDCS).

<sup>21</sup> Nous distinguons les termes « processus » de « mécanisme ». Les processus reflètent les opérations mentales qui sous-tendent une fonction cognitive donnée, tandis que les mécanismes reflètent la manière dont ces processus sont exécutés.

Considérant une perspective homogène, nous nous intéressons à la connectivité effective du GFI gauche, du gyrus temporal latéral gauche et du gyrus temporal médial gauche. Particulièrement, nous cherchons à mettre en évidence l'utilisation d'une stratégie différente de récupération et de sélection de l'information lexico-sémantique en fonction de l'âge. Considérant une perspective hétérogène, nous utilisons une approche exploratoire afin d'étudier le lien entre les performances comportementales de DO et la connectivité effective du GFI gauche via la stimulation anodale (tDCS) du GFI gauche. Nous cherchons ainsi à tester la relation entre les performances comportementales de DO et la connectivité intra- et inter-réseau du GFI gauche, faisant l'hypothèse qu'un déficit de ségrégation (augmentation de la connectivité inter-réseau) et/ou de ségrégation (diminution de la connectivité intra-réseau) module les performances de DO lors du vieillissement sain (voir Figure 24).

Enfin, l'étude des mécanismes et des facteurs de réserve cognitive représente également une méthodologie adaptée à l'évaluation des stratégies cognitives mises en place lors du vieillissement. En effet, de nombreux auteurs proposent que la variabilité interindividuelle des performances comportementales s'explique, au moins en partie, par le fait que les personnes âgées dont les performances sont préservées ont une réserve cognitive plus importante que les personnes âgées dont les performances sont plus altérées (bien que non pathologiques). Deux mécanismes de réserve cognitive ont été décrits dans la littérature, un mécanisme de réserve neurale et un mécanisme de compensation neurale. La réserve neurale implique le recrutement de régions fonctionnellement impliquées dans la tâche cognitive donnée mais dont l'activation dépend du niveau de difficulté. A l'inverse, la compensation neurale décrit le recrutement supplémentaire de régions qui ne sont pas spécifiques à une tâche cognitive donnée, permettant de compenser un déficit d'activation. Le recrutement de l'un et/ou l'autre des mécanismes dépend de plusieurs facteurs, dont le niveau d'éducation, le niveau socioculturel, mais également de la pratique régulière d'activités physiques, mentales et sociales, ainsi que de la tâche utilisée et des processus cognitifs impliqués.

Dans ce travail de thèse, nous étudions les stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale à travers l'étude des facteurs de réserve cognitive, et plus spécifiquement des activités sociales, considérant une perspective hétérogène du vieillissement (Étude 4 et Étude 5). L'étude de la relation entre les activités sociales et la DO constitue notre deuxième axe de recherche.

Notre objectif est de déterminer s'il existe une relation entre la fréquence de participation aux activités sociales et les performances comportementales de DO (**Étude 4**) et de mettre en évidence les mécanismes cognitifs sous-jacents (**Étude 4** et **Étude 5**). Notamment, sur base de la littérature, nous avons extrait trois mécanismes possibles par lesquels les activités sociales modulent les performances de DO : (a) mécanisme domaine-spécifique, (b) traitement émotionnel (e.g., information centrée sur soi, régulation émotionnelle), et (c) mécanisme domaine-général (e.g., résolution de problème, mémoire de travail, prise en compte du point de vue d'autrui). En fonction de(s) la région(s) cérébrale(s) dont l'activité est modulée par la relation entre la DO et les activités sociales, nous cherchons à déterminer si l'une au moins de ces hypothèses s'observe.

Pour résumer, nous étudions les stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale à travers deux axes de recherche, un premier axe d'étude des mécanismes de réorganisation cérébrale et un deuxième axe de d'étude du lien entre les activités sociales et les performances de DO. Par ailleurs, nous considérons une perspective homogène et une perspective hétérogène du vieillissement. Ainsi, en combinant différentes méthodologies et approches expérimentales, notre objectif est de proposer un modèle neurofonctionnel des stratégies de sélection et récupération de l'information lexicale lors du vieillissement sain en intégration avec les performances comportementales.

*La section suivante est composée des études expérimentales réalisées dans le cadre de ce travail de thèse. Nous avons décidé de présenter une thèse sur articles, ce travail de thèse ayant conduit à la publication de trois articles dans des revues à comité de lecture. Cependant, les résultats des Études 3 et 5 n'ont pas encore été préparé comme article à soumettre. Chaque chapitre expérimental débute par une présentation des objectifs spécifiques ainsi que des hypothèses opérationnelles de chaque Étude. Pour les Études 3 et 5, cette présentation prend la forme d'une introduction théorique. Pour les Études 1, 2, et 4, nous présentons ensuite les articles respectifs, suivi d'une synthèse des principaux résultats et de leurs interprétations possibles dans le cadre de ce travail de thèse. Afin que la lecture du manuscrit soit la plus fluide possible, nous avons décidé de présenter ces articles dans le même format que le reste du manuscrit<sup>22</sup>. Pour les Études 3 et 5, nous présentons de manière détaillée la méthodologie utilisée (participants, protocole expérimental, traitement des données) ainsi que les résultats et une discussion de ces résultats. Enfin, chaque étude se termine par une conclusion générale.*

---

<sup>22</sup> Ainsi, les articles seront présentés dans une police Times New Roman, taille 12 point, interligne 1,15 et sur une seule colonne. Le contenu sera identique à la version publiée. Les références bibliographiques sont importées dans la bibliographie générale de ce manuscrit.

---

## **Section expérimentale**



**Axe 1 : Etude des mécanismes de  
réorganisation cérébrale lors du  
vieillessement sain.**

*Représentation hémisphérique et connectivité effective  
du gyrus frontal inférieur gauche lors de la  
dénomination orale d'objets.*





# Chapitre 5. Représentation hémisphérique et vieillissement sain (Etude 1).

---

Les résultats de l'Étude 1 ont été publiés sous la forme d'un article intitulé :

**Hoyau, E.,** Boudiaf, N., Cousin, E., Pichat, C., Fournet, N., Krainik, A., Jaillard, A., & Baciou, M. (2017). Aging modulates the hemispheric specialization during word production. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 125.

## 5.1. Objectifs et hypothèses opérationnelles

A notre connaissance, aucun auteur ne s'est intéressé à l'étude combinée de l'âge et des performances comportementales sur la représentation hémisphérique des processus cognitifs de DO lors du vieillissement sain. Or, la manière dont le cerveau se réorganise renseigne sur la nature des stratégies cognitives recrutées par les personnes âgées. Nous faisons ainsi l'hypothèse que l'étude de la représentation hémisphérique aux niveaux inter- et intra-hémisphérique (ou asymétrie régionale) et modulée par l'âge (perspective homogène) et par les performances comportementales (perspective hétérogène) lors d'une tâche de DO permet de mettre en évidence les stratégies cognitives recrutées lors du vieillissement.

Dans l'Étude 1, nous proposons de tester deux hypothèses décrivant une stratégie efficace de récupération et de sélection de l'information lexicale et pouvant rendre compte de la préservation des performances de DO lors du vieillissement sain : une hypothèse sémantique et une hypothèse exécutive. Selon ces hypothèses, les personnes âgées maintiennent des performances de DO similaires aux jeunes adultes en allouant plus de ressources cérébrales aux processus sémantiques (hypothèse sémantique) ou aux processus exécutifs (hypothèse exécutive). D'après l'hypothèse sémantique, nous prédisons chez les personnes âgées une représentation hémisphérique en faveur des régions temporo-pariétales impliquées dans le traitement de l'information sémantique au niveau intra-hémisphérique gauche (fronto vs. temporo-pariétal) (Ansado, Marsolais *et al.*, 2013) ou inter-hémisphérique (hémisphère gauche vs. hémisphère droit) (Lacombe *et al.*, 2015). D'après l'hypothèse exécutive, nous prédisons une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique des régions frontales impliquées dans les processus exécutifs (Wierenga *et al.*, 2008). Par ailleurs, et indépendamment de l'âge, les performances de DO sont variables lors du vieillissement sain. Nous faisons ainsi l'hypothèse que les personnes âgées dont les  $TR_{DO}$  sont plus courts, reflétant un accès plus rapide aux représentations lexicales, recrutent de manière plus efficace la stratégie sémantique et/ou la stratégie exécutive par rapport aux personnes âgées dont les  $TR_{DO}$  sont plus longs.

Sur la base de ces éléments, l'étude de l'effet de l'âge (jeunes adultes vs. personnes âgées) et des performances comportementales de DO chez les personnes âgées ( $TR_{DO}$  courts vs. longs) sur la représentation hémisphérique lors d'une tâche de DO permettra (a) de déterminer quelle(s) stratégie(s) est (sont) impliquée(s) dans le maintien des performances de DO au cours du vieillissement sain d'après une perspective homogène et hétérogène du vieillissement et (b) de comparer si la stratégie diffère en fonction de la perspective abordée.

Dans la suite de ce chapitre, nous présentons l'article qui concerne cette étude expérimentale.

## 5.2. Etude 1 : Article 1

### Aging modulates the hemispheric specialization during word production.

Hoyau E., Boudiaf, N., Cousin, E., Pichat, C., Fournet, N., Krainik, A., Jaillard, A. & Baciú, M. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2017 May 9 ; 9, 125.

#### Résumé

Bien que les personnes âgées démontrent un taux de réponses correctes similaire à celui des jeunes adultes lors d'une tâche de dénomination orale d'objets (DO), elles sont généralement plus lentes. Nous faisons l'hypothèse que les personnes âgées recrutent des stratégies compensatrices afin de maintenir un pourcentage adapté de bonnes réponses. Nous nous intéressons plus spécifiquement à deux stratégies compensatrices, sémantique et exécutive. Ces stratégies se reflètent au niveau cérébral en termes de modifications de l'asymétrie inter- et intra-hémisphérique, traduisant des mécanismes de réorganisation des réseaux cérébraux impliqués dans la production lexicale. Nous nous intéressons également au lien entre les mécanismes de réorganisation hémisphérique et l'augmentation des temps de réponse (TR) observée chez les personnes âgées. En utilisant une technique d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique, nous avons étudié 27 participants sains (âgés entre 30 et 85 ans) lors d'une tâche de DO en identifiant la représentation cérébrale de l'activation pour cette tâche. Nous rapportons deux résultats principaux. Tout d'abord, nous avons observé une réorganisation intra-hémisphérique gauche que nous avons appelé effet LAPA pour *Left Anterior-Posterior Aging* et qui consiste en une asymétrie antéro-postérieure gauche avec activation accrue des régions postérieures temporo-pariétales chez les personnes âgées. Ce profil d'activation indique que les personnes âgées recrutent plus les régions postérieures impliquées dans le traitement sémantique afin de réaliser correctement la tâche de DO. Le second résultat, obtenu chez les âgés rapides (en termes de TR), consistait en un recrutement bilatéral des régions frontales que nous avons interprété comme un mécanisme de compensation permettant d'exécuter rapidement la tâche. Sur la base de ces résultats, nous proposons que le vieillissement est associé à plusieurs mécanismes de compensation qui se reflètent par des profils de réorganisation cérébrale différents et qui se complètent lors de la production lexicale.

*Mots-clés* : dénomination orale d'objets, vieillissement, IRM fonctionnelle, spécialisation hémisphérique, LAPA, HAROLD.

#### Abstract

Although older adults exhibit normal accuracy in performing word retrieval and generation (lexical production; e.g., object naming), they are generally slower in responding than younger adults. To maintain accuracy, older adults recruit compensatory mechanisms and strategies. We focused on two such possible compensatory mechanisms, one semantic and one executive. These mechanisms are reflected at inter- and intra-hemispheric levels by various patterns of reorganization of lexical production cerebral networks. Hemispheric reorganization (HR) changes were also evaluated in relation to increase naming latencies. Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), we examined 27 healthy participants (from 30 years to 85 years) during an object naming task, exploring and identifying task-related patterns of cerebral reorganization. We report two main results. First, we observed a left intra- hemispheric pattern of reorganization, the left anterior-posterior aging (LAPA) effect, consisting of supplementary activation of left posterior (temporo-parietal) regions in older adults and asymmetric activation along the left fronto-temporal axis. This pattern suggests that older adults recruit posterior semantic regions to perform object naming. The second finding consisted of bilateral recruitment of frontal regions to maintain appropriate response times, especially in older adults who were faster performers. This pattern is discussed in terms of compensatory mechanism. We suggest that aging is associated with multiple, co-existing compensation and reorganization mechanisms and patterns associated with lexical production.

*Keywords*: object naming, aging, fMRI, hemispheric specialization, LAPA, HAROLD

## INTRODUCTION

Anomia and tip-of-the-tongue phenomena are frequently reported by older adults in daily life (Perlmutter, 1978; Zelinski, Gilewski and Thompson, 1980; Cavanaugh, Grady and Perlmutter, 1983). They reflect difficulty in retrieving and generating words (Obler and Albert, 1980; Burke and Shafto, 2004; Salthouse and Mandell, 2013). However, despite these frequent subjective complaints, the objective evidence for lexical production and naming deficits in aging varies according to the task and material (Ska and Goulet, 1989; Goulet et al., 1994; Obler et al., 2010; Baciú et al., 2016; Votruba, Persad and Giordani, 2016). For instance, object naming is preserved longer in aging, compared to naming famous people (Cohen and Faulkner, 1986; Evrard, 2002; James, 2004). Boudiaf et al. (2018) have observed that older adults name objects as accurately as younger ones, despite longer naming latencies. These results indicate possible dissociation between accuracy (i.e., number of correct responses) and latencies (i.e., time required to produce the appropriate word). At the cerebral level, aging modulates cerebral activity (Greenwood, 2007), reflected either by increased or decreased activity, or by additional recruitment of regions that are not usually engaged by similar tasks in younger adults (e.g., Cabeza, 2002; Greenwood, 2007; Park and Reuter-Lorenz, 2009; Lövdén et al., 2010; C. Grady, 2012). These modifications are reflected in multiple patterns of inter- and intra-hemispheric cerebral reorganization (e.g., C. L. Grady et al., 1994; Cabeza, 2002; Davis et al., 2008). In our study, we sought to determine whether the dissociation of naming performance in aging (i.e., preservation of naming accuracy despite longer latencies) is associated with intra- and inter-hemispheric cerebral reorganization mechanisms.

Two hypotheses may explain why older adults may show only limited decline in object naming accuracy: one semantic and the other executive. The semantic hypothesis is based on the fact that the experience that older people have acquired over the years, resulting in a larger vocabulary and semantic memory (Verhaeghen, 2003), is associated with an increased number of shared features and representations in semantic memory (Laver and Burke, 1993). Therefore, the relative preservation of object naming in older adults might be explained by a supplementary contribution of semantic processes that facilitate lexico-semantic retrieval during naming (Boudiaf et al., 2018). In line with the semantic hypothesis, using functional magnetic resonance imaging (fMRI), Baciú et al. (2016) reported higher supplementary bilateral posterior temporo-parietal activity for object naming in older adults compared to younger adults, suggesting greater involvement of lexico-semantic processes. This is in agreement with findings from Ansado, Marsolais et al. (2013) for lexical production, and Lacombe et al. (2015) for language comprehension. In addition, Lacombe et al. (2015) reported that increased posterior activity observed in older adults reflects age-related reorganization of networks responsible for the conceptual retrieval and semantic representations of words. Ansado, Marsolais et al. (2013) suggested that preserved lexical production in older adults could be explained by greater support from semantic processes in temporal regions (Verhaeghen, 2003; Patterson et al., 2007). In terms of inter- and intra-hemispheric reorganization (HR), the semantic hypothesis predicts increased temporo-parietal and decreased frontal activity. This HR mechanism can be put in perspective with the posterior-anterior shift in aging (PASA, Davis et al., 2008) that posits that older adults exhibit greater

anterior frontal and decreased posterior occipital activation, reflecting executive-based compensation (frontal regions) in the context of a sensory deficit (occipital regions; C. L. Grady et al., 1994; Park et al., 2004; Davis et al., 2008). Other PASA variants reported decreased activity in regions other than the occipital lobe, such as medial temporal areas (Gutchess et al., 2005; see Morcom and Johnson, 2015). According to Ansado, Marsolais et al. (2013), age-related increases in temporo-parietal or frontal activity might depend on the particular cognitive processes involved. Along the same lines, the second hypothesis (i.e., executive hypothesis) posits a supplementary recruitment of executive functions in older adults to perform the task (Wingfield and Grossman, 2006; Helder et al., 2016). Using fMRI, Wierenga et al. (2008) revealed supplementary right hemispheric activity in older adults, variably correlated with the performance. Right pre-central activity was negatively correlated, whereas right inferior frontal activity was positively correlated with task accuracy. This reduced inter-hemispheric frontal asymmetry in aging was interpreted as a difficulty in retrieving words, resulting from a decline in executive function (Wierenga et al., 2008). In terms of inter- and intra-hemispheric HR, increased frontal activity was related to hemispheric asymmetry reduction in older adults (HAROLD; Cabeza, 2002) model. According to the HAROLD model, compared to younger adults, older adults exhibit a lower degree of hemispheric asymmetry, mainly in prefrontal regions (Cabeza, 2002; Rajah and D'Esposito, 2005; Park and Reuter-Lorenz, 2009). According to HAROLD, the supplementary involvement of right prefrontal regions reflects engagement of compensatory executive mechanisms to maintain performance. Furthermore, the HAROLD model suggests a dissociation between high- and low-performing older adults, with the latter showing less hemispheric asymmetry reduction than the former (Cabeza et al., 2002).

For naming latencies, Obler et al. (2010) observed that object naming latencies related to aging correlated to white matter density in both frontal and temporo-parietal regions using voxel-based morphometry (VBM). This suggests that the anatomical basis of naming processes with aging is organized along fronto-temporo-parietal or antero-posterior axes. Other authors have shown that the left antero-posterior axis was related to task demands (Wierenga et al., 2008; Galdo-Alvarez, Lindín and Díaz, 2009; Diaz, Rizio and Zhuang, 2016). By comparing comprehension (low task-demand) vs. production (high task-demand) tasks, Diaz et al. (2016) observed that the higher the task demands, the stronger the older adults recruit frontal regions. This result suggests that older adults increase the recruitment of executive functioning to maintain lexical production, as during naming. However, older adult's performance is highly variable (Hultsch, MacDonald and Dixon, 2002). Whereas some older adults show decreased performance, others tend to show similar performance, as compared to younger adults. Such variability may be explained in terms of cognitive reserve (i.e., higher educational level or more flexible neural networks; Stern, 2002, 2009), allowing older adults to preserve high cognitive functioning. Indeed, Cabeza et al. (2002) have observed that in high-performing older adults, a memory task recruited both left and right frontal regions, whereas low-performing older adults recruited only left frontal regions. Thus, the aforementioned HAROLD pattern may be related to higher cognitive reserve, suggesting that differential frontal recruitment, related to executive functioning, can be expected in older adults. Wierenga et al. (2008) showed that in older adults correlations between BOLD-contrast signals and response latency were found in

several frontal regions, suggesting supplementary selection of lexical representations by older adults. However, the distribution of latencies as a function of the BOLD-contrast response (see Wierenga et al., 2008) appeared to be driven by extreme values, weakening the statistical validity of their results. In this study, we evaluated the influence of age on naming latencies (i.e., between young and old adults) and cognitive reserve (i.e., within older adults only). The effect of cognitive reserve on naming latencies in older adults was explored by dividing the older group into two groups, slower (longer latencies or response times) or faster (shorter latencies) adults.

In summary, older adults show preserved naming accuracy but longer naming latencies compared to younger adults, suggesting a dissociation of neural substrates for accuracy and latencies. Our main goal was to determine HR mechanisms that may account for this dissociation, with two objectives. To explore the respective role of semantic and executive mechanisms in naming accuracy preservation with aging (Objective 1), we inferred these mechanisms *using* HR indices, with semantic mechanisms reflected by greater posterior (temporo-parietal) asymmetry, and executive mechanisms reflected by greater anterior (frontal) asymmetry. To determine which HR mechanisms are related to naming latencies (Objective 2), we compared the effect of naming latencies between younger and older adults, and between faster and slower older adults.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

Among the 30 participants initially recruited, 27 (8 females) aged from 30 to 85 ( $M = 56.22$  years old,  $SD = 17.53$ , variation coefficient = 0.31) were finally retained, divided into two groups: the Younger Group (YG;  $n = 13$ ,  $M = 40.07$  years old,  $SD = 8.33$ , 5 females) and the Older Group (OG;  $n = 14$ ,  $M = 71.21$  years old,  $SD = 6.93$ , 3 females). All participants were right-handed (Edinburgh Handedness Inventory; Oldfield, 1971) and had normal or corrected-to-normal vision. Participants were cognitively unimpaired (Mini Mental State Examination, MMSE; Folstein, Folstein and McHugh, 1975), had no psychiatric symptoms (Hospital Anxiety and Depression, HAD; Zigmond and Snaith, 1983) or episodic memory deficit (“5 words” test, Dubois et al., 2002). All participants were highly educated (Poitrenaud questionnaire; Kalafat, Hugonot-Diener and Poitrenaud, 2003) and were native French speakers. They gave their written informed consent for the study, which was approved by the local ethics committee (CPP no. 2014-A00569-38). Demographic information and inclusion criteria are mentioned in Table 2<sup>23</sup>.

### Cognitive Assessment

Several neuropsychological tests were administered to evaluate cognitive domains, including language, memory, visual processing, and executive function, that are commonly used to measure cognitive function associated with naming (Duffau et al., 2014). Language was

---

<sup>23</sup> La numérotation des tableaux et figures est différente de la version originelle.

assessed using verbal fluency (generation of words that are related to the same semantic category; Cardebat, Doyon, Puel, Goulet and Joanette, 1990), the verbal automatism test (completion of overlearned French expressions by the participants; Beauregard, 1971), and Mill-Hill B vocabulary scale (explanation of words meaning and selection of the appropriate synonym for a word among a list; Deltour, 1993). Memory was assessed using forward and backward digit span tests (short-term and working memory; Wechsler, 1997) and the MacNair questionnaire to assess subjective memory complaints (McNair and Kahn, 1983). Visual processing was evaluated using the version A of the Trail Making Test (TMT-A; Tombaugh, 2004). Finally, executive functioning was assessed using Version B of the TMT (TMT-B; Tombaugh, 2004). We computed a difference score between the TMT-B and the TMT-A, referred as the “executive score”, as mentioned in the next sections of the manuscript (Corrigan and Hinkley, 1987). This executive score reflected cognitive flexibility, and removed simple sequencing, visual scanning and psychomotor functioning effects.

### **Object Naming: Stimuli and Procedure**

The participants performed an object naming task with 80 black and white drawings of objects and animals (DO-80 test; Metz-Lutz et al., 1991) using a blocked design alternating four task and control periods. Twenty images lasting 2 s each with an inter-stimulus interval of 500 ms were presented during each task period, and participants were instructed to name the images as accurately and rapidly as possible.

During each control period, 20 simple images (circles and squares) were presented and participants were instructed to respond either “square” or “round.” Stimuli were displayed using E-prime (E-prime Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA) and were projected onto a screen behind the magnet using a video projector. Oral responses were recorded via an MRI-compatible microphone (FORMITM II, version 1.2) attached to the coil. We used Praat software (Boersma and Weenink, 2001) to measure the response times for each item and each participant. Specifically, we delimited 160 periods of 2.5 s from each audio file (one per participant) that correspond to the repetition time for scan acquisition. Within each identified scan, we delimited the beginning of oral response according to the audio-spectrogram (Figure 25). Response latencies were calculated based on the difference between the beginning of oral response and the beginning of the scan, given that pictures were presented at the beginning of each scan. Based on oral responses, the correct response rate (% of CR) and the mean reaction time (RT, in milliseconds) for correct responses were calculated. The run lasted 7.06 min.

### **Functional MRI Acquisition**

The study was performed in a whole-body 3T MR scanner (Philips Achieva) with a 32-channel head coil. For functional scans, the manufacturer-provided gradient-echo/T2\*-weighted EPI method was used. Forty-four interleaved axial slices parallel to the bi-commissural plane were acquired. Slice thickness was 3 mm. The in-plane voxel size was 2.3 × 2.3 mm (220 × 220 mm field of view acquired with 88 × 85 pixel data matrix, reconstructed



with zero filling to  $96 \times 96$  pixels). The main sequence parameters were TR = 2.5 s, TE = 30 ms, and flip angle =  $80^\circ$ . A T1-weighted high-resolution three dimensional anatomical volume was acquired, via a 3D T1 TFE sequence (field of view =  $256 \times 240 \times 160$  mm; resolution:  $0.89 \times 0.89 \times 1$  mm; acquisition matrix:  $272 \times 250 \times 160$  pixels; reconstruction matrix:  $288 \times 288 \times 160$  pixels).

## Data Processing

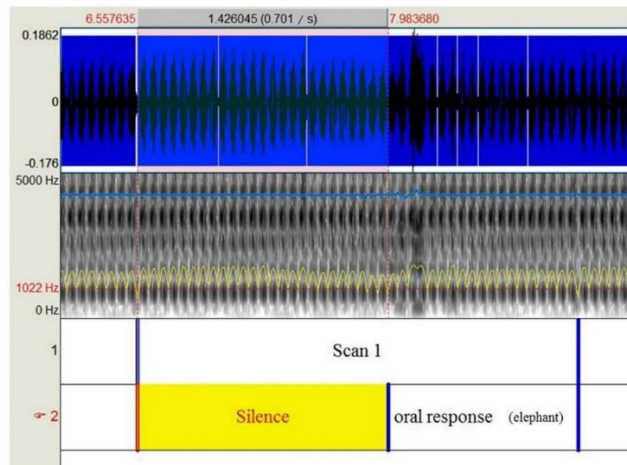
### Cognitive Scores and Naming Performance

Cognitive values were within normal neuropsychological ranges for all but one participant (MMSE < 24), who was then excluded from the study. Two other participants were also excluded owing to abnormal behavioral responses (RTs > 2 SD). Twenty- seven participants were thus retained. For recall, we aimed to determine: (1) which strategy was used by older adults to maintain equivalent naming accuracy than younger adults (semantic or executive); and (2) which HR mechanisms might explain longer naming latencies: (a) in older adults compared to younger adults; and (b) in slower older adults compared to faster older adults (in relation to cognitive reserve). For (1), we inferred the two strategies, semantic vs. executive, from HR indices reflecting patterns of HR. For their calculation, see below. The cut-off between YG and OG was based on the median age of 59 years. To test the effect of naming latencies, OG was divided into two groups based on the naming latencies, with a faster group (OG/RT+;  $n = 7$ ,  $M = 830.52$  ms,  $SD = 53.02$ ) and a slower group (OG/RT-;  $n = 7$ ,  $M = 1004.61$  ms,  $SD = 68.57$ ). The OG/RT+ and OG/RT- did not differ in terms of age ( $Z = -0.384$ ,  $p = 0.710$ ) and other cognitive scores (see Table 3), except for naming latencies ( $Z = -3.13$ ,  $p = 0.001$ ).

**Table 2.** Demographic information and inclusion criteria for all participants.

	YG		OG		Mann-Whitney tests	
	N=13		N=14			
	5 females		3 females		Z	p
Age	40.07	8.33	71.21	6.93	-4.418	<0.01
Socio-cultural	4.00	0.00	3.85	0.36	-1.390	0.550
Laterality	85.00	16.99	90.00	11.87	-0.817	0.430
MMSE	29.53	0.66	29.07	1.20	-1.024	0.375
HAD_A	5.92	2.46	6.21	1.96	-0.098	0.943
HAD_D	2.46	1.56	3.92	2.84	-1.329	0.202
Dubois	10.00	0.00	9.92	0.26	-0.964	0.756

*Mann-Whitney tests were performed between younger and older participants. Analyses show that younger and older participants differ only on age. Significant results are in bold. Abbreviation: YG, Younger group; OG, Older group; MMSE, Mini-Mental State Evaluation; HAD\_A, Hospital Anxiety and Depression scale\_Anxiety; HAD\_D, Hospital Anxiety and Depression scale\_Depression*



**Figure 25.** Shows the procedure to extract response times recorded during the object naming task under functional magnetic resonance imaging (fMRI).

### *Objective 1: naming accuracy*

YG and OG were compared on cognitive scores (i.e., language, memory, executive, and perceptuo-motor processes) and naming performance (RTs, %CR) using Mann-Whitney tests. We also performed Mann-Whitney tests on the HR indices between the YG and the OG, to determine which strategy was used to maintain naming accuracy.

### *Objective 2: naming latencies*

Difference in HR indices between YG and OG (based on Objective 1) were controlled for by including RT as a covariate during naming, determining whether the age difference was explained by naming latencies. We also performed Mann-Whitney tests on HR indices between OG/RT+ and OG/RT- to evaluate the cognitive reserve mechanism at intra- and inter-hemispheric levels.

### *Cerebral activation during object naming*

**Pre-processing.** Preprocessing was performed using SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) implemented in MATLAB 2014 (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). As the use of a study-specific template (SST) is recommended for aging studies to avoid methodological bias attributable to morphometric inter-individual differences (Huang et al., 2010; Fillmore, Phillips-Meek and Richards, 2015), we first created an SST. The T1-weighted anatomical volumes were coregistered to the mean image created by the realignment of the functional images and segmented via DARTEL using the six tissue probability maps. We generated an SST by matching all of the tissue class images provided during the segmentation step, and then normalized this template to the MNI space. The T1-weighted anatomical volumes were normalized to the SST. Then temporal correction of the realigned functional images was performed. The deformation field generated by the segmentation was subsequently used for the normalization of functional volumes. Finally, each functional volume was smoothed by means of an 8-mm full width at half maximum (FWHM) Gaussian kernel.

**Table 3.** Non-parametrical analyses between faster older adults (OG/RT+) and slower older adults (OG/RT-) on the object naming task on inclusion criteria, cognitive scores and object naming performance.

		OG/RT+ N=7		OG/RT- N=7		Mann-Whitney tests	
		Mean	SD	Mean	SD	Z	p
Inclusion criteria	Age	70.71	9.14	71.71	4.46	-0.384	0.710
	Socio-cultural	3.85	0.37	3.85	0.37	0.00	1.00
	Laterality	90.42	9.88	89.57	14.39	-0.332	0.805
	MMSE	28.71	1.60	29.42	0.53	-0.556	0.620
	HAD_A	5.71	1.70	6.71	2.21	-1.110	0.318
	HAD_D	3.42	2.82	4.42	2.99	-0.642	0.535
	Dubois	9.85	0.37	10.00	0.00	-1.00	0.710
Naming	<b>RTs</b>	<b>830.52</b>	<b>53.02</b>	<b>1004.61</b>	<b>68.57</b>	<b>-3.130</b>	<b>0.001</b>
	%CR	98.86	1.46	98.71	1.38	-0.335	0.805
Executive	TMT-A	42.00	14.25	52.28	7.56	-1.599	0.128
	[TMT-B] minus [TMT-A]	57.00	25.31	52.00	11.71	-0.576	0.620
Language	Verbal fluency	21.28	8.03	19.00	5.50	-0.383	0.710
	Verbal automatisms	35.14	2.03	34.42	1.98	-0.581	0.620
	Mill-Hill	40.00	2.51	10.14	1.67	-0.258	0.805
Memory	Forward digit span	8.71	2.21	8.71	2.28	0.000	1.000
	Backward digit span	8.57	3.45	9.00	2.08	-1.121	0.318
	MacNair	13.85	5.04	15.85	6.89	-0.563	0.620

*Analyses show that the two groups differ only on RTs for naming (in bold). Abbreviation: OG, Older group; MMSE, Mini-Mental State Evaluation; HAD\_A, Hospital Anxiety and Depression scale\_Anxiety; HAD\_D, Hospital Anxiety and Depression scale\_Depression; TMT-A, Trail Making Test, version A; TMT-B, Trail Making Test, version B.*

## Neuroimaging

**Statistical first-level analyses.** The fMRI signal was analyzed using the general linear model at an individual level (Friston et al., 1994, 1995). For each participant, two conditions of interest (task, control) were modeled as two regressors, constructed as box-car functions convolved with a canonical hemodynamic response. Movement parameters derived from realignment correction were entered in the design matrix as six additional regressors of no interest, in order to account for motion-related variability. The time series for each voxel were high-pass filtered (1/128 Hz cutoff).

**Statistical second-level analyses.** One-sample *t*-test group analysis was performed to obtain activation for the main contrast of interest (task > control) for all participants ( $N = 27$ ;  $k = 5$ ;  $p < 0.05$  corrected;  $t = 5.9$ ). Activated regions were identified and labeled via the macroscopic parcellation of the MNI single subject reference brain (Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

**ROI analysis.** To determine the effect of age and naming latencies on intra and inter-hemispheric asymmetry, we first defined anatomical regions of interest (ROI) based on previously reported results for object naming (Indefrey and Levelt, 2004; Indefrey, 2011) and semantic memory (Binder et al., 2009). We obtained the following ROIs: (a) *frontal level*: inferior frontal gyrus (IFG), middle frontal gyrus (MFG), superior frontal gyrus (SFG),

supplementary motor area (SMA); (b) *temporal level*: postero-inferior temporal/ fusiform gyrus (FG), middle-inferior temporal gyrus (ITG), middle temporal gyrus (MTG), anterior temporal lobe (ATL) and hippocampus; (c) *parietal level*: inferior parietal lobule (IPL). We also included the insula, given its role in lexical production (Indefrey and Levelt, 2004). Second, to get ROIs based on naming-task related activity, we defined the ROIs based on the peak activity in our population. To account for anatomo-functional variability of the activation related to age, we defined the coordinates of each ROI separately, for each participant, using the leave-one-out (LOSO) method (Esterman, Tamber-Rosenau, Chiu and Yantis, 2010; Prevost et al., 2018). Accordingly, 27 one-sample *T*-tests analyses (Task > Control contrast) were run, each one leaving out one participant. Based on these analyses, we determined the peak of activation of each ROI for the participant left aside. Each ROI was symmetrically defined in the left and right hemispheres. Each ROI was defined as a sphere (6 mm radius; Heath et al., 2012), centered on the activation peak. For each ROI and each participant, we extracted the mean beta values (i.e., BOLD-contrast signal) for the task and the control condition. BOLD-contrast values, calculated from the difference task minus control, were retained for further analyses. These BOLD-contrast differential values were separated into two groups of category regions (CR), an anterior CR (grouping 4 frontal regions and insula) and a posterior CR (grouping 6 temporo-parietal regions). Table 4 shows the mean spatial coordinates and standard deviation for each ROI. Based on BOLD-contrast task-specific values for each right and left region located in either the anterior or the posterior CR, we defined four HR indices, two at an intra-hemispheric level (anterior vs. posterior) and two at an inter-hemispheric level (left vs. right). The intra-hemispheric HR indices were as follows: left anterior-posterior asymmetry index ( $L_{AP}$ ), calculated as the difference between left anterior and left posterior CR, and right anterior-posterior asymmetry index ( $R_{AP}$ ), calculated as the difference between right anterior and right posterior CR. For an illustrative purpose, we mention below the formula used for calculating the  $L_{AP}$  index:

$$L_{AP} = \frac{\sum_1^5 \text{left anterior}}{5} - \frac{\sum_1^6 \text{left posterior}}{6} \quad (1)$$

including left anterior<sup>1</sup>= left IFG, left anterior<sup>2</sup>= left MFG, left anterior<sup>3</sup>= left SFG, left anterior<sup>4</sup>= left Insula, and left anterior<sup>5</sup>= left SMA; left posterior<sup>1</sup>= left FG, left posterior<sup>2</sup>= left MTG, left posterior<sup>3</sup>= left ITG, left posterior<sup>4</sup>= left ATL, left posterior<sup>5</sup>= left hippocampus, and left posterior<sup>6</sup>= left IPL. The inter-hemispheric HR indices were as follows: anterior left-right asymmetry index ( $A_{LR}$ ), calculated as the difference between left anterior and right anterior CR, and posterior left-right asymmetry index ( $P_{LR}$ ), calculated as the difference between left posterior and right posterior CR. Each of these four HR indices was used for correlation analyses with age, naming performance, and cognitive scores.

## RESULTS

This section is structured in three parts: *General results* (aging effects on cognitive performance, naming performance and cerebral activity); *Objective 1: Naming accuracy*, and *Objective 2: Naming latencies*.

## General Results

### *Cognitive Scores*

Results of Mann Whitney analyses performed for cognitive scores in young and old age groups are presented in Table 5.

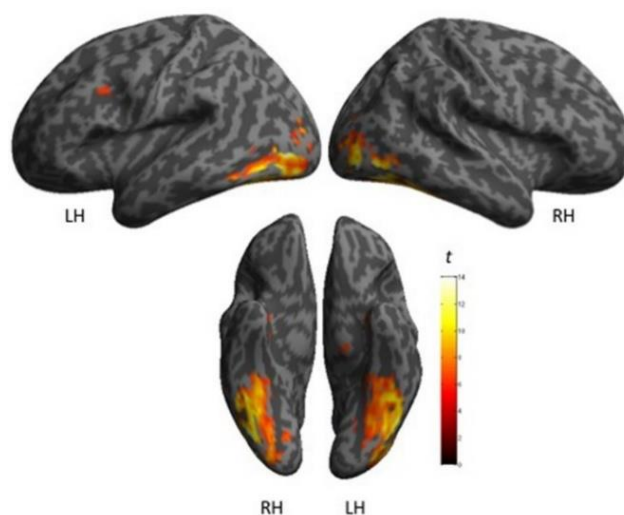
As illustrated in Table 5, we obtained significant differences between YG and OG on the verbal automatism test ( $Z = -3.321$ ,  $p = 0.001$ ), MacNair questionnaire ( $Z = -2.141$ ,  $p = 0.033$ ), executive score ( $Z = -3.981$ ,  $p < 0.05$ ), and TMT A scores ( $Z = -3.108$ ,  $p = 0.001$ ). The difference between YG and OG was not significant for verbal fluency ( $Z = -1.779$ ,  $p = 0.076$ ), Mill-Hill scores ( $Z = -0.933$ ,  $p = 0.375$ ), and forward ( $Z = -1.319$ ,  $p = 0.212$ ) and backward ( $Z = -1.000$ ,  $p = 0.350$ ) digit span tests. Overall, OG showed preserved language and memory functioning despite increased subjective memory complaints, with decline of executive functioning and general cognitive slowing.

### *Naming Performance*

As illustrated in Table 5, Man-Whitney analyses between YG and OG on RTs for object naming revealed that older adults were significantly slower than younger adults ( $Z = -2.473$ ,  $p = 0.012$ ). Importantly, no difference between YG and OG was observed for naming accuracy ( $Z = 0.681$ ,  $p = 0.519$ ).

### *fMRI Activation during Object Naming*

The cerebral network for object naming was obtained by calculating the main contrast, Task vs. Control, that elicited bilateral activation of the FG, ITG and hippocampus, and left activation of the inferior frontal and left pre-central gyri (see Figure 26 and Table 6).



**Figure 26.** Shows maps of activation during object naming for all participants ( $N = 27$ ), as projected onto 3D anatomical templates. The color scale indicates the t-value of the activation.

## Objective 1: Naming Accuracy

### Analyses between HR Indices and Age Groups

As illustrated in Table 7a, our results indicate a significant difference between YG and OG only for the  $L_{AP}$  indices ( $Z = -2.329$ ,  $p = 0.019$ ). The difference was not significant for  $A_{LR}$  ( $p = 0.128$ ),  $P_{LR}$  ( $p = 0.830$ ) and  $R_{AP}$  ( $p = 0.239$ ) indices. Compared to the YG, the OG showed greater activity in the left temporo-parietal regions (YG, Mean =  $-0.21$ , SD =  $0.22$ ; OG, Mean =  $-0.48$ , SD =  $0.29$ ).

## Objective 2: Naming Latencies

When controlling for naming latencies (ANCOVA analysis), the difference between YG and OG on  $L_{AP}$  indices (see above) remained significant ( $F(1,26) = 6.450$ ,  $p = 0.018$ ). This result indicates that the increase left temporo-parietal asymmetry in OG was not related to increase naming latencies with age.

Mann-Whitney test comparing OG/RT+ and OG/RT- (see Table 7b) indicates that faster older participants (OG/RT+) showed less inter-hemispheric asymmetry on the  $A_{LR}$  indices ( $Z = -2.236$ ,  $p = 0.026$ ) than slower older participants (OG/RT-). The difference was not significant for other HR indices ( $P_{LR}$ ,  $p = 0.902$ ;  $L_{AP}$ ,  $p = 0.620$ ;  $R_{AP}$ ,  $p = 0.805$ ).

**Table 4.** Mean and standard deviation for activation peaks for each region of interest (ROI) labeled according to the AAL atlas and to Brodmann Areas.

		x	y	z	AAL label	Brodmann Area
Anterior	Left insula	-33.7 ( $\pm 1.25$ )	22.0 ( $\pm 4.34$ )	9.0 ( $\pm 2.03$ )	Insula_L	BA 13
	Right insula	33.7 ( $\pm 1.25$ )	22.0 ( $\pm 4.34$ )	9.0 ( $\pm 2.03$ )	Insula_R	BA 13
	Left IFG	-54.9 ( $\pm 0.38$ )	24 ( $\pm 0.38$ )	23.0 ( $\pm 0$ )	Frontal_Inf_Tri_L	BA 45
	Right IFG	54.9 ( $\pm 0.38$ )	24 ( $\pm 0.38$ )	23.0 ( $\pm 0$ )	Frontal_Inf_Tri_R	BA 45
	Left MFG	-29.8 ( $\pm 0.96$ )	10.0 ( $\pm 0$ )	32.3 ( $\pm 1.73$ )	Frontal_Mid_L	undefined
	Right MFG	29.8 ( $\pm 0.96$ )	10.0 ( $\pm 0$ )	32.3 ( $\pm 1.73$ )	Frontal_Inf_Oper_R	undefined
	Left SFG	-11.0 ( $\pm 0$ )	20.4 ( $\pm 1.88$ )	42.1 ( $\pm 3.34$ )	Frontal_Sup_L	BA 32
	Right SFG	14.0 ( $\pm 0$ )	12.0 ( $\pm 0.38$ )	47.0 ( $\pm 0$ )	Frontal_Sup_R	undefined
	Left SMA	-8.7 ( $\pm 0.64$ )	18.5 ( $\pm 1.11$ )	47.3 ( $\pm 1.27$ )	Supp_Motor_Area_L	undefined
	Right SMA	12.2 ( $\pm 1.87$ )	13.9 ( $\pm 0.38$ )	47.0 ( $\pm 0$ )	Supp_Motor_Area_R	undefined
Posterior	Left FG	-46.2 ( $\pm 0.72$ )	-55.5 ( $\pm 3.66$ )	-15.7 ( $\pm 0.80$ )	Temporal_Inf_L	BA 37
	Right FG	45.3 ( $\pm 2.63$ )	-55.0 ( $\pm 1.59$ )	-16.0 ( $\pm 0$ )	Temporal_Inf_R	BA 37
	Left ITG	-50.0 ( $\pm 0$ )	-50.0 ( $\pm 0$ )	-16.0 ( $\pm 0$ )	Temporal_Inf_L	BA 20
	Right ITG	51.0 ( $\pm 0$ )	-54.1 ( $\pm 1.39$ )	-16.0 ( $\pm 0$ )	Temporal_Inf_R	BA 20
	Left MTG	-52.8 ( $\pm 0.96$ )	( $\pm 0.57$ )	-18.8 ( $\pm 0.57$ )	Temporal_Mid_R	BA 21
	Left ATL	-32.0 ( $\pm 0$ )	5.0 ( $\pm 0$ )	-25.0 ( $\pm 0$ )	Temporal_Pole_Sup_L	BA 38
	Right ATL	35.0 ( $\pm 0$ )	5.0 ( $\pm 0$ )	-25.0 ( $\pm 0$ )	Temporal_Pole_Sup_R	undefined
	Left Hippocampus	-26.8 ( $\pm 0.53$ )	-11.0 ( $\pm 0.38$ )	-22.0 ( $\pm 0$ )	Hippocampus_L	Hippocampus
	Right Hippocampus	25.0 ( $\pm 0$ )	-11.0 ( $\pm 0$ )	-22.0 ( $\pm 0$ )	Hippocampus_R	Hippocampus
	Left IPL	-49.8 ( $\pm 0.53$ )	-29.2 ( $\pm 0.8$ )	31.5 ( $\pm 1.6$ )	SupraMarginal_L	BA 40
Right IPL	42.8 ( $\pm 1.03$ )	-31.8 ( $\pm 0.9$ )	32.0 ( $\pm 0$ )	Undefined	BA 40	

Significant differences are in bold. Abbreviation: YG, Younger group; OG, Older group; TMT-A, Trail Making Test, version A; TMT-B, Trail Making Test, version B. En rouge les corrections apportées par rapport à la version sur article.



**Table 5.** Non-parametrical analyses between younger participants (YG) and older participants (OG) on naming performance and cognitive scores.

		YG N=13		OG N=14		Mann-Whitney tests	
		Mean	SD	Mean	SD	Z	p
Naming	<b>RTs</b>	<b>819.59</b>	<b>72.06</b>	<b>917.56</b>	<b>107.83</b>	<b>-2.475</b>	<b>0.012</b>
	%CR	98.31	1.88	98.79	1.36	-0.681	0.519
Executive	<b>TMT-A</b>	<b>30.61</b>	<b>9.66</b>	<b>47.14</b>	<b>12.19</b>	<b>-3.103</b>	<b>0.001</b>
	<b>[TMT-B] minus [TMT-A]</b>	<b>23.00</b>	<b>8.15</b>	<b>47.14</b>	<b>12.19</b>	<b>-3.108</b>	<b>0.001</b>
Language	Verbal fluency	28.53	10.99	20.14	6.72	-1.779	0.076
	<b>Verbal automatisms</b>	<b>30.66</b>	<b>3.25</b>	<b>34.78</b>	<b>1.96</b>	<b>0.321</b>	<b>0.001</b>
	Mill-Hill	38.23	4.30	40.07	2.05	-0.933	0.375
Memory	Forward digit span	10.08	2.67	8.71	2.16	-1.319	0.212
	Backward digit span	9.38	2.32	8.78	2.75	-1.000	0.350
	<b>MacNair</b>	<b>9.84</b>	<b>5.56</b>	<b>14.85</b>	<b>5.89</b>	<b>-2.141</b>	<b>0.033</b>

Significant differences are in bold. Abbreviation: YG, Younger group; OG, Older group; TMT-A, Trail Making Test, version A; TMT-B, Trail Making Test, version B.

## DISCUSSION

We aimed to evaluate the effect of normal aging on lexical production, in terms of intra- and inter-HR (HR indices) of cerebral activation during an object naming task. Our main objective was to identify possible compensatory mechanisms that could explain the maintenance of accuracy (%CR, Objective 1) in older participants associated with increased lexical production response latencies (RTs, Objective 2). Our results showed increased recruitment of left posterior temporo-parietal cortex along the left anterior-posterior axis in older, compared to younger, participants. This result is in agreement with the semantic hypothesis, suggesting that older adults might enhance the recruitment of semantic knowledge to maintain naming accuracy. Moreover, in older participants, we found an anterior inter-hemispheric asymmetry that correlated with shorter RTs (i.e., better performance), suggesting that the bilateral anterior frontal regions might reflect compensatory executive-based mechanisms in relation to the cognitive reserve. The following section presents a more detailed and comprehensive discussion of our results, with two parts: (1) aging effects on cognitive performance; and (2) aging effects on HR patterns during object naming in relation to accuracy and response latencies.

### Aging Effects on Cognitive Performance

Based on cognitive scores, our older participants were less efficient for executive functions and visual analysis, in line with other studies showing aging effects for executive functions (Tomer and Levin, 1993; Cepeda et al., 2001; Ashendorf et al., 2008; Turner and Spreng, 2012), perceptual processing and speed of sensory-motor processing (Cerella et al., 1990; Salthouse, 2004). However, in our study, working memory (backward digit span) and verbal short-term memory (forward- digit span) remained intact in older participants, contrary to other findings (Hultsch, Hertzog, Small, McDonald-Miszczak and Dixon, 1992; M. Wang et al., 2011; Logie and Morris, 2014). The fact that, in this study, older adults were well educated and had high socio-cultural levels might explain the preservation of some cognitive abilities (Orsini et al.,

1986). Despite adequate scores for both short and long term memory, older participants reported subjective memory complaints more frequently. However, it has been shown that subjective memory complaints may be unrelated to objective deficits (Bolla, Lindgren, Bonaccorsy and Bleecker, 1991; Mol, van Boxtel, Willems and Jolles, 2006). Finally, verbal automatism scores increased in older participants, suggesting an increase of overlearned knowledge and automatic retrieval processes with age. Age differences for verbal automatism scores may point to a cohort effect that could potentially skew interpretations of the results (see Froger, Tacconat, Landré, Beigneux and Isingrini, 2009 who compared verbal automatism between older groups only, for example). Overall, our findings are in agreement with previous studies suggesting that older adults show a greater decline in executive functions than in language functions (Glisky, 2007; Harada et al., 2013).

### **Aging Effects on Hemispheric Reorganization (HR) during Naming in Relation to Accuracy and Response Latency**

The main contrast, Task minus Control, revealed that object naming elicited activation of the classical cerebral network reported for this task, including bilateral FG (perceptual and semantic processes; Whatmough et al., 2002; Mion et al., 2010; Ding et al., 2016), bilateral ITG (conceptual lexical retrieval; Indefrey, 2011), bilateral hippocampus (semantic memory retrieval; Sawrie et al., 2000; Binder and Desai, 2011), left IFG (lexico-semantic selection and phonological processes; Binder et al., 2009; Indefrey, 2011) and left pre-central gyrus (syllabification and articulatory processes, output phonology; Indefrey, 2011). Based on naming results, older participants were as accurate as younger ones, suggesting unimpaired sized vocabulary and lexical knowledge. This is consistent with other findings (Villardita, Cultrera, Cupone and Mejia, 1985; Wierenga et al., 2008; Boudiaf et al., 2018; see Goulet et al., 1994 for a review), allowing us to evaluate possible strategic differences between older and younger adults in manipulating lexical information during object naming. Indeed, a first indication of differential strategies according to age is that, despite normal accuracy, older adults were significantly slower than younger adults. The increased response times in older adults have been frequently reported by other studies and are attributable to various causes, including general slowing of processing speed (Salthouse, 1996; Feyereisen et al., 1998), decline of executive functioning (F. I. M. Craik and Byrd, 1982; West, 2000; Lustig et al., 2007), decline of working memory (Kemper and Sumner, 2001; Caplan and Waters, 2005), decline of perceptual processes (Baltes and Lindenberger, 1997; Schneider and Pichora-Fuller, 2000), and a deficit in lexical access (N. L. Bowles, 1989; Barresi et al., 2000; Mirman and Britt, 2013). Lima et al. (1991) proposed that a common general slowing of processing speed can explain aging effects for both lexical (domain-specific) and non-lexical (domain-general) processes. In the same vein, Rogalski, Peelle and Reilly (2011) showed that longer RTs for naming in older participants were attributable to a slowing down of general processing, rather than to perceptual or contextual deficits. The idea that naming speed is related to executive and/or other general processes is also consistent with our previous findings (Baciu et al., 2016; Boudiaf et al., 2018) on lexical production with aging. Furthermore, we observed that the OG might be divided into two groups based on naming latencies, the faster OG (OG/RT+) and the slower OG (OG/RT-). The two subgroups differed only on naming latencies, raising the



question of what mechanisms led to the situation in which the OG/RT+ group showed shorter RTs than the OG/RT- group in the context of cognitive reserve theory. The following section is divided into two parts, (a) the relation between preserved naming accuracy and HR mechanisms with aging (younger vs. older participants); and (b) the relation between naming latencies and HR mechanisms with aging and between older participants.

As described in the previous sections, our analyses were mainly based on the calculation of two intra- ( $L_{AP}$  and  $R_{AP}$ ) and two inter-hemispheric ( $A_{LR}$  and  $P_{LR}$ ) HR indices reflecting patterns of reorganization. Based on previous studies, we initially hypothesized that two strategies could be developed by older adults to perform lexical production: a semantic strategy suggesting supplementary involvement of semantic processes (Ansado, Marsolais et al., 2013; Lacombe et al., 2015) and/or an executive strategy assuming that in case of difficulty in performing the task, older adults would recruit executive functions to retrieve and generate words faster (Wierenga et al., 2008). We observed that  $L_{AP}$  asymmetry was higher for older participants than younger ones, suggesting the use of a semantic strategy to perform naming with aging. Our findings are in line with Ansado, Marsolais et al. (2013) and Lacombe et al. (2015), as these authors suggest that older participants rely on preserved semantic mechanisms by over-recruiting left temporo-parietal regions to perform the task. We posit that this result, referred as the left anterior-posterior aging effect (LAPA), reflects a domain-specific (linguistic) strategy to maintain performance in older adults for tasks involving semantic processes. However, further studies are needed to determine the direct relationship between semantic processing and the LAPA effect. Our study only shows an indirect relation based on anatomical regions, but has the virtue of highlighting a new HR mechanism that was not discussed otherwise. The LAPA effect was not mediated by naming latencies, reinforcing its compensatory role to naming.

**Table 6.** Shows main effect of the object naming in all participants ( $n = 27$ ), in terms of peaks of activation for the contrast task > control (one sample t-test).

Cluster k	Label AAL	Peak {mm}			Peak (statistics)	
		x	y	z	T	Z
1172	<b>Occipital_Mid_L</b>	<b>-43</b>	<b>-80</b>	<b>-1</b>	<b>14.44</b>	<b>7.67</b>
	<i>Occipital_Inf_L</i>	-46	-61	-13	12.67	7.25
	<i>Fusiform_L</i>	-41	-66	-13	11.81	7.02
1161	<b>Occipital_Inf_R</b>	<b>39</b>	<b>-80</b>	<b>-10</b>	<b>14.04</b>	<b>7.58</b>
	<i>Fusiform_R</i>	37	-71	-13	12.77	7.28
	<i>Temporal_Inf_R</i>	44	-57	-16	12.53	7.22
82	<b>Hippocampus_L</b>	<b>-23</b>	<b>-6</b>	<b>-22</b>	<b>8.20</b>	<b>5.81</b>
79	<b>Hippocampus_R</b>	<b>25</b>	<b>-9</b>	<b>-22</b>	<b>7.63</b>	<b>5.57</b>
	<i>ParaHippocampal_R</i>	16	-4	-22	7.24	5.39
26	<b>Precentral_L</b>	<b>-39</b>	<b>8</b>	<b>29</b>	<b>7.50</b>	<b>5.51</b>
	<i>Frontal_Inf_Tri_L</i>	-41	14	29	7.15	5.35
60	<b>Temporal_Inf_R</b>	<b>-9</b>	<b>-27</b>	<b>-19</b>	<b>7.45</b>	<b>5.49</b>

The most significant voxels of the cluster are in bold. For each peak, the number of voxels ( $k$ ), the AAL label, the coordinates ( $x, y, z$ ; in mm) and the  $T$  and  $Z$  values are indicated.

**Table 7.** Non-parametrical analyses between (a) YG and OG, and (b) OG/RT+ and OG/RT- on hemispheric reorganization (HR) indices

(a)		L <sub>AP</sub>	R <sub>AP</sub>	A <sub>LR</sub>	P <sub>LR</sub>
YG N=13	Mean	-0.21	-0.32	0.13	0.02
	SD	0.22	0.32	0.16	0.16
OG N=14	Mean	-0.48	-0.49	0.03	0.02
	SD	0.29	0.32	0.11	0.15
Z		-2.329	-1.213	-1.553	-0.243
p		<b>0.019</b>	0.239	0.128	0.830
(b)		L <sub>AP</sub>	R <sub>AP</sub>	A <sub>LR</sub>	P <sub>LR</sub>
OG/RT+ N=7	Mean	-0.54	-0.44	-0.03	0.05
	SD	0.28	0.28	0.08	0.11
OG/RT- N=7	Mean	-0.43	-0.54	0.10	-0.009
	SD	0.32	0.36	0.10	0.20
Z		-0.575	-0.319	-2.236	-0.192
p		0.620	0.805	<b>0.026</b>	0.902

Significant differences are in bold. For L<sub>AP</sub> and R<sub>AP</sub>, negative values indicate posterior > anterior asymmetry and positive values indicate anterior > posterior asymmetry. For A<sub>LR</sub> and P<sub>LR</sub> negative value indicate right > left asymmetry and positive value indicate left > right asymmetry. Abbreviation: YG, Younger group; OG, Older group; L<sub>AP</sub>, left anterior-posterior asymmetry; R<sub>AP</sub>, right anterior-posterior asymmetry; A<sub>LR</sub>, anterior left-right asymmetry; P<sub>LR</sub>, posterior left-right asymmetry.

In the older group, participants with faster naming latencies (OG/RT+) showed reduced anterior inter-hemispheric asymmetry as compared to participants with slower latencies (OG/RT-). This suggests a compensatory role for the bilateral frontal regions, in line with the HAROLD model (Cabeza, 2002; Cabeza et al., 2002). Similar effects and interpretations were previously revealed for other processes, such as episodic memory, working memory, and inhibitory control (see Cabeza *et al.*, 2002 for a review). Altogether, these findings indicate that bilateral frontal recruitment reflects domain-general, unspecific compensatory mechanisms occurring with age. Cappel, Gmeindl and Reuter-Lorenz (2010) reported that the recruitment of right prefrontal cortex for a verbal working memory task was dependent on the task demands in older participants. Specifically, the right prefrontal cortex was additionally recruited for low task-demands and was associated with normal performance. With higher task demands, the recruitment of prefrontal cortex decreased in parallel with performance, reflecting its failure to adapt to increased task demands above a certain threshold. In our study, the over-activation of right frontal regions in faster older adults may reflect compensatory recruitment of executive and attentional processes (Weissman and Banich, 2000). However, when task demands become too high, older participants fail to recruit the right hemisphere, resulting in increased naming latencies. In relation to the cognitive reserve theory (Stern, 2002, 2009), we suggest that the ability to recruit bilateral frontal regions during naming reflects higher neural networks flexibility to cope with higher task demands. These preliminary results need to be validated by further experiments to understand better the differential recruitment of frontal executive functions in older adults, according to their performance and the level of task-demands. Indeed, task demands are classically induced by the task (e.g., low demand task conditions vs. high demand task conditions). For example, it would be interesting to evaluate

the effect of task-demands induced by the task (e.g., using low and high frequency words) to determine the relationship between bilateral frontal recruitment (HAROLD model) and the ability to cope with task-demands (cognitive reserve).

Overall, our results suggest at least two co-existent HR patterns and two strategic mechanisms at play in object naming, according to age and to performance: the LAPA effect and the HAROLD model. The newly described model, the LAPA effect, entails an intra-hemispheric left asymmetry with greater involvement of temporo-parietal regions explained by supplementary access to semantic resources engaged to perform a lexical production task. In contrast, the HAROLD model, also tested in older adults, is related to more domain-general mechanisms, consisting of supplementary recruitment of frontal executive regions to maintain a good level of performance. Our findings—mainly the LAPA effect—add to other existing models already described in the literature, such as the CRUNCH (Reuter-Lorenz and Cappell, 2008) and STAC (Reuter-Lorenz and Park, 2014 for a revised version) models. However, these models suggest that multidimensional sources may contribute to the diverse mechanisms and strategies developed with aging, such as anatomo-functional properties (e.g., brain volume, white matter integrity, neural specificity), functional reorganization (e.g., bilateral frontal recruitment, neurogenesis), life experience (e.g., intellectual activities, stress), and learning or training. Thus, assessment of aging effects on cognitive tasks, should be considered in the context of many other factors including occupation, daily and social activities, nutrition, and exercise (Fratiglioni et al., 2004; Paillard-Borg, Wang, Winblad and Fratiglioni, 2009; Allès et al., 2012; B. J. Small et al., 2012).

A main limitation of this study is related to the sample size, as only 27 participants took part in our experiment, limiting the statistical power of our analyses. As a consequence, we used non-parametric analyses that are adapted for small sample size, allowing us to compare subgroups (YG vs. OG; OG/RT+ vs. OG/RT-). Furthermore, the small sample size limited our analysis approach to selecting subject-specific ROIs for the computation of HR indices. Hence, having only one group of participants, it was not possible to select activity peaks from one sample, and to analyze BOLD-contrast signal changes from the another. The later approach is more conservative in removing serial testing effects (Kriegeskorte, Lindquist, Nichols, Poldrack and Vul, 2010), especially when studying age effects. By using the leave-one-out methodology, we posit that the deep circularity issue, although not totally removed, is diminished (Esterman et al., 2010). Further studies are needed to improve detection sensitivity by increasing the number of participants.

## CONCLUSION

Our findings suggest that aging has separate and differential effects on the mechanisms and cerebral substrates of lexical production: (a) a LAPA effect with asymmetric anterior-posterior activation and supplementary recruitment of temporo-parietal regions in older adults, suggesting the use of a semantic strategy; (b) bilateral frontal activation (i.e., the HAROLD pattern) in faster older adults, suggesting executive-based and domain-general strategies. The originality of our findings lies in both the description of a new pattern of HR occurring in aging,

the LAPA effect, and in underscoring the fact that several mechanisms, involving different strategies and patterns of reorganization might coexist when performing a cognitive task, depending on difficulty, performance and age.

#### **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

EH was involved in design, data analysis, data interpretation, drafting and final approval of the submitted version and approval for all aspects of the project. NB was involved in design and data analysis, final approval of the submitted version and approval for all aspects of the work. EC was involved in data analysis, data interpretation, final approval of the submitted version and approval for all aspects of the project. CP was involved in data analysis, final approval of the submitted version and approval for all aspects of the work. NF was involved in design and neuropsychological evaluation, final approval of the submitted version and approval for all aspects of the work. AK was involved in drafting and final approval of the submitted version and approval for all aspects of the project. AJ was involved in data analysis, data interpretation, drafting work, final approval of the submitted version and approval for all aspects of the project. MB was involved in design, data interpretation, drafting work, final approval of the submitted version and approval for all aspects of the project.

### **5.3. Synthèse des résultats**

*Rappel des objectifs et hypothèses.* L'objectif de l'Étude 1 était de déterminer la nature des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale mises en place lors du vieillissement par l'étude des profils de réorganisation cérébrale aux niveaux intra et inter-hémisphérique. Pour cela, nous avons considéré l'effet de l'âge (jeunes vs. âgés) et des performances comportementales de DO chez les personnes âgées ( $TR_{DO}$  courts vs.  $TR_{DO}$  longs). Sur la base des activations cérébrales des régions impliquées dans les processus de DO, nous avons calculé deux indices de réorganisation intra-hémisphérique ( $L_{AP}$  et  $R_{AP}$ ) et deux indices de réorganisation inter-hémisphérique ( $A_{LR}$  et  $P_{LR}$ ). D'après l'hypothèse sémantique, nous nous attendions à observer (a) une asymétrie antéro-postérieure des régions temporo-pariétales gauches plus importante chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes (effet de l'âge) et/ou chez les personnes âgées rapides que chez les personnes âgées lentes (effet des performances), ou (b) une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique des régions postérieures. À l'inverse, d'après l'hypothèse exécutive, nous nous attendions à observer (c) une asymétrie antéro-postérieure des régions frontales gauches plus importante chez les personnes âgées (personnes âgées rapides) par rapport aux jeunes adultes (personnes âgées lentes), ou (d) une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique antérieure.

Concernant l'effet du groupe d'âge (perspective homogène du vieillissement), nous observons une asymétrie intra-hémisphérique gauche ( $L_{AP}$ ) plus importante chez les personnes âgées que chez les jeunes adultes en faveur des régions temporo-pariétales, en accord avec l'hypothèse sémantique. Cet effet ne s'explique pas mieux par les  $TR_{DO}$ . En effet, lorsque les  $TR_{DO}$  sont contrôlés, la différence d'asymétrie intra-hémisphérique gauche entre les jeunes adultes et les personnes âgées reste significative. Ainsi, l'augmentation de l'asymétrie intra-hémisphérique gauche en faveur des régions temporo-pariétales n'est pas due au ralentissement des  $TR_{DO}$  observé lors du vieillissement. Nous avons appelé ce profil de réorganisation hémisphérique l'effet LAPA, pour *left anterior-posterior aging effect* (en comparaison au modèle PASA). L'effet LAPA est en accord avec les résultats observés par Ansado, Marsolais, *et al.* (2013) lors d'une tâche de fluence verbale et indique que les personnes âgées mettent à profit leurs connaissances sémantiques lors de la récupération et de la sélection de l'information lexicale via le recrutement des régions temporo-pariétales de l'hémisphère gauche. Dans l'Étude 1, nous avons utilisé un paradigme d'IRM fonctionnelle en bloc, évaluant ainsi l'activité cérébrale soutenue et permettant d'inférer un changement dans la stratégie globale de DO, plutôt que lié au traitement spécifique de chaque item. Ainsi, sur la base de nos résultats, nous ne pouvons pas exclure le fait que les personnes âgées mettent également en place une stratégie

exécutive lors du traitement de l'information lexicale, notamment en fonction de la difficulté de la tâche (Wierenga *et al.*, 2008). L'effet LAPA s'interprète dans le cadre de l'hypothèse CRUNCH. En effet, la tâche de DO nécessitant peu de ressources cognitives, les personnes âgées recruteraient alors principalement les régions clés aux processus de sélection et de récupération de l'information lexicale afin de compenser un déficit éventuel des ressources de traitement de l'information.

Par ailleurs, nous observons que l'activation cérébrale des régions frontales au niveau inter-hémisphérique ( $A_{LR}$ ) est bilatérale chez les personnes âgées dont les  $TR_{DO}$  sont courts. En revanche, chez les personnes âgées dont les  $TR_{DO}$  sont longs, nous observons une asymétrie inter-hémisphérique gauche des régions frontales. Conformément à la littérature, nous faisons l'hypothèse que les personnes âgées dont le traitement de l'information lexicale est plus efficace (obtenant des  $TR_{DO}$  courts) ont recours à une stratégie de nature exécutive. Plus précisément, le recrutement de l'hémisphère droit permettrait de compenser un déficit de nature exécutive et/ou de vitesse de traitement (Cabeza, 2002), reflétant un mécanisme de compensation neurale (Stern, 2002). Néanmoins, sur la base de nos résultats, nous ne savons pas si les personnes âgées plus lentes présentent (a) un déficit de recrutement des régions frontales droites, ou plutôt (b) une suractivation des régions frontales gauches (avec recrutement similaire des régions frontales droites). D'après l'explication (b), les personnes âgées plus lentes recruteraient de façon accrue les régions frontales gauches pour faire face à la difficulté de la tâche (Roskies, Fiez, Balota, Raichle et Petersen, 2001), reflétant, dans ce cas, une stratégie inefficace de récupération de l'information lexicale. A l'inverse, d'après l'explication (a), la répartition bilatérale des ressources cérébrales allouées aux régions frontales reflèterait une stratégie plus efficace de récupération de l'information lexicale.

## 5.4. Conclusion

En fonction de la perspective abordée du vieillissement, homogène et hétérogène, nous observons la mise en place de stratégies compensatrices de nature différente. Spécifiquement, les personnes âgées présentent une asymétrie intra-hémisphérique gauche plus importante en faveur des régions temporo-pariétales que les jeunes adultes, indiquant l'utilisation d'une stratégie sémantique. Par ailleurs, les personnes âgées rapides présentent une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique frontale, comparativement aux personnes âgées plus lentes. Ainsi, et en supplément de la stratégie sémantique (perspective homogène), nous faisons l'hypothèse que l'accès aux représentations lexicales est également médié par une stratégie de nature exécutive (perspective hétérogène). Nous concluons que l'effet du vieillissement sur la DO se traduit par la coexistence de mécanismes de nature différente. Nos résultats soulignent la nécessité de prendre en compte non seulement une perspective homogène mais également une perspective hétérogène du vieillissement lorsque l'on s'intéresse au lien entre les mécanismes de réorganisation cérébrale et la DO au cours du vieillissement.

*Dans l'Étude 1, nous avons étudié l'effet de l'âge et des performances comportementales de DO chez les personnes âgées sur la représentation hémisphérique cérébrale lors d'une tâche de DO. Cependant, et en complémentarité de cette étude, l'évaluation de la connectivité effective du GFI gauche au sein du réseau de DO permet également de déterminer la nature des stratégies mises en place lors du vieillissement sain. Ainsi, dans le chapitre suivant, nous présentons deux études expérimentales dont l'objectif est de mieux caractériser les stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale, sur la base de la connectivité effective du GFI gauche lors d'une tâche de DO.*



# Chapitre 6. Connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche au sein du réseau de dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain.

---

Ce chapitre est divisé en deux parties. Nous présentons tout d'abord l'Étude 2 ayant pour objectif d'étudier l'effet de l'âge sur la connectivité effective entre le GFI gauche et les régions temporales latérales et temporales médiales gauches au cours d'une tâche de DO (perspective homogène). Nous présentons ensuite l'Étude 3 ayant pour objectif de mettre en évidence les régions avec lesquelles la connectivité effective du GFI gauche module les performances comportementales de DO chez les personnes âgées (perspective hétérogène).

## 6.1. Interactions fronto-temporales lors d'une tâche de dénomination orale d'objets au cours du vieillissement sain (Étude 2).

Les résultats de cette étude ont été publiés sous la forme d'un article intitulé :

**Hoyau, E., Roux-Sibilon, A., Boudiaf, N., Pichat, C. Cousin, E., Krainik, A., Jaillard, A., Peyrin, C., & Baciú, M. (2018).** Aging modulates fronto-temporal cortical interactions during lexical production. A dynamic causal modeling study. *Brain and Language*, 184, 11-19.

### 6.1.1. Objectifs et hypothèses opérationnelles

Lors du vieillissement, de nombreux auteurs rapportent que l'activité cérébrale du GFI gauche impacte les performances comportementales de DO (Holland *et al.*, 2011; Fertonani *et al.*, 2014; Meier *et al.*, 2016). Par ailleurs, le vieillissement sain s'accompagne d'une modulation de la connectivité structurale (Gunning-Dixon *et al.*, 2009), fonctionnelle (Damoiseaux *et al.*, 2006; Sala-Llonch *et al.*, 2015) et effective (Cabeza *et al.*, 1997; McIntosh *et al.*, 1999; Addis, Leclerc, Muscatell et Kensinger, 2010; Waring, Addis et Kensinger, 2013). Dans l'Étude 2, nous nous intéressons plus spécifiquement à la connectivité effective entre le GFI gauche, le gyrus temporal latéral gauche et le gyrus temporal médial gauche chez les jeunes adultes et chez les personnes âgées.

La connectivité effective entre le GFI gauche et le gyrus temporal latéral gauche (incluant les gyri fusiforme et temporal moyen postérieur) constitue la voie directe d'accès aux représentations lexico-sémantiques lors d'une tâche de DO (Duffau *et al.*, 2014). Nous faisons ainsi l'hypothèse que les processus de sélection et de récupération de l'information lexico-sémantique sont médiés par la connexion entre le GFI gauche et le gyrus temporal latéral gauche chez les jeunes adultes. Chez les personnes âgées, nous proposons que le rôle du gyrus temporal médial gauche (incluant l'hippocampe) est d'autant plus déterminant. Notamment, Catheline *et al.* (2015) observent que plus le volume cérébral de l'hippocampe gauche est



important et plus les personnes âgées génèrent un nombre important de mots lors d'une tâche de fluence verbale. Par ailleurs, McIntosh *et al.* (1999) observent que la connectivité entre le GFI gauche et le gyrus temporal médial gauche rend compte des performances de mémoire visuelle à court terme chez les personnes âgées, mais pas chez les jeunes adultes, indiquant un mécanisme de réorganisation cérébrale compensatoire. Le gyrus temporal médial gauche est connecté au GFI gauche par l'intermédiaire du faisceau unciné, reliant le lobe temporal antérieur aux régions frontales (Von Der Heide, Skipper, Klobusicky et Olson, 2013). D'après Duffau *et al.* (2014) et lors d'une tâche de DO, le faisceau unciné constitue la voie sémantique indirecte d'accès aux représentations sémantiques. Considérant le rôle prépondérant du gyrus temporal médial gauche lors du vieillissement, nous faisons l'hypothèse que les processus de récupération et de sélection de l'information lexico-sémantique sont médiés par le gyrus temporal médial gauche.

Nous dissociions deux mécanismes par lesquels le gyrus temporal médial gauche exercerait une influence sur la connectivité effective du GFI gauche lors de la réalisation d'une tâche de DO : soit (a) de réserve neurale, le gyrus temporal médial gauche agissant comme support à la voie sémantique directe, soit (b) de compensation neurale, le gyrus temporal médial gauche venant compenser un déficit d'activation de la voie sémantique directe. D'après *l'hypothèse de réserve neurale*, nous nous attendons à observer une connectivité significative entre le gyrus temporal médial gauche et le gyrus temporal latéral gauche chez les personnes âgées uniquement. D'après *l'hypothèse de compensation neurale*, nous nous attendons à observer une connectivité significative entre le GFI gauche et le gyrus temporal médial gauche chez les personnes âgées uniquement.

Dans la suite de ce chapitre, nous présentons l'article qui concerne cette étude expérimentale.

### 6.1.2. Etude 2 : Article 2

#### Aging modulates fronto-temporal cortical interactions during lexical production. A dynamic causal modeling study.

**Hoyau, E., Roux-Sibilon, A., Boudiaf, N., Pichat, C., Cousin, E., Krainik, A., Jaillard, A., Peyrin, C., & Baciou, M.**

*Brain and Language*, 2018 Sep ; 184, 11-19.

#### Résumé

Dans cette étude de modélisation causale dynamique (DCM), nous avons évalué l'effet de l'âge sur la connectivité effective d'un réseau cérébral impliqué dans la production lexicale. Des jeunes adultes et des personnes âgées ont réalisé une tâche de dénomination orale d'objets pendant l'acquisition en IRM fonctionnelle. La méthode DCM a été utilisée pour explorer les interactions entre quatre régions d'intérêt : le cortex occipital ; le gyrus temporal latéral ; le gyrus temporal médial ; et le gyrus frontal inférieur (GFI). Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la modulation de la connectivité fronto-temporale d'après l'hypothèse selon laquelle le vieillissement s'accompagne de stratégies différentes d'accès aux représentations sémantiques, soit par l'intermédiaire d'un mécanisme de réserve neurale (augmentation de la connectivité entre le gyrus temporal latéral et le gyrus temporal médial) soit par un mécanisme de compensation neurale (recrutement supplémentaire de la connectivité entre le GFI et le gyrus temporal médial). Chez les jeunes adultes, nos résultats indiquent une interaction bidirectionnelle entre le GFI gauche et le gyrus temporal latéral, en accord avec l'activation classique des représentations lexico-sémantiques. Chez les personnes âgées, nos résultats indiquent l'existence d'une interaction bidirectionnelle entre le GFI et le gyrus temporal médial, mais pas entre le GFI et le gyrus temporal latéral, ce qui suggère que les personnes âgées adoptent une nouvelle stratégie d'accès aux représentations lexico-sémantiques par le recrutement supplémentaire des connaissances sémantiques. Cette stratégie de compensation serait facilitée par un mécanisme de contrôle top-down du GFI gauche vers le gyrus temporal médial gauche. Nous discutons nos résultats dans le contexte de stratégies additionnelles recrutées par les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes afin de récupérer et produire les mots.

*Mots-clés* : vieillissement, langage, IRM fonctionnelle, lexicale, modélisation causale dynamique, connectivité effective.

#### Abstract

In this dynamic causal modeling (DCM) study, we evaluated the effect of age on the effective connectivity of a cerebral network involved in lexical production. Younger and older adults performed an object naming task during fMRI. The DCM was used to explore the interactions between four regions of interest: the occipital cortex, OC; the lateral temporal cortex, LTC; the medial temporal cortex, MTC; and the inferior frontal cortex, IFC. We mainly focused on the modulation of the fronto-temporal interaction, according to the hypothesis that aging requires strategies that modulate the access to the semantic knowledge, either through a neural reserve mechanism (increased MTC-LTC connectivity) or through a neural compensation mechanism (supplementary IFC- MTC connectivity). For younger adults, our results indicated a bi-directional interaction between the left IFC and LTC suggesting a typical activation related to lexico-semantic representations. For older adults, our results reveal the existence of bi-directional interaction between the IFC and MTC, but not between the IFC and LTC – which in turn suggests that older adults adapt a new strategy, via supplemental access to conceptual access and semantic retrieval processes. This neural compensation strategy would be facilitated by a top-down mechanism from the IFC to the MTC. We discuss our results in the context of the possible additional strategies used by older compared to younger adults, to retrieve and produce words.

Key words: Aging, Language, Functional MRI, Lexical, Dynamic causal modeling, Effective connectivity.

## INTRODUCTION

Unlike executive functions, memory, and processing speed, which decline rapidly with age (Salthouse, 2009), language remains stable longer, or can even improve with age (Kavé, Samuel-Enoch and Adiv, 2009; Salthouse, 2009; Ramscar, Hendrix, Shaoul, Milin and Baayen, 2014). Although reduced lexical production efficiency has been observed in older adults at a behavioral level (Burke and Shafto, 2004; Gollan and Brown, 2006; Verhaegen and Poncelet, 2013), they usually exhibit normal response accuracy for a typical production task such as object naming (Evrard, 2002; Boudiaf et al., 2018). This suggests that lexico-semantic knowledge is preserved during aging (Verhaegen, 2003). At the cerebral level, the normal response accuracy observed in older adults is reflected by the modulation of activity and functional connectivity in the cerebral networks subserving lexical production (Wierenga et al., 2008; Cotelli et al., 2010; Fertoni et al., 2014; Lacombe et al., 2015; Baciú et al., 2016). Such cerebral modulation of cerebral activity in older adults may be reflected either by increased recruitment of a dedicated functional network (i.e. a neural reserve mechanism), or by the recruitment of functional networks that are not normally involved in that function (neural compensation mechanism) (Stern, 2002; Steffener and Stern, 2012; D. Barulli and Stern, 2013).

In a previous fMRI study involving an object naming task, we found that relative to younger adults, older adults exhibited greater left fronto-temporal asymmetry, along with increased temporal region activity (Hoyau et al., 2017). This may be attributable to a compensatory mechanism used by older adults to maintain a normal accuracy level for lexical production, and can be regarded as an instance of either (a) neural reserve, i.e. an heightened activation of the semantic representations stored in the temporal regions (McIntosh et al., 1999; Simons and Spiers, 2003; Schon, Quiroz, Hasselmo and Stern, 2009); or (b) neural compensation, i.e. supplementary access to concepts and semantic knowledge that is mediated by top-down processes (Ansado, Marsolais et al., 2013; Lacombe et al., 2015; Boudiaf et al., 2018). Based on these findings (Hoyau et al., 2017), we hypothesized that neural reserve and neural compensation mechanisms involve different networks described below.

Within the core lexical production network, the left lateral posterior temporal cortex (LTC; fusiform and infero-temporal gyri) is thought to be mainly involved in object recognition and the semantic processing of visual attributes (Chao et al., 1999; Simons et al., 2003; Binder et al., 2009). The left LTC is also involved in semantic processing of categories (i.e. shared features between concepts; Tyler et al., 2013), whereas the left inferior frontal cortex (IFC) is involved in retrieval and cognitive control processes. In younger adults, the left IFC is connected to left LTC (Duffau et al., 2014), reflecting a direct semantic pathway. Then, we hypothesize for younger adults, that word retrieval involves the IFC-LTC path.

A study by Whatmough and Chertkow (2007) found that left LTC and hippocampal activity co-varied during two semantic retrieval tasks. This result highlights the role of the medial temporal cortex (MTC; hippocampal and parahippocampal regions) in supporting and facilitating conceptual access and semantic retrieval processes. The left hippocampus is also involved in the initial stages of associations between the various modalities of concept acquisition. It is thought that, once a concept has been acquired, the neocortex (the left LTC in

this case) alone can adequately retrieve semantic information – which in younger adults translates into reduced involvement of the MTC (Squire and Zola-Morgan, 1991; Breitenstein et al., 2005). Furthermore, left MTC activity has been related to feature-based semantic processing (i.e., distinctiveness between concepts; Tyler et al., 2013) and object- name binding processes (Hamamé et al., 2014). Also, patients with left temporal lobe epilepsy secondary to hippocampal sclerosis show decreased naming performance (see Bonelli et al., 2011), which suggests that the left MTC plays a crucial part in word production. Catheline et al. (2015) observed that reduced left MTC atrophy in older adults is predictive of higher scores of verbal fluency. Hence we hypothesized that word retrieval strategy is mediated by the left MTC in older adults. The fact that semantic knowledge is preserved or even improved in aging (Laver and Burke, 1993; Verhaeghen, 2003) may mean that older adults rely more on semantic knowledge for word retrieval. It thus follows that heightened connectivity between the left MTC and left LTC mechanism that is used for word retrieval in older adults may indicate the existence of the additional recruitment of networks related to stored semantic knowledge. On the other hand, the left IFC has also been found to be involved as a compensatory mechanism (Park and Reuter-Lorenz, 2009; Turner and Spreng, 2012). Thus in older adults a second mechanism of word retrieval processes, a top-down from the left IFC to left MTC, can be observed in older adults. The left MTC may play two different roles when it comes to facilitating lexical production during aging: (a) according to neural reserve, increased connectivity between the left MTC and the LTC may support the classical IFC-LTC path; or (b) according to neural compensation, the left MTC may facilitate semantic access and retrieval processes, thus indicating a strategic change in finding semantic representations, which are normally accessed via the left LTC.

Assessments of inter-regional connectivity are particularly helpful in determining whether neural reserve or neural compensation is the compensatory mechanism involved in lexical production during aging, a concept also supported by our working hypothesis. One methodological approach that can be used to evaluate connectivity between regions of interest is the dynamic causal modeling (DCM; (Friston, Harrison and Penny, 2003; Penny, Stephan, Mechelli and Friston, 2004).

In our DCM study, we investigated the effect of aging on effective connectivity between the three regions of interest involved in lexical production network: the left IFC, the left MTC (including the hippocampal and parahippocampal gyri) and the left LTC (including the fusiform and middle/inferior temporal gyri). A fourth region, the occipital region (OC), has also been included, as an input access of the lexical production network activated by the object naming task. We investigated the reciprocal interactions between these regions in two groups (younger and older adults). We expect that older adults use compensatory mechanisms in terms of (a) neural reserve, with increased MTC-LTC connectivity adjacent to the classical left IFC-LTC pathway, or (b) neural compensation, with supplementary involvement of left IFC-MTC.

## **MATERIAL AND METHODS**

### **Participants**

Our cohort consisted of 29 participants as follows: a Younger group, YG (N = 15, 5 females, M = 39.73, SD = 7.87, min = 30 y, max = 56 y) and an Older group, OG (N = 14, 3 females, M = 71.21, SD = 6.93, min = 59 y, max = 85 y). They were all right-handed (Edinburgh Handedness Inventory; Oldfield, 1971), had normal or corrected-to-normal vision, and exhibited no cognitive impairments (Mini Mental State Examination, MMSE; Folstein et al., 1975), psychiatric symptoms (Hospital Anxiety and Depression, HAD; Zigmond and Snaith, 1983) or episodic memory deficits (5-words test, Dubois et al., 2002). All of the participants were highly educated native speakers of French (Poitrenaud questionnaire; Kalafat et al., 2003). The relevant demographic information can be found in Table 8<sup>24</sup>. Participants provided their informed consent for this study, which was approved by the local ethics committee (CPP N°: 2014- A00569-38).

### **Picture naming (PN): Stimuli and procedure**

The participants performed a picture naming (PN) task whose 80 black and white stimuli represented objects and animals (DO-80 test; Metz-Lutz et al., 1991; see Figure 27) in a block-design paradigm alternating four times between task and control periods. During the task periods, 20 images per period were shown (each image for 2 s with an inter-stimulus interval of 500 ms) that the participants were asked to name as accurately and quickly as possible. The same number of simple images (circles and squares) were presented during each control period. During the task periods, the participants were asked to name the images; during the control periods they were asked to say either “square” or “round”. The stimuli were displayed using E-prime software (E-prime Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, Pennsylvania) and were rear-projected, using a video projector, onto a translucent screen located behind the MR scanner. The participants viewed this screen, at a distance of about 114 cm, via a mirror attached to a head coil. The oral responses were recorded using an MRI-compatible microphone (FORMI™ II, version 1.2) that was attached to the coil. Computation of correct-response rates (%CR) and mean correct-response reaction times (RT, in milliseconds) was based on audio recordings of the participants’ oral responses. Praat software (Boersma, 2001) was used to measure each participant’s RT values separately from the recorded files. The functional run lasted 7.06 min.

### **FMRI acquisition**

The experiment was performed in a whole-body 3 T MR scanner (Philips Achieva) with a 32-channel head coil at the MRI facility. For functional scans, the manufacturer-provided gradient-echo/T2\*- weighted EPI method was used. Forty-four adjacent axial slices parallel to the bi-commissural plane were acquired in an interleaved mode. The slice thickness was 3 mm. The in-plane voxel size was 2.3 × 2.3 mm (220 × 220 mm field of view acquired with an 88 × 85 pixel data matrix. This was reconstructed to 96 × 96 pixels with zero filling). The main

---

<sup>24</sup> La numérotation des tableaux et figures est différente de la version originelle

sequence parameters were TR = 2.5 s, TE = 30 ms, and flip angle = 80°. Finally, a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was acquired, using a 3D T1 TFE sequence (field of view = 256 × 240 × 160 mm; resolution: 0.89 × 0.89 × 1 mm; acquisition matrix: 272 × 250 × 160 pixels; reconstruction matrix: 288 × 288 × 160 pixels).

## Data processing

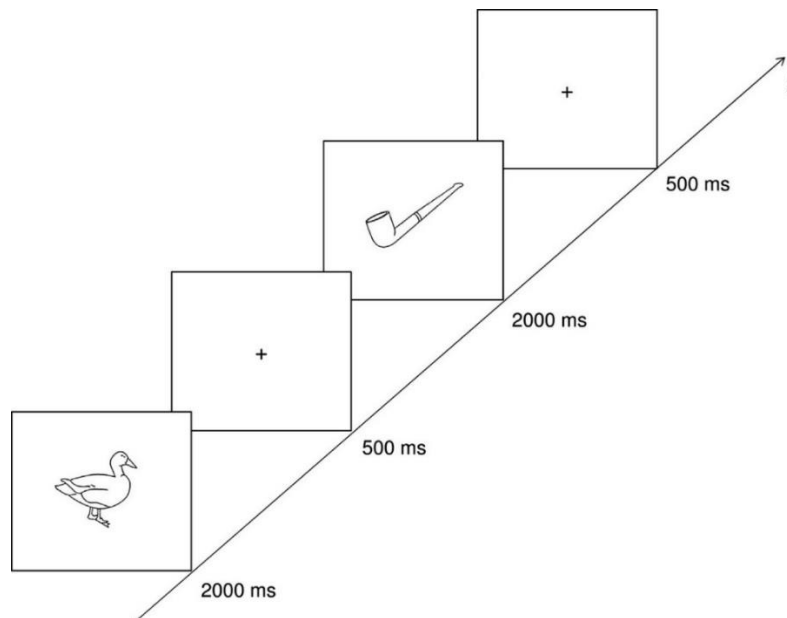
### fMRI data analysis

The general linear model (Friston et al., 1994, 1995) in SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, [http:// www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)) implemented in MATLAB 2014 (Math- works Inc., Sherborn, MA, USA) was used. The first preprocessing step was the creation of a study-specific template (SST). The SST consisted of an anatomical age-related template. The T1-weighted anatomical volumes were co-registered to the mean images created by the realignment procedure and segmented using the six tissue probability map with DARTEL. We created a SST by matching all the tissue class images previously calculated during the segmentation step, and we normalized this template to the MNI space. The use of a SST for aging studies is recommended to avoid methodological bias based on morphometric variations between individuals (Huang et al., 2010; Fillmore et al., 2015). After the creation of the SST, we performed the temporal correction of the realigned volumes. The T1-weighted anatomical volumes were normalized to the SST. Anatomical normalization parameters were subsequently used for the normalization of functional volumes. Finally, each functional volume was smoothed with an 8-mm FWHM (full width at half maximum) Gaussian kernel. The time series for each voxel was high-pass filtered (1/128 Hz cutoff for the PN task).

The fMRI signal was analyzed using a single-participant general linear model. For each participant, two conditions of interest (PN, Control) were modeled, comprising two regressors constructed as box- car functions convolved with a canonical hemodynamic response function. Movement parameters derived from realignment correction were entered into the design matrix as additional regressors of no interest, to account for motion-related variance. Analyses were performed at the individual subject level to examine the contrast between the two conditions ([PN > Control]), and to identify four regions (IFC, LTC, MTC, and OC) used as regions of interest (ROIs).

**Table 8.** Demographic information and cognitive evaluation

Gender ratio M/F	Groups				T test (ddl= 27)	<i>P value</i>
	Younger group 10/5		Older group 11/3			
	Mean	SD	Mean	SD		
Age	39.73	7.87	71.21	6.93	-11.391	< 0.05*
ESC	4.0	0.00	3.85	0.36	1.526	0.139
MMSE	29.6	0.63	29.07	1.20	1.492	0.147
HAD_Anxiety	6.26	2.63	6.21	1.96	0.060	0.952
HAD_Depression	2.8	2.54	3.92	2.84	-1.129	0.269
EM (5w D)	10.0	0.00	9.92	0.26	1.036	0.309



**Figure 27.** Examples of stimuli presented in the picture naming task.

### Dynamic causal modeling analysis

Time series were extracted from these four ROIs, for each participant individually. For each ROI, we first defined a search space on the basis of the activation peak identified in the second-level analysis (group-level analysis), with the [PN > Control] contrast. To ensure that the search spaces were not dominated by one of the groups, we privileged the peak of each group (YG and OG; Table 9a). In agreement with conventional methods (Stephan et al., 2010), we then localized the subject-specific maximum for each participant and for each ROI by selecting the nearest individual peak to the YG and OG group-level peak (for a similar peak selection procedure, see Benetti et al., 2009; Frässle et al., 2016; Kellermann, Scholle, Schneider and Habel, 2017), using a  $p$ -value threshold of  $p < .001$  uncorrected for multiple comparisons. A more liberal threshold of  $p < .1$  was used to find a peak in the MTC in one young participant, and in the IFC in one older participant. Mean coordinates of the individual peaks for each ROI and each group are summarized in Table 9b. It should be noted that in some cases, the nearest maximum was located in a different anatomical region to the region of interest, in which case we looked at the other nearby maxima, with the following anatomical constraints: For OC, the peak had to be in the inferior or middle occipital gyrus, jointly with the Brodmann area (BA) 18 or 19. For LTC, the peak had to be situated in the fusiform gyrus or in the inferior temporal gyrus, jointly with BA 37. For MTC, the peak had to lie in the hippocampal and parahippocampal gyri, jointly with BA 28 or 34. For IFC, the peak had to be placed in the inferior frontal gyrus. In this way, ROIs were defined based on both functional (group-level related) and anatomical constraints. After identification of individual peaks for all selected ROIs, we extracted principle eigenvariates (adjusted for the participant's effect of interest) from 6-mm spheres centered on subject-specific maxima.

**Table 9.** Picture naming activation in Younger and Older participants (group and individual analyses)

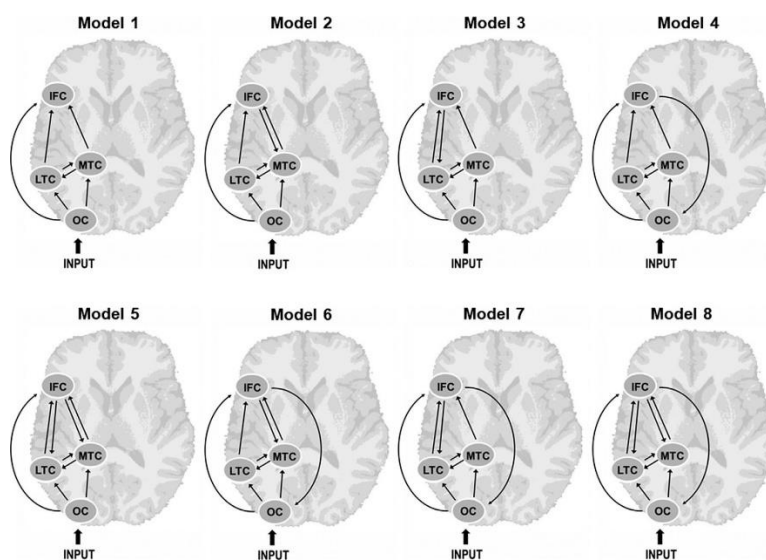
(a)	YG - group analysis			OG - group analysis		
	x	y	z	x	y	z
Left OC	-43	82	-4	-39	-80	-13
Left LTC	-43	-59	-13	-43	-48	-16
Left MTC	-27	-11	-22	-25	-3	-22
Left IFC	-41	16	26	-55	21	29
(b)	YG - individual analysis			OG - individual analysis		
	Mean x	Mean y	Mean z	Mean x	Mean y	Mean z
Left OC	-43 ± 4.38	-79 ± 1.79	-3 ± 4.03	-39 ± 3.75	-79 ± 3.59	-10 ± 3.29
Left LTC	-43 ± 4.29	-57 ± 4.61	-15 ± 2.65	-44 ± 3.64	-48 ± 3.2	-17 ± 2.27
Left MTC	-26 ± 5.95	-12 ± 6.95	-20 ± 8.31	-24 ± 5.78	-10 ± 6.21	-19 ± 5.03
Left IFC	-42 ± 6.27	22 ± 0.78	20 ± 9.81	-50 ± 7.62	19 ± 5.71	25 ± 6.42

We then defined alternative models (Figure 28) including these ROIs and a set of connections to test our specific hypotheses. We began by defining a basic model (Model 1) comprising four hubs (OC, LTC, MTC, and IFC), from which alternative models were then derived. We specified connections from OC to LTC and MTC, from LTC and MTC to IFC, as well as bidirectional connections between LTC and MTC (Catani, Jones, Donato and ffytche, 2003; Sehatpour et al., 2008; C. D. Smith et al., 2009; Duffau et al., 2014). We also specified a connection from OC to IFC. According to persuasive models on visual perception, these fast and direct connections may play a major part in rapid object recognition (e.g., Kveraga, Boshyan and Bar, 2007; Peyrin et al., 2010; Kauffmann, Chauvin, Pichat and Peyrin, 2015). This basic model was then declined into seven different models, including the basic connections as well as our various hypothesized top-down connections from the IFC (Figure 28). Hence, the models differed according to the target regions of the connections from the IFC. Model 2: connections lead from the IFC to MTC; Model 3: connections from the IFC to LTC; Model 4: connections from the IFC to OC; Model 5: connections from the IFC to MTC and LTC; Model 6: connections from the IFC to MTC and OC; Model 7: connections from the IFC to LTC and OC; Model 8: connections from the IFC to MTC, LTC and OC. For each specified model, endogenous parameters are estimated at the neuronal level using a hemodynamic forward model, to compare the predicted functional responses (i.e. predicted by the defined models) to the measured responses (i.e. extracted time series). Endogenous connection parameters reflect the effective baseline connectivity between regions (i.e. how the rate of change in the activity of one target region is influenced by an increase in activity in the source region). A positive parameter means that an increase in the activity in the source region results in an increase in the activity in the target region. Conversely, a negative parameter means that an increase in the activity in the source region results in a decrease in the activity in the target region. These parameters are expressed in Hertz (Hz). The evidence provided by the model, i.e. the probability of observing the measured data given a particular model, was then computed. The evidence of each model is approximated to the negative variational free- energy (Stephan, Penny, Daunizeau, Moran and Friston, 2009; Penny, 2012). This approximation is thought to point out the optimal compromise between the accuracy and complexity of a given model.



Alternative models were thus specified and compared based on their model evidence, using the Bayesian model selection (BMS) procedure to identify which model(s) best predict(s) the data (i.e. the likelihood that a given model could generate the observed data). The relative superiority of one model, compared to all the others, is given by the exceedance probability, i.e. the probability that this model is more likely than any other, given the data. We then applied the Bayesian model averaging procedure (BMA) to obtain a single model with new connectivity parameters, which correspond to the average connectivity of all models, but where each parameter used to calculate the average connectivity for endogenous parameters is weighted by the model evidence. Thus, models with high evidence contribute more to the “compound” model than models with lower evidence. Finally, the inference on parameters was made, to assess the significance of endogenous parameters (complete details on DCM methodology can be found in (Stephan et al., 2009, 2010; Seghier, Zeidman, Neufeld, Leff and Price, 2010)).

Model comparison was implemented using random effects (RFX) BMS in SPM12, with the DCM tool (DCM12 version) to compute exceedance and posterior probabilities (i.e. likelihood of a model given the data) at the group level (Stephan et al., 2009). It should be noted that exceedance probabilities sum to 1 over all the models tested. An exceedance probability of 0.9 for a particular model therefore indicates that this model is 90% more likely to be better than any other model tested, given the data. We used a RFX analysis (Stephan et al., 2009) given that this approach is appropriate for cognitive tasks, which can be performed with various cognitive strategies. The analysis takes into account variability of models across participants and hence prevents outliers from having too much influence on the results (on the contrary, a fixed effect analysis, FFX, is more suitable in cases where the winning model is a priori most likely to be the same for all participants, which is not the case here). We performed one BMS for the Younger Group (YG) and one for the Older Group (OG). The results are reported in terms of exceedance probability (probability that the models outperform others).



**Figure 28.** Illustration of the model space (Models 1–8). Endogenous connections are represented by arrows. External visual input is first processed by the posterior occipital cortex (OC) and is represented by a solid arrow. *OC*: Left occipital cortex; *LTC*: Left lateral inferior temporal cortex; *MTC*: Left medial temporal cortex; *IFC*: Left inferior frontal cortex.

## RESULTS

### Behavioral results

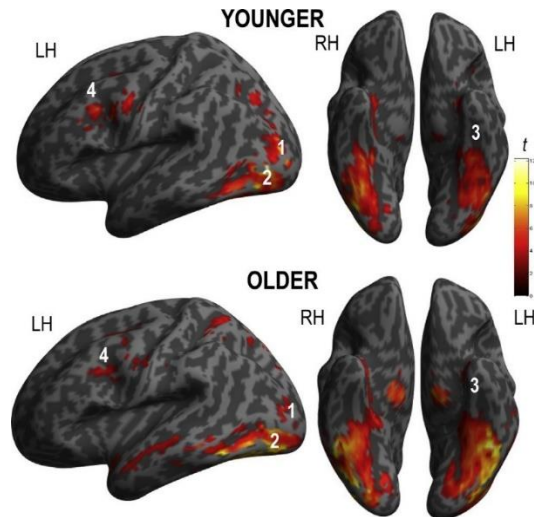
No significant difference was observed between the two age groups for PN, in terms of either %CR ( $T(25) = -1.032$ ,  $p = 0.311$ ; YG: mean = 98.13%, SD = 1.9; OG: mean = 98.79%, SD = 1.3) or RTs ( $T(27) = -1.121$ ,  $p = 0.272$ ; YG: mean = 864 ms, SD = 141; OG: mean = 917 ms, SD = 107).

### fMRI results

In a first step, the differences identified at individual level between the two conditions (PN and control) were included into a second-level analysis for all participants, using a one-sample t-test. This whole brain analysis revealed brain regions specifically involved in PN, for both YG and OG. Compared to the control condition, the PN condition ([PN > Control] contrast,  $p < 0.05$ ; family wise error corrected for multiple comparisons with a minimum cluster extent of 10 voxels, see Figure 29) elicited stronger activation in the bilateral lateral temporal cortex (LTC, including the fusiform and infero-temporal gyri), the bilateral medial temporal cortices (MTC, including the hippocampus and parahippocampus), and the left inferior frontal cortex (IFC, in the lower part of the left precentral gyrus and the left inferior frontal gyrus), all of which being involved in word production tasks. We also observed bilateral activation of the OC (BA 19), which was related to visual picture analysis. The same regions were activated for the YG and OG individually ( $p < .001$  uncorrected for multiple comparisons; see Figure 28). The activation peaks identified in the YG and OG (Table 9a) were used to localize the subject-specific maximums for each participant in each ROI in the DCM analysis. Using these activations and our hypotheses as a basis, we investigated effective connectivity between the left IFC, left LTC, and left MTC for the two groups. The OC was included as the access to the network. We focused on the left hemisphere based on our previous findings, which showed that aging modifies left frontal-temporal cerebral asymmetry during word retrieval (Hoyau et al., 2017). In that study, we hypothesized that aging modifies connectivity between the left IFC and left MTC and/or connectivity between the left IFC and left LTC during PN. The OC was included as an information input region.

### DCM results

For the YG, BMS revealed that Model 7 easily outperformed the other models, with an exceedance probability of 0.62. In Model 7, IFC exerts a modulating effect on LTC and OC, but not on MTC. The second best model for this group was Model 6, whose exceedance probability was 0.21 and in which IFC exerts a modulating effect on MTC and OC, but not on LTC. For the OG, BMS revealed that Model 8 was superior to the others, with an exceedance probability of 0.38. This model is characterized by the IFC exerting modulation on MTC, LTC, and OC. The second best model was Model 6, with an exceedance probability of 0.26. Model 6 is characterized by IFC exerting modulation on MTC and OC, but not on LTC.



**Figure 29.** Cerebral regions that are activated in the statistical contrast between the picture naming task and the control task for the younger and older groups. (1) Left posterior occipital cortex, OC; (2) Left lateral temporal cortex, LTC; (3) Left medial temporal cortex, MTC; (4) Left inferior frontal cortex, IFC.

Next, BMA was applied over the model space to obtain a single model with an average of the connectivity parameters, which are weighted by the evidence of their own models (i.e. by the probability of observing the measured data given by the model) for endogenous parameters. We performed inference on the parameters within the Bayesian framework, in line with the previous inference concerning model space (for a similar procedure, see Seghier et al., 2010; Desseilles et al., 2011; Richardson, Seghier, Leff, Thomas and Price, 2011; Kauffmann et al., 2015). BMA generates posterior distributions of model parameters with 10 000 Gibbs samples. The significance of each connectivity parameter can be assessed based on the proportion of samples from the posterior distribution that differs from zero. Significant effects are reported at a posterior probability threshold of  $p > 0.95$  for the positive connectivity parameters (excitatory influence) and at a posterior probability threshold of  $p < 0.05$  for the negative connectivity parameters (inhibitory influence).

**Table 10.** Endogenous parameters for DCM connections across models in Younger and Older participants.

Younger group				Older group			
Connection	Mean	Standard deviation	Posterior probability	Connection	Mean	Standard deviation	Posterior probability
<i>From To</i>				<i>From To</i>			
IFC OC	-0.335	0.020	0.000	IFC OC	-0.392	0.027	0.000
OC LTC	0.375	0.023	1.000	OC LTC	0.280	0.020	1.000
MTC LTC	0.027	0.022	0.889	MTC LTC	0.065	0.023	0.998
IFC LTC	0.068	0.022	0.999	IFC LTC	0.005	0.023	0.589
OC MTC	0.359	0.022	1.000	OC MTC	0.372	0.021	1.000
LTC MTC	0.197	0.024	1.000	LTC MTC	0.062	0.026	0.993
IFC MTC	0.027	0.020	0.916	IFC MTC	0.081	0.021	1.000
OC IFC	0.032	0.021	0.940	OC IFC	0.029	0.020	0.924
LTC IFC	0.161	0.025	1.000	LTC IFC	0.011	0.026	0.667
MTC IFC	0.007	0.023	0.626	MTC IFC	0.127	0.024	1.000

Significant parameters with posterior probabilities of  $p < 0.05$  (negative parameter, inhibitory connection) or  $p > 0.95$  (positive parameter, excitatory connection) are highlighted in bold.

BMA was applied to the eight models for each group separately, to obtain a single model with average connectivity parameters (weighted by the evidence of their models). The results are summarized in Table 10 and Figure 30. Concerning the YG, BMA revealed excitatory (positive) connections from OC to MTC (0.36 Hz) and LTC (0.37 Hz), an excitatory connection from LTC to MTC (0.20 Hz – the opposite connection was not significant), and bidirectional excitatory connections between LTC and the IFC (LTC to the IFC: 0.16 Hz; IFC to LTC: 0.07 Hz). Connections between MTC and the IFC were not significant. Finally, there was no significant connection from OC to the IFC, but an opposite inhibitory connection was revealed (–0.33 Hz). With respect to the OG, BMA demonstrated excitatory connections from OC to MTC (0.37 Hz) and to LTC (0.28 Hz), bidirectional excitatory connections between MTC and LTC (0.06 Hz each), and bidirectional excitatory connections between MTC and the IFC (MTC to IFC: 0.13 Hz; the IFC to MTC: 0.08 Hz). For this group, connections between LTC and the IFC were not significant. As for the YG, there was no significant connection from OC to the IFC, but the opposite connection was significant (–0.39 Hz, inhibitory). In summary, for the YG, there was an excitatory connection from the IFC to LTC, but not from the IFC to MTC. In contrast, for the OG, there was an excitatory connection from the IFC to MTC, but not from the IFC to LTC.

## DISCUSSION

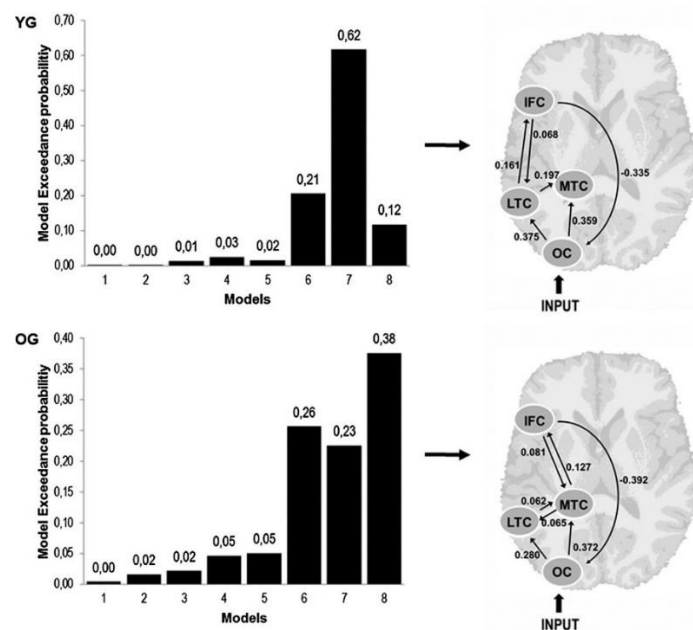
In this study we investigated younger and older adults to explore the effect of age on effective connectivity in a distributed network that is activated by an object naming task. Our goal was to identify new strategies and compensatory mechanisms that older adults can use in order to perform a lexical production task. To this end, we assessed the role of the left MTC in lexical production by investigating the interplay between the anterior frontal (left IFC) and posterior temporal (left LTC and left MTC) regions of the brain, which are involved in word production and semantic retrieval processes. We hypothesized the following: (a) compared to younger ones, older adults would recruit the left MTC, suggesting additional conceptual access, whereas (b) compared to older ones, younger adults would recruit the direct semantic pathway, depicted by the interaction between the left IFC and LTC. In addition, for older adults, two main compensatory mechanisms could be observed, one reflecting the neural reserve mechanism with an increased connectivity between the left LTC and the left MTC next to the direct semantic pathway, and another one reflecting the neural compensation mechanism, with additional top-down access from frontal (IFC) to temporal (MTC) regions involved in semantic processing.

With regard to intrinsic connections and according to the best explanatory model reflected by our analyses (see Figure 30), our results in the YG indicate significant bidirectional connections between the left IFC and left LTC, a significant unidirectional connection from the left IFC to left OC, but not from the left IFC to the left MTC. This finding indicates that occipito-temporo-frontal regions interact with each other, in agreement with their involvement in semantic retrieval. These depend on specific cerebral substrates and, in line with previous studies, on the anatomo-functional correlates of word production (Indefrey and Levelt, 2000, 2004; Indefrey, 2011). In the OG, the left IFC interacts bilaterally with left MTC, but not with

LTC, in agreement with the neural compensation hypothesis. Overall, older adults may use different strategies involving increased access to conceptual knowledge – which explains why the medial temporal regions are recruited. These findings are considered according to models of lexical production and semantic retrieval processes in the context of neurocognitive models of aging.

### Effective connectivity in younger adults: The direct semantic pathway

According to several lexical-production models (Levelt, 1989; Caramazza, 1997; Levelt et al., 1999), the main stages of lexical production are conceptual representation, word form analysis (lexico- semantic and lexico-phonologic representations) and articulation (Indefrey, 2011). These stages depend on a set of regions that appear to constitute the core components of word production. In the left cerebral hemisphere, these components are the precentral gyrus, middle and posterior parts of the superior and middle temporal gyri, LTC, the anterior insula, thalamus, and cerebellum (see Indefrey and Levelt, 2004). It is significant in this context that other auxiliary regions are also involved in lexical production such as medial temporal regions (including the hippocampal and parahippocampal gyri), involved in accessing concepts and knowledge from the semantic memory (Binder et al., 2009). Though not part of the core word production system (Indefrey, 2011), these regions are recruited during lexical production. Thus, our results on the intrinsic interactions between the left IFC, left LTC, left MTC and OC in YG are consistent with the core system network of lexical production (Duffau et al., 2014).



**Figure 30.** Group results for the two DCM considered. For each group, the exceedance probabilities for the eight models tested and the BMA analysis results for endogenous connections are expressed in Hz. Only significant parameters with posterior probabilities of  $p < 0.05$  (negative parameter, inhibitory connection) or  $p > 0.95$  (positive parameter, excitatory connection) are shown. *OC*: posterior occipital cortex; *LTC*: lateral temporal cortex; *MTC*: medial temporal cortex; *IFC*: inferior frontal cortex; *YG*: Younger group; *OG*: Older Group. The main results illustrated by this figure are: Lexico-semantic operations path  $IFC \rightarrow LTC$  for YG; Conceptual access and lexical retrieval path  $IFC-MTC$  for OG.

Furthermore, our findings show excitatory connections from OC to MTC and to LTC, and excitatory connections from LTC to MTC in YG, in addition to bidirectional excitatory connections between LTC and the IFC (see Figure 30). Surprisingly, we observed a negative value indicating inhibition between the IFC and OC in the YG. Other researchers have also observed an inhibitory connection from the IFC to OC, which may suggest enhancement of performance within the core lexico-semantic domain-specific system involving LTC, IFC, and MTC (N.k. Chen, Chou, Song and Madden, 2009; Poch et al., 2015). More precisely, Poch et al. (2015) suggested that to remove ambiguity from object recognition in high semantic demanding-tasks, inhibitory connections from the IFC to OC might inhibit the examination of irrelevant items.

### **Effective connectivity in older adults: The neural compensation mechanism and top-down connectivity to semantic memory**

Most studies tend to emphasize that the role of cerebral anterior frontal regions is reflective of compensatory mechanisms that are invoked by older adults. Specifically, frontal recruitment in older adults suggests attempts to compensate for posterior changes occurring in the aging brain and improve behavioral performance (Cabeza et al., 1997; C. L. Grady, 2000; Reuter-Lorenz and Cappell, 2008; Goh and Park, 2009). It has also been posited that reduced selectivity of posterior brain areas may be attributable to less effective inhibitory modulation from frontal regions (Gazzaley et al., 2008). Other authors found that frontal and temporal regions involved in lexical production are sensitive to aging (Bartzokis et al., 2001; Wierenga et al., 2008; Obler et al., 2010; Baciú et al., 2016). In terms of connectivity, Agarwal et al. (2016) found that left hemisphere language areas display increased functional connectivity in older adults with intact performance, and that their role appears to be compensatory, in order to preserve the function. Overall, compensatory mechanisms might take different forms. In this study, we aimed to determine which compensatory mechanism is used by the older adults to correctly perform an object naming task, either a neural reserve or a neural compensation mechanism.

In line with the neural compensation mechanism, we observed in the OG, bidirectional interactions between the IFC and MTC, but not between the IFC and LTC. This finding may be attributable to decreased efficiency of the lateral temporo-frontal path. For example, Chee et al. (2006) suggested that the decline of binding processes in older adults during scene perception might be explained by insufficient information processing of the ventral visual pathway. Furthermore, Gilbert and Moran (2016) observed that object recognition in younger adults was driven by bottom-up processes from the early visual cortex, and in older adults, by both bottom-up and top-down processes from the IFC, suggesting a decline of low-level bottom-up processes. Another explanation is that older adults recruit the IFC-MTC because of greater task-difficulty compared to younger adults. Some studies have shown (Rissman, Gazzaley and D'Esposito, 2008; Addis et al., 2010) that IFC-MTC connections are recruited for difficult tasks, while IFC-LTC connections are recruited for easier tasks. According to this view, older adults would need more cognitive resources to correctly perform the task, which involves additional involvement of the IFC-MTC in order to access semantic memory.

However, our findings did not indicate increased task-demands based on accuracy and response latencies on the object naming task. One explanation would be that older adults use a different strategy compared to younger ones, to access the semantic memory. Specifically, older adults might access semantic representations through a feature-based strategy (IFC-MTC path), whereas younger adults access semantic representations through an exemplar-based strategy (IFC-LTC path) (Tyler et al., 2004, 2013).

Our results revealed the presence of similar excitatory connections from the OC to the MTC and to LTC, and from the LTC to MTC in older than in the YG. Excitatory connections from the MTC to the LTC were also observed in the OG that were absent in the YG. The OG also maintains inhibitory connections from the IFC to the OC, probably in order to facilitate or reinforce domain-specific processes in the core system and maintain performance levels akin to those of younger adults.

## CONCLUSIONS

Our results show that lexical production in aging is associated with changes in brain connectivity, as reflected by the interactive connectivity between the regions involved in semantic retrieval and cognitive control. Top-down connectivity from frontal to temporal regions reflects change of strategies in older adults, which consists of strengthening mechanisms that facilitate the access to semantic memory (interactions between the IFC and MTC). Older adults appear to use compensatory mechanisms for lexical production, based on increased semantic memory access that under the influence of frontal control (IFC-MTC). This concept is consistent with the theory that semantic knowledge is invoked to a greater degree for purposes of lexical production in aging, via changes in brain connectivity (Ansado, Marsolais et al., 2013; Hoyau et al., 2017; Boudiaf et al., 2018).

### Statement of significance

Aging modulates the brain connectivity, as reflected by increased link between regions involved in semantic retrieval and cognitive control. To perform lexical production, older adults need more access to semantic memory (medial temporal cortex) via a top-down mechanism (inferior frontal cortex). This compensatory mechanism is used in the context of reduced efficiency of the direct semantic pathway for lexical retrieval, reflected by reduced connectivity between the inferior frontal and lateral temporal cortices.

### 6.1.3. Synthèse des résultats

*Rappel des objectifs et hypothèses.* L'objectif de l'Étude 2 était d'évaluer l'effet de l'âge sur la connectivité effective fronto-temporale lors d'une tâche de DO. Pour cela, nous avons utilisé la DCM permettant d'étudier le lien de causalité entre les régions considérées, ainsi que la force de connectivité entre ces régions. Nous faisons l'hypothèse que chez les jeunes adultes, les processus de sélection et de récupération de l'information lexico-sémantique seraient médiés par la connectivité entre le GFI gauche et le gyrus temporal latéral gauche, voie directe d'accès aux représentations sémantiques. À l'inverse, chez les personnes âgées, nous faisons l'hypothèse que le gyrus temporal médial gauche serait impliqué soit par un mécanisme de réserve neurale (connexion supplémentaire entre le gyrus temporal médial gauche et le gyrus temporal latéral gauche), soit par un mécanisme de compensation neurale (connexion additionnelle entre le GFI gauche et le gyrus temporal médial gauche).

Nos résultats indiquent que l'accès aux représentations lexico-sémantiques est médié par un réseau cérébral différent selon le groupe d'âge, reflétant des stratégies cognitives différentes. Conformément à nos hypothèses, nous observons que les jeunes adultes recrutent la voie sémantique directe via la connectivité effective entre le GFI gauche et le gyrus temporal latéral gauche. Chez les personnes âgées, nous observons une connexion bidirectionnelle entre le GFI gauche et le gyrus temporal médial gauche, en accord avec l'hypothèse d'un mécanisme de compensation neurale. Ce résultat indique que les personnes âgées utiliseraient une stratégie d'accès aux représentations lexico-sémantiques centrée sur le gyrus temporal médial gauche. Spécifiquement, le gyrus temporal médial gauche est impliqué dans la mise à jour de l'information sémantique en mémoire à long terme (Klooster et Duff, 2015). Par ailleurs, le gyrus temporal médial gauche est également impliqué dans l'accès aux propriétés sémantiques distinctives (Tyler *et al.*, 2013). La connectivité bidirectionnelle entre le GFI gauche et le gyrus temporal médial gauche constituerait ainsi un substrat anatomo-fonctionnel de la stratégie sémantique mise en place lors du vieillissement.

Cependant, la connectivité entre le GFI gauche et le gyrus temporal médial gauche est également impliquée dans les mécanismes de récupération des représentations en mémoire épisodique (Cansino, Maquet, Dolan et Rugg, 2002). Ainsi, nous ne pouvons pas exclure que le réseau incluant le GFI gauche et le gyrus temporal médial gauche lors de la DO chez les personnes âgées ne reflète pas, en addition, un accès aux représentations épisodiques comme support à la mémoire sémantique. Spécifiquement, le GFI gauche utiliserait l'image à dénommer comme un indice de récupération de l'information lexico-sémantique guidant la recherche en mémoire épisodique. Par exemple, Ritchey, Bessette-Symons, Hayes et Cabeza (2011) observent une interaction du traitement sémantique lors de l'encodage en mémoire épisodique chez les personnes âgées. Le traitement de l'information sémantique étant préservé, les personnes âgées utiliseraient alors une stratégie sémantique d'encodage de l'information épisodique en mémoire à long terme. De ce fait, les représentations lexicales seraient associées non seulement à des représentations de nature sémantique, mais également épisodique, permettant une récupération plus efficace de l'information lors de la DO.

#### **6.1.4. Conclusion**

Le réseau cérébral de sélection et de récupération de l'information lexico-sémantique recruté par les personnes âgées est différent de celui observé chez les jeunes adultes. Plus spécifiquement, chez les jeunes adultes, nous observons un profil de connectivité fronto-temporale latéral, reliant le GFI gauche au gyrus temporal latéral gauche. Chez les personnes âgées, nous observons un transfert de la connectivité effective du GFI gauche des régions temporales latérales vers les régions temporales médiales. Sur cette base et en accord avec l'hypothèse sémantique, nous suggérons que les personnes âgées recrutent un mécanisme de compensation neurale afin de récupérer l'information lexicale de manière efficiente.



## 6.2. Etude de la connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche sur le réseau de dénomination orale d'objets : effet des performances lors du vieillissement sain (Etude 3) : *Etude préliminaire en IRM fonctionnelle combinée à la neuromodulation.*

Les résultats de l'Étude 3 sont préliminaires, des acquisitions supplémentaires sont en cours. Cette étude a été réalisée avec une méthodologie combinant l'IRM fonctionnelle et la tDCS. Cette méthode combinée permet à la fois d'enregistrer, mais également de moduler l'activité cérébrale. Nous présentons une brève introduction théorique, la méthodologie utilisée pour évaluer nos hypothèses, puis les résultats préliminaires obtenus. Ces résultats sont discutés au regard de la littérature.

### 6.2.1. Introduction

A travers l'utilisation de la tDCS (Encart 5), de nombreux auteurs observent un effet bénéfique de la stimulation anodale du cortex ventro-latéral préfrontal gauche, incluant le GFI, sur les performances de production lexicale chez le jeune adulte (Fertonani *et al.*, 2010; Cattaneo, Pisoni et Papagno, 2011; Wirth *et al.*, 2011; Meinzer *et al.*, 2012, 2016), la personne âgée saine (Holland *et al.*, 2011; Fertonani *et al.*, 2014) et pathologique (Meinzer *et al.*, 2015), ou encore chez des patients aphasiques (Marangolo *et al.*, 2013). Par exemple, Fertonani *et al.* (2014) observent une diminution significative des  $TR_{DO}$  lorsque le GFI gauche est stimulé (condition anode,  $TR_{DO} 781 \pm 123$  ms), comparativement à une condition contrôle (ou sham,  $TR_{DO} 815 \pm 132$  ms) chez des participants âgés entre 61 et 93 ans. La stimulation a été appliquée pendant la réalisation de la tâche de DO (ou stimulation *online*), en appliquant un courant d'amplitude de 2 mA pendant 5 min. Holland *et al.* (2011) observent que la stimulation anodale du GFI gauche pendant la réalisation d'une tâche de DO, utilisant un courant d'amplitude de 2 mA pendant 20 min, diminue de manière significative l'activation cérébrale du GFI gauche chez des participants âgés entre 62 et 74 ans. De manière intéressante, plus les  $TR_{DO}$  sont courts et plus l'activation du GFI gauche est faible. Ainsi, Holland *et al.* (2011) suggèrent que la stimulation anodale du GFI gauche induit un mécanisme d'adaptation neuronale ayant pour conséquence une meilleure efficacité neuronale et ainsi une réduction de l'activité cérébrale de la région stimulée. Au niveau comportemental, l'adaptation neuronale se reflète par une diminution des  $TR_{DO}$  (voir également Meinzer, Lindenbergh, Antonenko, Flaisch et Flöel, 2013). Des résultats similaires sont observés lors de l'application d'une stimulation magnétique (TMS) chez des jeunes adultes Chouinard, Whitwell et Goodale (2009). Ainsi, l'activité cérébrale du GFI gauche semble déterminante dans les processus de récupération et sélection de l'information lexicale, notamment lors du vieillissement.

Antonenko *et al.* (2013) observent que les TR lors d'une tâche de compréhension syntaxique sont inversement corrélés à la connectivité fonctionnelle entre le GFI gauche (aire de Brodmann 44) et le GFI droit (aire de Brodmann 44/45), le gyrus angulaire droit (aire de Brodmann 39), ainsi que le gyrus frontal moyen gauche (aire de Brodmann 47/48) chez des participants âgés (70,4 ans  $\pm 3,2$ ). Ces régions sont impliquées dans la mémoire de travail, le contrôle exécutif, ou encore le traitement de l'information sémantique. Ainsi, plus les TR sont courts et plus la connectivité du GFI gauche vers des régions impliquées dans d'autres

processus cognitifs (ou connectivité inter-réseau) est faible. Par ailleurs, Antonenko *et al.* (2013) observent une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le GFI gauche et les régions temporo-pariétales impliquées dans le traitement du langage (i.e., connectivité intra-réseau ; insula gauche, aire motrice supplémentaire gauche, gyrus supra-marginal bilatéral, gyrus temporal moyen gauche, gyrus précentral droit et gyrus cingulaire antérieur bilatéral), ainsi qu'une augmentation de la connectivité avec le gyrus frontal supérieur (GFS) gauche, le thalamus gauche, ainsi que le gyrus angulaire bilatéral (i.e., connectivité inter-réseau) chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes (26,3±3,2 ans). Ce résultat, en accord avec la littérature (Onoda et Yamaguchi, 2013; Geerligts *et al.*, 2014; C. Grady *et al.*, 2016; Ferreira *et al.*, 2016), indique que le vieillissement sain est associé à une augmentation de la connectivité inter-réseau et à une diminution de la connectivité intra-réseau, dont les conséquences sont au détriment du fonctionnement cognitif. Au niveau fonctionnel, l'augmentation de la connectivité inter-réseau reflète un déficit de ségrégation (ou spécialisation des réseaux ; plus les réseaux impliqués dans des processus cognitifs différents sont interconnectés, et moins les processus cognitifs sous-jacents sont indépendants), tandis que la diminution de la connectivité intra-réseau reflète un déficit d'intégration (plus les régions impliquées dans un même processus cognitif sont interconnectées, et plus la fonction d'intégration fonctionnelle du réseau est importante). Aucune étude à notre connaissance ne s'est intéressée au lien entre le déficit d'intégration et de ségrégation des réseaux cérébraux et les performances comportementales de DO au cours du vieillissement. Ainsi, notre étude a pour objectif de déterminer dans quelle mesure le déficit d'intégration et/ou de ségrégation cérébrale rend compte des performances de DO chez les personnes âgées lors du vieillissement sain.

Afin de tester l'hypothèse selon laquelle la connectivité effective du GFI gauche au sein du réseau cérébral de DO module les performances comportementales de DO, nous avons utilisé la tDCS comme technique de neurostimulation. De nombreux auteurs observent que la tDCS module la connectivité fonctionnelle à l'état de repos (Keeser *et al.*, 2011; Meinzer *et al.*, 2012, 2013), mais également lors de la réalisation de tâches cognitives (Hampstead, Brown et Hartley, 2014; Holland, Leff, Penny, Rothwell et Crinion, 2016). Par exemple, Meinzer *et al.* (2013) observent que le profil de connectivité fonctionnelle au repos<sup>25</sup> après la stimulation du GFI gauche (anodale) chez des participants âgés entre 60 et 76 ans est similaire à celui observé chez des participants âgés entre 19 et 31 ans (en l'absence de stimulation). La stimulation anodale, d'amplitude 1 mA, a été appliquée pendant une durée de 6 min. Plus précisément, Meinzer *et al.* (2013) observent que la connectivité fonctionnelle des régions frontales bilatérales (incluant le GFI gauche, le gyrus frontal médial, et l'insula), du gyrus frontal moyen droit, ainsi que du GTS droit (aire de Brodmann 38) et du gyrus occipital moyen gauche est plus importante lors de la condition sham que lors de la condition anodale chez les personnes âgées, reflétant une hyper-connectivité frontale. A l'inverse, la connectivité fonctionnelle du gyrus cingulaire et du précunéus bilatéral ainsi que du gyrus angulaire droit (aire de Brodmann 39) est plus importante lors de la condition anodale que de la condition sham, et qualitativement similaire au profil de connectivité observé chez les jeunes adultes en condition sham. Ainsi, la

---

<sup>25</sup> Les auteurs ont utilisé une technique d'analyse des données mettant en évidence les régions dont la connectivité fonctionnelle augmente ou diminue en réponse à la stimulation, indépendamment des régions auxquelles elles sont connectées.

tDCS permettrait d'inverser l'effet de l'âge sur la connectivité fonctionnelle au repos. Lors d'une tâche de DO, Holland *et al.* (2016) observent que la stimulation anodale du GFI gauche, d'amplitude 2 mA appliquée pendant une durée de 20 min, augmente la connectivité entre le sulcus frontal inférieur gauche et le cortex ventral prémoteur gauche et corrèle significativement aux TR<sub>DO</sub>. D'après Holland *et al.* (2016), la stimulation anodale du GFI gauche lors d'une tâche de DO augmente le rapport signal (cible à dénommer) sur bruit (compétiteurs lexicaux). Dans notre étude, nous nous intéressons plus spécifiquement à l'effet de la tDCS offline, c'est-à-dire à l'état de repos, sur la connectivité effective du GFI gauche lors d'une tâche de DO. Nous faisons l'hypothèse que la stimulation anodale du GFI gauche induit une réorganisation de la connectivité effective des réseaux qui sous-tendent les processus de sélection et de récupération de l'information lexicale.

Pour résumer, plusieurs résultats soulignent l'importance de l'activité cérébrale du GFI gauche lors d'une tâche de DO au cours du vieillissement sain ; les personnes âgées manifestent une réduction de la connectivité intra-réseau et une augmentation de la connectivité inter-réseau à l'état de repos, impactant de manière négative le fonctionnement cognitif ; la tDCS module la connectivité du GFI gauche au repos et lors de la réalisation de tâches cognitives. Compte tenu de ces éléments, les objectifs de l'Étude 3 sont de déterminer (1) l'effet de la stimulation anodale sur la connectivité effective du GFI gauche lors d'une tâche de DO et (2) dans quelle mesure l'effet observé prédit les performances de DO chez les personnes âgées. Spécifiquement, (1) nous faisons l'hypothèse que la stimulation anodale du GFI gauche diminue la connectivité inter-réseau (compensant un déficit de ségrégation) et augmente la connectivité intra-réseau (compensant un déficit d'intégration) du GFI gauche. Par ailleurs, nous faisons l'hypothèse que (2) la variabilité des performances de DO peut s'expliquer par un déficit de ségrégation et/ou d'intégration. Nous partons du principe que l'effet de la tDCS est d'autant plus important que les performances sont faibles, uniquement pour les régions dont la connectivité effective avec le GFI gauche module les performances. Par analogie, s'exercer aux multiplications n'a un impact sur les scores aux tests évaluant la capacité à réaliser des multiplications que si, et seulement si, les performances initiales aux tests évaluant ces mêmes capacités étaient faibles. Nous faisons alors l'hypothèse que l'effet de la stimulation sur la connectivité inter-réseau (déficit de ségrégation) et/ou intra-réseau (déficit d'intégration) du GFI gauche est d'autant plus important que les performances sont faibles.

## 6.2.2. Matériel et méthode

### 6.2.2.1. Participants

Quatorze participants (dont 8 femmes) âgés entre 53 et 69 ans ( $62,64 \pm 5,30$  ans) ont participé à l'étude. Tous les participants étaient droitiers et de langue maternelle française. Aucun participant ne présentait de trouble du fonctionnement cognitif général (*mini-mental state examination*, MMSE, Folstein *et al.*, 1975; Kalafat *et al.*, 2003 pour la version française) ou frontal (*batterie rapide d'évaluation frontale*, BREF, Dartinet et Martinaud, 2005), ni de symptôme anxieux et/ou dépressifs (HAD, Zigmond et Snaith, 1983). Par ailleurs, les participants réalisaient plusieurs tests neuropsychologiques (TMT, Tombaugh, 2004 ; Stroop, Bayard, Erkes et Moroni, 2011 ; Mill-Hill B, Deltour, 1993; fluence verbale, Cardebat *et al.*,

1990). Les données descriptives sont présentées dans le Tableau 11. Les scores neuropsychologiques étaient tous dans la norme. Le nombre d'année d'étude après le bac était compris entre 0 (niveau bac) et 8 ans ( $3,57 \pm 2,47$  ans). Les participants avaient une vision normale ou corrigée. Tous les participants ont donné leur consentement écrit pour participer à l'étude et étaient rémunérés 40 euros pour leur participation. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique local (2017-A00834-49).

**Tableau 11.** Scores aux tests d'inclusion des participants à l'étude.

Variables	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
<b>Critères d'inclusions (n=14, H/F → 6/8)</b>				
Age	62,64	5,30	53	69
Latéralité manuelle	84,64	18,09	47	100
MMSE	29,78	0,42	29/30	30
BREF	17,5	0,65	16/18	18
HAD_Anxiété	3,78	1,88	0	6
HAD_Dépression	1,85	1,65	0	5
<b>Tests neuropsychologiques</b>				
Score de flexibilité (TMT-B - TMT-A) (secondes)	30,66	28,05	9	118
Score d'interférence (Stroop)	1,98	0,63	1,34	3,67
Score de vocabulaire (Mill-Hill B)	37,35	2,09	33	40
Score fluence verbale	26,28	4,21	18	33

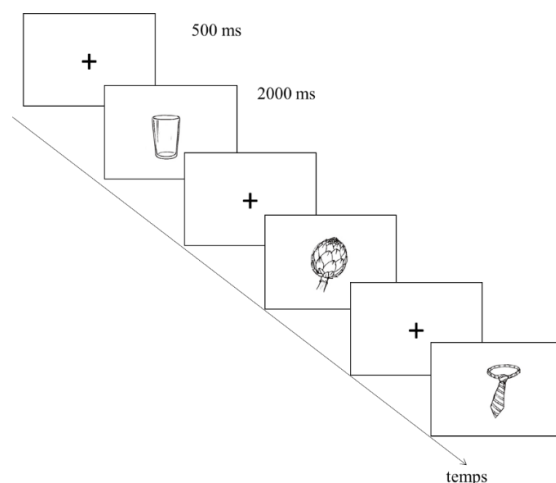
#### 6.2.2.2. Protocole expérimental

Les participants prenaient part à trois sessions d'expérimentation, une première session d'évaluation comportementale suivie de deux sessions d'évaluation en neuroimagerie et neurostimulation. Les évaluations comportementales et en neuroimagerie ont eu lieu sur la plateforme IRM du CHU Grenoble Alpes.

##### 6.2.2.2.1. Session d'évaluation comportementale

Lors de la partie comportementale, les participants réalisaient la tâche de DO issue de la batterie d'évaluation des troubles lexicaux (BETL, Tran et Godefroy, 2011). Les participants répondaient également à un questionnaire évaluant la fréquence de participation aux activités de loisirs (voir Études 4 et 5) et les stratégies de régulation émotionnelle (Christophe, Antoine, Leroy et Delelis, 2009) (voir Méthode Étude 5).

La tâche de DO issue de la BETL comprend 54 images représentant des objets naturels et fabriqués dessinés aux traits noirs sur fond blanc et contrôlés sur la fréquence lexicale (18 mots de fréquence élevée, moyenne et faible, respectivement), le nombre de syllabes (18 mots de 1 syllabe, 2 syllabes et 3 syllabes ou plus, respectivement), ainsi que sur la catégorie sémantique (27 objets naturels et 27 objets fabriqués). Les images étaient présentées sur un écran d'ordinateur (résolution de l'écran 1024x768) positionné à environ 40 cm du participant à l'aide du logiciel E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA).

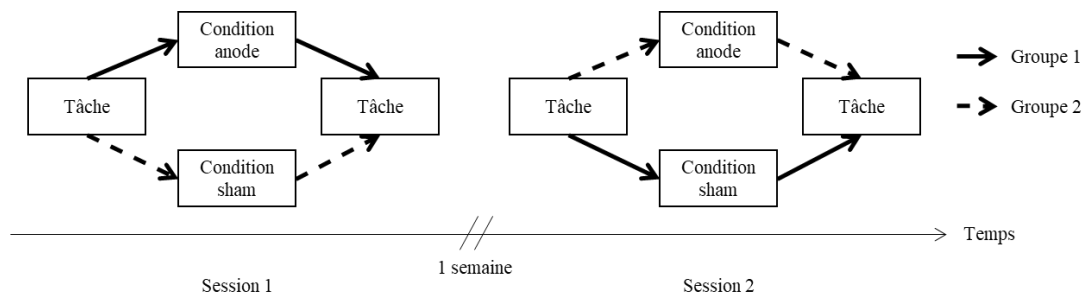


**Figure 31.** Protocole expérimental de la tâche de DO issue de la BETL.

Au début de l'expérience, deux exemples d'items étaient présentés aux participants (gâteau, banane), permettant de s'assurer de la compréhension des consignes. Les participants devaient dénommer le plus rapidement et le plus précisément possible chacune des images. Chaque essai était composé d'une croix de fixation au centre de l'écran présentée pendant 500 ms, puis une image apparaissait au centre de l'écran pendant 2000 ms (voir Figure 31). Les images étaient présentées à la suite les unes des autres. Les réponses orales des participants ont été enregistrées à l'aide d'un microphone et analysées par le logiciel Praat (Boersma et Weenink, 2001). Le %BR<sub>DO</sub> ainsi que les TR<sub>DO</sub> des items correctement dénommés ont été par la suite analysés.

#### 6.2.2.2.2. *Sessions d'évaluation en neuroimagerie et neurostimulation*

Les participants ont participé à deux sessions d'IRM fonctionnelle associées à la tDCS, une session de stimulation anodale (condition anode) et une session sham, ou contrôle (condition sham). L'expérimentateur principal de l'étude informait les participants que les deux sessions servaient à déterminer si l'effet de la stimulation se maintenait dans le temps. Ainsi, les participants pensaient recevoir une stimulation électrique anodale lors des deux sessions, nous permettant de réduire les biais de réponse des participants. Par ailleurs, seul l'expérimentateur en charge de la stimulation (différent de l'expérimentateur principal) était au courant du type de stimulation (anodale vs. sham) appliqué. A la fin de la deuxième session, l'expérimentateur principal annonçait aux participants qu'ils avaient été stimulés pendant une session, mais n'avaient reçu aucune stimulation pendant l'autre, et leur demandait s'ils avaient détecté une différence entre les deux sessions. Dans l'ensemble, aucun des participants n'a relaté de différence entre les deux sessions (i.e., n'a identifié d'absence de stimulation) ; bien au contraire, certains participants rapportaient avoir ressenti plus d'effets (picotements, échauffement au niveau de l'électrode) lors de la condition qui correspondait en réalité au sham. Les deux sessions étaient espacées d'une semaine et l'ordre des conditions était contrebalancé entre les participants. Ainsi, sept participants ont commencé par la condition anodale puis la condition sham et sept participants ont commencé par la condition sham puis la condition anodale. Le déroulement des deux sessions était similaire, excepté pour la nature de la stimulation (voir Figure 32).



**Figure 32.** Déroulé temporel des deux sessions de neuroimagerie.

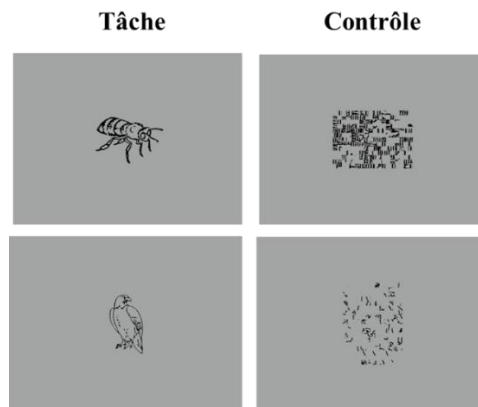
A l'arrivée du participant, l'expérimentateur en charge de la stimulation fixait le casque avec les électrodes de stimulation (modèle Starstim® 8, de la marque Neuroelectrics®) sur la tête du participant. Les éponges servant d'électrodes étaient au préalable humidifiées avec du sérum physiologique conformément aux recommandations du constructeur afin d'assurer la conductivité requise. Le matériel de stimulation était compatible IRM. Le participant était ensuite installé dans l'IRM. Chaque session durait environ 40 minutes : 8 minutes de tâche de DO (pré-stimulation), 20 minutes de stimulation pendant lesquelles le participant n'était impliqué dans aucune tâche mais restait éveillé et vigilant (contrôle de l'expérimentateur principal) et 8 minutes de tâche de DO (post-stimulation).

La tâche de DO était différente de celle utilisée lors de la session comportementale (voir ci-dessus). Afin d'éviter toute confusion, nous utilisons l'acronyme DO-IRM. La tâche de DO-IRM était composée de 48 dessins aux traits noirs sur fond gris issus de la base de données de Snodgrass et Vanderwart (1980) et présentés à l'aide du logiciel E-Prime (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA).

Les stimuli étaient répartis en quatre blocs Tâche, alternés avec quatre blocs Contrôle. Chaque bloc Tâche comprenait 12 stimuli présentés à la suite les uns des autres. Les participants devaient dénommer 192 dessins : 48 (=12 stimuli x 4 blocs) lors de la tâche en pré-stimulation et 48 lors de la tâche en post-stimulation (pour chaque session, donc 96 x 2). Deux groupes de stimuli différents<sup>26</sup> ont ainsi été constitués, chaque groupe comprenant 96 (=48 x 2 sessions) stimuli (groupe A et groupe B) et présentés soit lors de la condition anodale, soit lors de la condition sham. Chaque groupe de stimuli était divisé en deux sous-groupes, correspondant aux stimuli présentés en pré-stimulation (groupe A1, groupe B1) et aux stimuli présentés en post-stimulation (groupe A2, groupe B2). La fréquence lexicale ( $p=0,87$ ), le degré d'agrément du nom ( $p=0,67$ ), la complexité visuelle ( $p=0,1$ ), le nombre de lettres ( $p=0,90$ ), ainsi que le nombre de syllabes ( $p=0,78$ ) n'étaient significativement pas différents entre les groupes A et B (voir Annexe C1 pour les données descriptives de chacun des deux groupes). Par ailleurs, chaque bloc Tâche comprenait quatre stimuli dont l'agrément du nom était faible et huit stimuli dont l'agrément du nom était élevé. L'ordre des groupes a été contrebalancé entre les participants. Ainsi, la moitié des participants voyait les stimuli dans l'ordre A-B (session 1- session 2) et l'autre moitié des participants dans l'ordre B-A. Lors des blocs Tâche,

<sup>26</sup> Ceci a été respecté le plus possible. Cependant, au vue des critères de sélection des stimuli, certains dessins étaient similaires entre le groupe A et le groupe B.

les participants devaient correctement dénommer l'image présentée. Chaque bloc Contrôle était constitué de 12 stimuli, correspondant aux images présentées lors du bloc Tâche précédent, dont les pixels ont été mélangés afin de créer des images brouillées (scrambled) impossibles à reconnaître. Ainsi, les stimuli du bloc Contrôle n'avaient aucune signification, mais présentaient le même degré d'information visuelle que les images du bloc Tâche. Lors des blocs Contrôle, les participants devaient prononcer les syllabes « bababa » pendant la présentation de l'image. La Figure 33 propose un exemple des stimuli utilisés lors de la tâche de DO-IRM.



**Figure 33.** Exemples de stimuli utilisés lors de la tâche de DO-IRM.

Un essai durait 5000 ms : une croix de fixation apparaissait pendant 500 ms, puis l'image était présentée pendant 4500 ms. Pour des raisons d'ordre technique (notamment en raison du fond sonore très bruyant de l'IRM), les réponses orales n'ont pas été enregistrées. Cependant, l'expérimentateur principal s'assurait que les productions orales des participants étaient bien des mots lors des blocs Tâche, et « bababa » lors des blocs Contrôle.

#### 6.2.2.2.1. *Acquisition des données d'imagerie fonctionnelle*

Les données d'IRM ont été acquises avec l'imager IRM 3T (Philips Achieva) corps entier sur la plateforme IRMaGe du CHU de Grenoble Alpes (UMS 3552 CNRS). Chaque session IRM commençait par un scan de repérage anatomique afin d'identifier la commissure antérieure et la commissure postérieure, suivi de l'acquisition d'une première séquence fonctionnelle (pré-stimulation), l'acquisition de la séquence anatomique pendant la stimulation électrique et enfin l'acquisition d'une seconde séquence fonctionnelle (post-stimulation).

**IRM fonctionnelle.** Nous avons utilisé une séquence EPI (*echo-planar imaging*) en écho de gradient pondéré T2\* en multi-coupes (42 coupes axiales acquises de manière parallèle dans le plan bi-commissural, épaisseur 3 mm). Les paramètres suivants ont été appliqués : temps de répétition = 2500 ms, temps d'écho = 30 ms, angle de basculement = 82°, champ de vue = 240x240, matrice d'acquisition = 80x80, matrice de reconstruction = 80x80, taille des voxels dans le plan = 3x3). Un total de 192 images dynamiques a été acquis pour chaque séquence fonctionnelle.

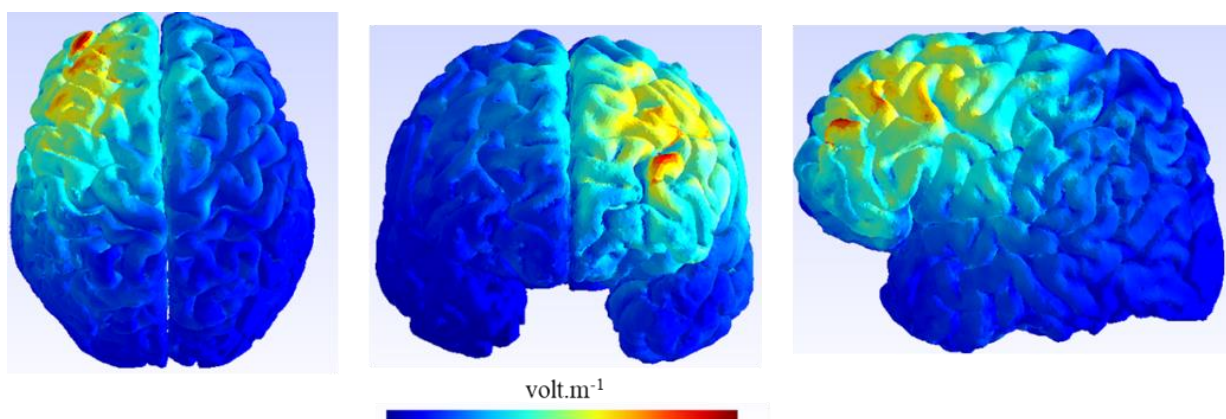


**IRM anatomique.** Nous avons utilisé une séquence IRM pondérée T1 (T1 TFE) (champ de vue = 256x256, matrice d'acquisition = 256x256, matrice de reconstruction = 256x256, nombre de coupes = 160, résolution = 1x1x1) afin d'acquérir l'image anatomique 3D en haute-résolution spatiale.

#### 6.2.2.2.2. Neurostimulation

Les paramètres de stimulation électrique étaient contrôlés via le logiciel Neuroelectrics Instrument Controller (Neuroelectrics @, Barcelone, Espagne). La stimulation était transmise à l'aide d'une batterie reliée aux électrodes de stimulation par des câbles et communiquant avec le logiciel de stimulation par connexion bluetooth. Nous avons utilisé un casque EEG 10-10. Les électrodes de stimulation, de superficie de 8 cm<sup>2</sup>, étaient positionnées sur AF7 pour l'électrode d'entrée (anode), et sur F1 pour l'électrode de retour. Ce montage nous permettait de stimuler de manière ciblée le GFI gauche (Figure 34).

Dans la condition anodale, un courant de 2 mA était appliqué pendant 20 min, caractérisé par une augmentation progressive du courant en début de stimulation (durée 15 sec), suivi d'un plateau durant lequel la stimulation était stable et enfin d'une diminution progressive de l'intensité du courant en fin de stimulation (durée 15 sec). La stimulation anodale induisait transitoirement des sensations physiques qualifiées de désagréables, telles que de l'échauffement, des picotements, ainsi qu'une rougeur au niveau de l'électrode d'entrée. Les électrodes de références étaient positionnées au niveau du mastoïde gauche. Dans la condition sham, l'augmentation progressive en début de stimulation était présente (durée 15 sec), puis l'intensité du courant diminuait rapidement jusqu'à devenir nulle. A la fin de la condition sham, une nouvelle augmentation progressive du courant de stimulation était appliquée (durée 15 sec) suivi d'un retour à la normale (15 sec). Ainsi, en reproduisant les sensations physiques (échauffement, picotements au niveau des électrodes) de la condition anodale en début et fin de stimulation, la condition sham dissimulait au participant le fait qu'il n'avait pas été stimulé.



**Figure 34.** Simulation des paramètres de stimulation à l'aide du logiciel SimNIBS (Thielscher, Antunes et Saturnino, 2015) chez un participant.



### 6.2.2.3. Analyses statistiques

#### 6.2.2.3.1. Analyses des données d'imagerie fonctionnelle

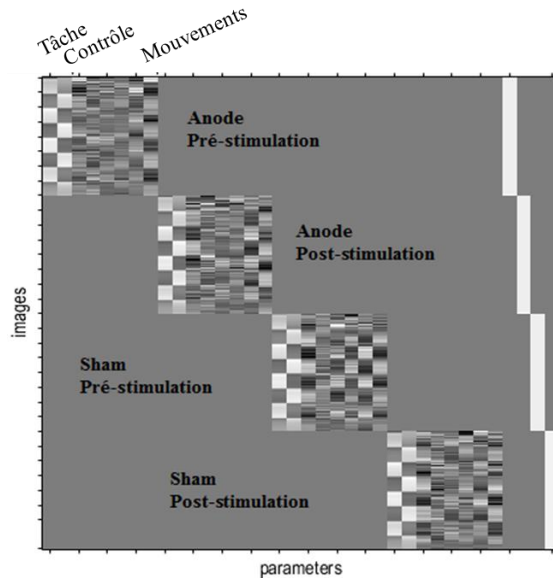
**Prétraitement temporel et spatial des images.** Les données d'IRM fonctionnelle ont été prétraitées avec le logiciel SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) sur Matlab 2015a (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). Les images fonctionnelles brutes ont d'abord été corrigées temporellement (*slice-timing*) avec une opération permettant de réduire le décalage temporel entre les coupes dû à leur acquisition à des temps différents et amener l'instant d'acquisition de toutes les coupes fonctionnelles à un seul moment  $t$ , correspondant à la coupe 21 (coupe de référence). Par la suite, les images ont été pré-traitées spatialement ou « recalées » grâce à des opérations de réorientation spatiale des images par rapport à l'image moyenne. Cette étape de recalage qui a pour but principal de s'affranchir des artefacts de mouvements nous a permis de mesurer pour chaque participant et chaque scan six paramètres de réalignement (trois paramètres de rotation et trois paramètres de translation). Par la suite, les images fonctionnelles ré-alignées ont été recalées avec l'image anatomique lors d'une étape de coregistration. Pour pouvoir comparer les résultats entre tous les participants et pour s'affranchir des différences anatomiques interindividuelles, nous avons appliqué une étape de normalisation spatiale dans un référentiel anatomique commun (*Montreal Neurological Institute*) à l'aide d'un template (modèle de référence). L'étape de normalisation permet également de segmenter l'image anatomique en six types de tissu : matière blanche, matière grise, liquide céphalo-rachidien, os, membrane, et extérieur de la tête. Enfin, la dernière étape de pré-traitement a été le lissage spatial grâce à un filtre Gaussien (*full width at half maximum* ; 8 mm x 8 mm x 8 mm) qui permet d'améliorer la qualité du signal dans les images.

**Analyses statistiques au niveau individuel.** Les images fonctionnelles prétraitées ont ensuite été analysées à l'aide du modèle linéaire général pour chaque participant (Friston *et al.*, 1994, 1995). Huit conditions ont été définies, correspondant aux régresseurs d'intérêt de l'analyse : un régresseur Tâche et un régresseur Contrôle pour chaque condition, en pré- et post-stimulation, soit 2(Tâche, Contrôle) \*2(anodale, sham) \*2(pré-, post-stimulation), convolués avec la réponse hémodynamique canonique. Pour chaque session d'acquisition, nous avons également intégré les paramètres de mouvement (étape de réalignement) comme régresseurs de non-intérêt (voir Figure 35). Le seuil du filtre passe-haut était défini à 1/192.

**Analyses statistiques de groupe** (voir Tableau 12 pour un récapitulatif)

- **Effet principal de la tâche de dénomination orale d'objets (activation cérébrale)**

Nous avons réalisé une analyse *full factorial* (N=14, k=20,  $p_{FWE}$  corrigé < 0.05, F= 35.95) afin d'évaluer l'effet principal de la tâche de DO-IRM. Nous avons défini un facteur « condition » à deux niveaux : condition anodale (niveau 1) et condition sham (niveau 2). Le contraste Tâche>Contrôle pour chaque condition, uniquement en pré-stimulation, a été utilisé dans l'analyse.



**Figure 35.** Schématisation de la matrice de traitement des analyses individuelles sous SPM (capture d'écran).

- **Effet de la stimulation sur la connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche au sein du réseau cérébral de dénomination orale d'objets**

Afin de réaliser des analyses d'interactions psycho-physiologiques (gPPI), nous avons utilisé la Connectivity Toolbox (CONN, version 18a, <http://www.nitrc.org/projects/conn>) (Whitfield-Gabrieli et Nieto-Castanon, 2012) sur Matlab version 2015a (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). L'analyse gPPI est une mesure de connectivité effective modulée par un facteur expérimental (ici, la condition pré- vs. post-stimulation) entre une région d'intérêt et tous les voxels du cerveau. Dans cette étude, nous avons sélectionné la région d'intérêt sur base anatomique uniquement, correspondant au Frontal\_Inf\_Tri\_L de l'atlas cérébral AAL (par la suite, référencée comme étant le GFI gauche). Cette région correspond spatialement à la région stimulée. Lors de la configuration de l'analyse, nous avons défini quatre sessions Tâche, correspondant respectivement à la condition anodale (pré-stimulation ; post-stimulation) et à la condition sham (pré-stimulation ; post-stimulation). Nous avons également défini les paramètres de mouvement et les outliers<sup>27</sup> (délivrés par la boîte à outils « art », [https://www.nitrc.org/projects/artifact\\_detect/](https://www.nitrc.org/projects/artifact_detect/)) comme covariables de premier niveau.

**Tableau 12.** Synthèse des analyses statistiques appliquées aux données en imagerie fonctionnelle.

	Pré-stimulation		Post-stimulation		Logiciel	Test
	ANODE	SHAM	ANODE	SHAM		
Effet principal de la tâche	T [1] C [-1]	T [1] C [-1]			SPM	F
Effet de la répétition de la tâche		T [-1]		T [1]	CONN	t
Effet de la stimulation	T [-1]		T [1]		CONN	t

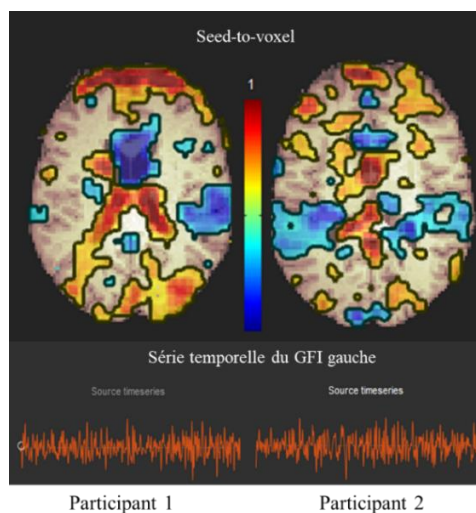
La ligne grise représente le contraste d'intérêt, les deux lignes blanches représentent les contrastes contrôles.

Légende : T = tâche, C = contrôle, F = F de Fisher, t = t de Student.

<sup>27</sup> Les outliers sont représentés par les scans fonctionnels pendant lesquels le participant a effectué des mouvements au-delà d'un seuil défini par l'expérimentateur. Nous avons défini les outliers par rapport à un seuil de 3 écarts-types pour l'intensité globale moyenne, de 3 mm de translation, et 0,02 degrés d'angle de rotation.

*Étape de débruitage.* La méthode de correction aCompCor (Behzadi, Restom, Liao et Liu, 2007) implémentée dans CONN permet d'extraire du signal temporel le signal BOLD associé (a) à la matière blanche et au liquide céphalo-rachidien, (b) aux paramètres de mouvement et aux outliers, ainsi (c) que de l'effet principal de la tâche (présence/absence de la tâche). Après extraction des premières composantes de chacun de ces facteurs, le décours temporel du signal BOLD de chaque voxel a été filtré. Dans cette étude, les paramètres par défaut ont été appliqués, avec un filtre passe-bande compris entre 0,008 (limite inférieure) et 0,09 (limite supérieure). Nous avons vérifié pour chaque participant et chaque session que le débruitage conduisait à une normalisation de la distribution des valeurs de connectivité, par inspection visuelle.

*Analyses individuelles.* Nous avons sélectionné l'option gPPI, en indiquant l'analyse seed-to-voxel et la mesure de régression bivariée tel que suggéré dans le manuel d'utilisation de CONN. Par la suite, la mesure de connectivité sera donc déterminée par les valeurs de coefficient de régression (beta). L'étape d'analyses individuelles crée pour chaque participant et chaque condition une carte de connectivité seed-to-voxel (Figure 36).



**Figure 36.** Pré-visualisation des résultats de l'analyse individuelle chez deux participants.

*Analyses de groupe.* Afin de déterminer l'effet de la tDCS sur la connectivité effective du GFI gauche, nous avons réalisé deux types d'analyses. En effet, une différence de connectivité entre les sessions pré- et post-stimulation dans la condition anodale ne signifie pas nécessairement que cette connectivité est influencée par la stimulation anodale *per se* ; le simple fait de répéter deux fois la même tâche à 20 min d'intervalle (même si les stimuli sont différents) peut modifier les régions avec lesquelles le GFI gauche est connecté, reflétant un effet de l'expérience. Ainsi, dans un premier temps, nous avons appliqué le contraste [-1 ; 1] (t-test) {sham ; pré-stimulation} et {sham ; post-stimulation}, respectivement. Dans un deuxième temps, et afin de tester l'effet de la stimulation anodale sur la connectivité effective du GFI gauche lors de la tâche de DO, nous avons appliqué le contraste [-1 ; 1] (t-test) aux sessions {anodale ; pré-stimulation} et {anodale ; post-stimulation}, respectivement. Les résultats ont été analysés à  $p_{unc} < 0,001$  avec  $k=10$  (taille du cluster) pour chacune des deux analyses (sham

et anodale). Une valeur de  $t$  positive indique que la connectivité entre le GFI gauche et le voxel en question est plus importante lors de la tâche post-stimulation que lors de la tâche pré-stimulation (donc, la stimulation et/ou la répétition de la tâche augmente la connectivité) ; une valeur de  $t$  négative indique que la connectivité entre le GFI gauche et le voxel en question est plus importante lors de la tâche pré-stimulation que lors de la tâche post-stimulation (donc, la stimulation et/ou la répétition de la tâche diminue la connectivité). L'augmentation de la connectivité effective lors de la tâche post-stimulation est interprétée au regard de la fonction d'intégration fonctionnelle, tandis que la diminution de la connectivité effective lors de la tâche post-stimulation est interprétée au regard de la fonction de ségrégation fonctionnelle.

#### 6.2.2.3.2. *Analyses de l'effet de la neurostimulation en fonction des performances comportementales de dénomination orale d'objets*

Afin de déterminer les régions cérébrales dont la connectivité effective avec le GFI gauche module les performances comportementales de DO, des analyses de régression multiple des paramètres bêta de connectivité effective (extraits lors des analyses gPPI) sur les  $TR_{DO}$  et les  $\%BR_{DO}$  ont été réalisées à l'aide du logiciel R (<https://www.r-project.org/>). Trois méthodes de sélection de modèles ont été utilisées. Ces méthodes nous permettent, compte tenu du faible échantillon de notre population, de s'assurer de la validité des résultats observés.

Méthode 1 : Méthode de régression multiple pas-à-pas utilisant la mesure de l'AIC (*Akaike information criterion* ; Akaike, 1974). La régression multiple pas-à-pas consiste, à partir d'un modèle comprenant l'ensemble des variables, à retirer à chaque itération la variable qui permet de diminuer au maximum le critère AIC. Afin de contrôler l'effet de l'âge et du niveau d'éducation, ces deux variables ont été prises en compte dans le modèle.

Méthode 2 : Méthode de régression multiple par recherche exhaustive. Nous avons utilisé le package *leaps* (R), qui utilise l'algorithme de Furnival et Wilson (1974). La recherche exhaustive a été réalisée sur les mesures du BIC (*bayesian information criterion* ; G. Schwarz, 1978), du  $C_p$  de Mallows (Mallows, 1973) et du  $r^2$  ajusté. La recherche exhaustive consiste à tester plusieurs modèles de régression (le graphique de synthèse rapporte le score du meilleur modèle à  $n$  variables ; modèle à  $n-1$  variables ; ... ; modèle à 1 variable), dans le but de maximiser le  $r^2$  ajusté, et de minimiser la mesure du BIC et du  $C_p$  de Mallows.

Méthode 3 : Méthode Lasso qui consiste à ajouter une fonction de pénalité à la régression multiple classique. Les prédicteurs n'étant pas tous pertinents, la méthode Lasso permet d'éliminer les variables inutiles. Spécifiquement, la méthode Lasso consiste en une régression régularisée qui rend certains coefficients de l'estimation de  $\beta$  nuls. Cela consiste à estimer le paramètre  $\lambda \geq 0$  qui contrôle la puissance de régularisation. L'augmentation de  $\lambda$  induit la diminution de certains coefficients de  $\beta(\lambda)$  pour tout  $\lambda \geq 0$ . Il s'agit ensuite de déterminer le bon  $\lambda$  qui permet de garder les vraies variables explicatives et d'éliminer les autres. Celui-ci correspond au  $\lambda$  donnant la moindre erreur quadratique moyenne obtenu par validation croisée.

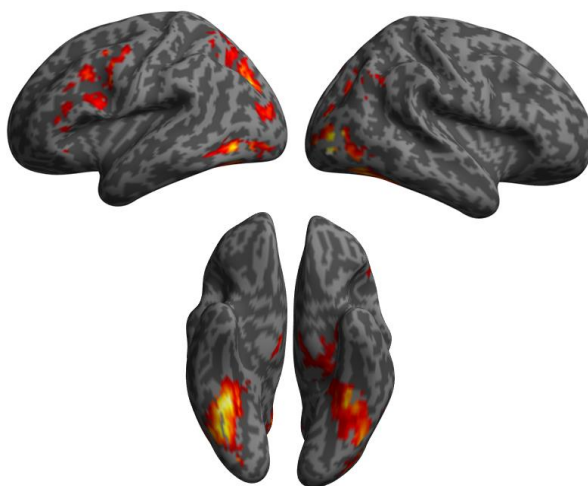
### 6.2.3. Résultats

#### 6.2.3.1. Imagerie fonctionnelle

Dans un premier temps, nous avons analysé l'effet principal de la tâche de DO-IRM en termes d'activation cérébrale ainsi que l'effet de la condition sham sur la connectivité effective du GFI gauche. Puis, nous avons analysé l'effet de la condition anode sur la connectivité effective du GFI gauche.

#### **Effet principal de la tâche de dénomination orale d'objets en termes d'activation cérébrale**

Le contraste Tâche>Contrôle met en évidence un large réseau composé de régions temporo-occipitales bilatérales (gyrus fusiforme, occipital inférieur et moyen), cérébelleuses (lobules VI bilatéraux), ainsi que du gyrus précentral gauche, de l'aire motrice supplémentaire gauche, du gyrus angulaire droit et du GFI gauche pars triangularis et pars orbitalis gauche (voir Tableau 13 et Figure 37).



**Figure 37.** Activations cérébrales induites par la tâche de DO projetées sur un template du cerveau en 3D.

#### **Effet de la répétition de la tâche sur la connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche lors de la tâche de dénomination orale d'objets**

La connectivité effective du GFI gauche est plus importante lors de la tâche pré-stimulation (pré > post ; condition sham) sur le gyrus frontal moyen gauche, le gyrus frontal moyen droit, le gyrus cingulaire moyen gauche, le GFS médian (GFSm) gauche et le gyrus cingulaire postérieur droit ( $p_{unc} < 0.001$ ,  $k=10$ ,  $T(13)=3.85$ ). A l'inverse, la connectivité effective du GFI gauche est plus importante sur le gyrus lingual gauche lors de la tâche post-stimulation (post > pré ; condition sham) (voir Tableau 14).

## Effet de la stimulation anodale sur la connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche lors de la tâche de dénomination orale d'objets

La connectivité effective du GFI gauche est significativement plus importante après la stimulation sur le gyrus temporal moyen gauche, le GTS gauche, le gyrus postcentral gauche, le vermis IV et V, ainsi que le gyrus cingulaire ( $p_{unc} < 0,001$   $k=10$   $T(13)=3,85$ ).

La connectivité effective du GFI gauche est significativement plus importante avant la stimulation sur le GFS droit et avec l'aire motrice supplémentaire gauche ( $p_{unc} < 0,001$   $k=10$   $T(13)=3,85$ ) (voir Tableau 15).

### 6.2.3.2. Effet de la neurostimulation en fonction des performances comportementales de dénomination orale d'objets

Le  $TR_{DO}$  moyen<sup>28</sup> est de 1081 ms ( $\pm 195,06$ ) (min= 637,21 ms ; max= 1370,40 ms). Le  $\%BR_{DO}$  moyen est de 96,90% ( $\pm 0,021$ ) (min= 92%, max= 100%). Les distributions des  $TR_{DO}$  et du  $\%BR_{DO}$  suivent une loi normale ( $TR_{DO}$  :  $Z=0,113$   $p>0,05$  ;  $\%BR_{DO}$  :  $Z=0,212$   $p>0,05$ ).

**Tableau 13.** Coordonnées des pics d'activation de la tâche de DO lors du contraste tâche versus contrôle.

k	x	y	z	Label AAL	Peak (F)	Peak (Z)
<b>2761</b>	<b>33</b>	<b>-58</b>	<b>-28</b>	<b>Cerebellum_6R</b>	<b>215,67</b>	<b>7,46</b>
	<i>36</i>	<i>-49</i>	<i>-22</i>	<i>Fusiform_R</i>	<i>153,98</i>	<i>6,94</i>
	<i>33</i>	<i>-82</i>	<i>-4</i>	<i>Occipital_Inf_R</i>	<i>146,22</i>	<i>6,86</i>
	<i>-24</i>	<i>-73</i>	<i>23</i>	<i>Occipital_Mid_L</i>	<i>116,07</i>	<i>6,49</i>
	<i>-42</i>	<i>-67</i>	<i>-7</i>	<i>Occipital_Inf_L</i>	<i>106,62</i>	<i>6,34</i>
	<i>-33</i>	<i>-46</i>	<i>-19</i>	<i>Fusiform_L</i>	<i>100,94</i>	<i>6,26</i>
	<i>-36</i>	<i>-55</i>	<i>-28</i>	<i>Cerebellum_6L</i>	<i>90,23</i>	<i>6,08</i>
	<i>30</i>	<i>-85</i>	<i>11</i>	<i>Occipital_Mid_R</i>	<i>86,94</i>	<i>6,02</i>
	<i>-24</i>	<i>-73</i>	<i>35</i>	<i>Occipital_Sup_L</i>	<i>86,40</i>	<i>6,01</i>
<b>252</b>	<b>-45</b>	<b>2</b>	<b>47</b>	<b>Precentral_L</b>	<b>106,44</b>	<b>6,35</b>
<b>97</b>	<b>-3</b>	<b>17</b>	<b>53</b>	<b>SMA_L</b>	<b>96,00</b>	<b>6,18</b>
<b>158</b>	<b>6</b>	<b>-67</b>	<b>32</b>	<b>Precuneus_R</b>	<b>95,98</b>	<b>6,18</b>
<b>34</b>	<b>30</b>	<b>-70</b>	<b>26</b>	<b>Occipital_Mid_R</b>	<b>68,41</b>	<b>5,62</b>
<b>29</b>	<b>-45</b>	<b>32</b>	<b>11</b>	<b>IFG_Tri_L</b>	<b>64,92</b>	<b>5,54</b>
<b>31</b>	<b>51</b>	<b>-58</b>	<b>32</b>	<b>Angular_R</b>	<b>56,65</b>	<b>5,31</b>
<b>21</b>	<b>-48</b>	<b>20</b>	<b>-7</b>	<b>IFG_Orb_L</b>	<b>48,49</b>	<b>5,06</b>
	<i>-48</i>	<i>29</i>	<i>2</i>	<i>IFG_Tri_L</i>	<i>41,23</i>	<i>4,79</i>

En gras les pics principaux, en italique les pics secondaires.

<sup>28</sup>  $TR_{DO}$  moyen de groupe calculé sur la base des médianes de  $TR_{DO}$  pour chaque participant individuellement.

**Tableau 14.** Coordonnées des régions avec lesquelles la connectivité effective du GFI gauche est modulée lors de la condition sham.

k	x	y	z	Label (AAL)	Peak (T)	Peak (Z)
<i>Pre &gt; Post</i>						
46	-36	22	44	Frontal_Mid_L	6,24	4,17
39	12	-44	20	Cingulum_Post_R	6,04	4,10
46	48	20	44	Frontal_Mid_R	5,19	3,75
24	-8	40	28	Frontal_Sup_Medial_L	4,76	3,56
25	-12	-10	44	Cingulum_Mid_L	4,58	3,47
<i>Post &gt; Pre</i>						
17	-2	-92	-16	Lingual_L	4,60	3,48

**Tableau 15.** Coordonnées des régions avec lesquelles la connectivité effective du GFI gauche est modulée lors de la condition anode.

k	x	y	z	Label (AAL)	Peak (T)	Peak (Z)	Coefficient de régression Moyenne (écart-type)
<i>Pre &gt; Post</i>							
<b>28</b>	<b>22</b>	<b>38</b>	<b>28</b>	<b>Frontal_Sup_R</b>	<b>4,51</b>	<b>3,44</b>	-0,21 (0,16)
<b>24</b>	<b>-8</b>	<b>22</b>	<b>64</b>	<b>Supp_Motor_Area_L</b>	<b>4,68</b>	<b>3,52</b>	-0,49 (0,37)
<b>11</b>	<b>24</b>	<b>-2</b>	<b>74</b>	<b>Frontal_Sup_R</b>	<b>4,24</b>	<b>3,30</b>	-0,30 (0,25)
<i>Post &gt; Pre</i>							
<b>23</b>	<b>-60</b>	<b>-14</b>	<b>-4</b>	<b>Temporal_Mid_L</b>	<b>4,42</b>	<b>3,39</b>	0,27 (0,22)
<b>68</b>	<b>6</b>	<b>-52</b>	<b>2</b>	<b>Vermis_4_5</b>	<b>6,17</b>	<b>4,15</b>	0,60 (0,36)
	<i>10</i>	<i>-56</i>	<i>-4</i>	<i>Cerebelum_4_5_R</i>	<i>4,08</i>	<i>3,22</i>	
<b>18</b>	<b>-48</b>	<b>-40</b>	<b>4</b>	<b>Temporal_Mid_L</b>	<b>4,64</b>	<b>3,50</b>	0,19 (0,15)
<b>16</b>	<b>-56</b>	<b>-26</b>	<b>10</b>	<b>Temporal_Sup_L</b>	<b>4,82</b>	<b>3,59</b>	0,31 (0,25)
<b>10</b>	<b>-8</b>	<b>-32</b>	<b>28</b>	<b>Cingulate_Gyrus</b>	<b>4,17</b>	<b>3,26</b>	0,26 (0,23)
<b>25</b>	<b>-48</b>	<b>-34</b>	<b>50</b>	<b>Postcentral_L</b>	<b>6,30</b>	<b>4,19</b>	0,27 (0,15)
	<i>-38</i>	<i>-34</i>	<i>46</i>	<i>Postcentral_L</i>	<i>4,57</i>	<i>3,47</i>	

*En gras les pics principaux, en italique les pics secondaires.*

Le Tableau 16 synthétise les résultats des analyses de régression. Aucune méthode ne converge vers un résultat commun concernant les TR<sub>DO</sub>. Pour les %BR<sub>DO</sub>, chacune des méthodes converge vers un effet prédicteur de la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche. L'effet de la stimulation anodale sur la connectivité entre le GFI gauche et le GTS gauche rend compte de 41,5% de la variabilité des %BR<sub>DO</sub> (Figure 38).

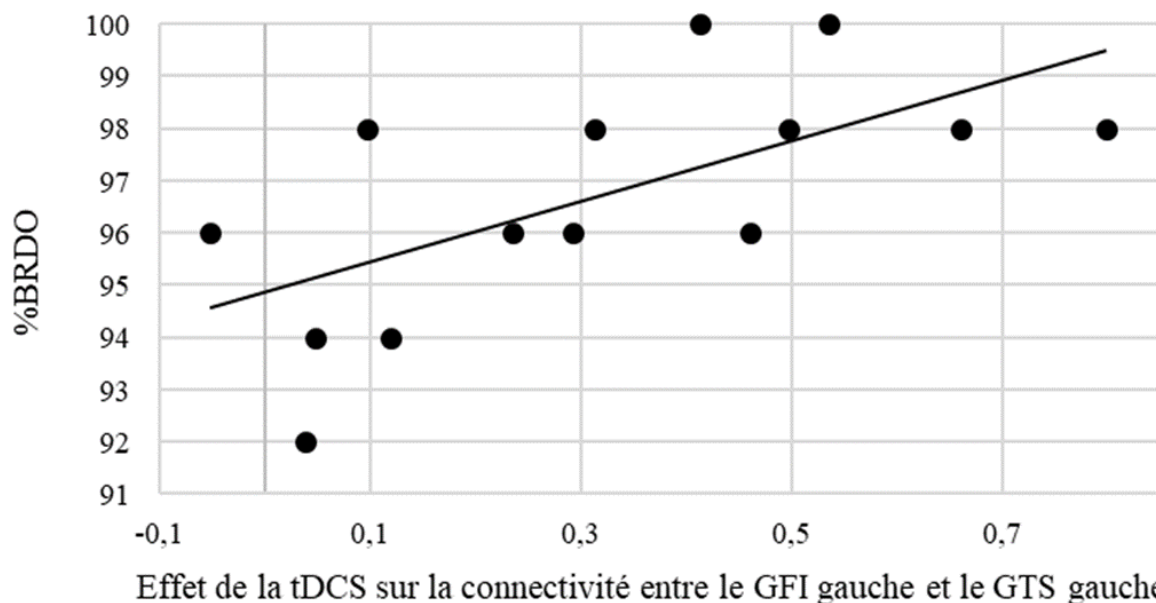


**Tableau 16.** Résultats des analyses de régression multiple de l'effet de la neurostimulation sur la connectivité effective du GFI gauche en fonction des performances comportementales de DO.

<b>Méthode 1 : Régression multiple ascendante</b>	
TR <sub>DO</sub>	Le modèle final est non significatif avec $p=0,11$
%BR <sub>DO</sub>	Le modèle final conserve uniquement la variable GTS gauche. $F_{(3,13)}=4,073, p=0,039, r^2 \text{ ajusté}=0,415. \text{ Coefficient}=-0,073, t=3,353, p=0,007$
<b>Méthode 2 : Recherche exhaustive (Annexe C2)</b>	
TR <sub>DO</sub>	Convergence des critères BIC et Cp de Mallows vers le gyrus cingulaire et le vermis IV et V
%BR <sub>DO</sub>	Les critères BIC, Cp de Mallows et $r^2$ ajusté convergent vers le GTS gauche (BIC : -2 ; Cp de Mallows : -4,1 ; $r^2$ ajusté : 0,36).
<b>Méthode 3 : Régression de Lasso (Annexe C2)</b>	
TR <sub>DO</sub>	Aucun critère de justification du seuil lambda
%BR <sub>DO</sub>	Le seuil du $\log(\lambda)$ se situe à -5, conservant uniquement le GTS gauche dans le modèle

#### 6.2.4. Discussion

*Rappel des objectifs et hypothèses.* L'objectif de l'Étude 3 était de déterminer la nature du lien entre la connectivité effective du GFI gauche au niveau intra- et inter-réseau et les performances comportementales de DO au cours du vieillissement sain. Pour cela, nous avons utilisé la tDCS en appliquant une stimulation anodale au niveau du GFI gauche et comparé les régions avec lesquelles la connectivité effective du GFI gauche augmentait/diminuait avant et après stimulation. Nous faisons l'hypothèse que la tDCS induirait une réorganisation de la connectivité effective du GFI gauche via l'augmentation de la connectivité intra-réseau (intégration fonctionnelle) et la diminution de la connectivité inter-réseau (ségrégation fonctionnelle). Nous faisons également l'hypothèse que plus les performances de DO seraient faibles et plus l'effet de la tDCS sur la connectivité intra-réseau (déficit d'intégration) et/ou inter-réseau (déficit de ségrégation) serait important.



**Figure 38.** Relation entre le %BR<sub>DO</sub> et l'effet de la stimulation anodale sur la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche.



Nous observons un effet significatif de la stimulation anodale sur la connectivité effective du GFI gauche au sein du réseau de DO qui se reflète par (a) une augmentation de la connectivité intra-réseau, notamment du GTS et du gyrus temporal moyen gauche, et par (b) une diminution de la connectivité inter-réseau, notamment du GFS droit. Néanmoins, l'interprétation de nos résultats est rendue plus complexe par l'augmentation de la connectivité post-stimulation inter-réseau du GFI gauche sur le vermis cérébelleux IV et V, le gyrus cingulaire, ainsi que le gyrus postcentral gauche. Par ailleurs, l'effet de la stimulation sur la connectivité effective du GFI gauche permet seulement de prédire les %BR<sub>DO</sub>, mais pas les TR<sub>DO</sub>. Spécifiquement, plus l'effet de la stimulation sur la connectivité du GFI gauche sur le GTS gauche est important et plus les %BR<sub>DO</sub> sont élevés. Nous discutons ci-dessous ces résultats en lien avec la production lexicale lors du vieillissement sain.

#### *Effet principal de la tâche de dénomination orale d'objets en termes d'activation cérébrale*

Tout d'abord, et conformément à la littérature, nous observons que les participants âgés recrutent de manière plus importante lors de la tâche DO, et comparativement à la tâche contrôle, les régions occipito-temporales (i.e., gyri fusiformes bilatéraux, gyri occipitaux bilatéraux) impliquées dans le traitement visuel et la reconnaissance des objets, les régions motrices et prémotrices (i.e., aire motrice supplémentaire, gyrus précentral gauche) impliquées dans la préparation motrice de la production lexicale, ainsi que les régions frontales (i.e., GFI gauche) et pariétales (i.e., gyrus angulaire droit) impliquées dans l'accès, la sélection, et la récupération de l'information lexico-sémantique (Indefrey et Levelt, 2004; C. J. Price *et al.*, 2005; Baciú *et al.*, 2016).

Nous observons également que les personnes âgées recrutent le précunéus droit lors de la DO. Le précunéus est impliqué dans le traitement de l'information centrée sur soi (Kjaer, Nowak et Lou, 2002), mais également dans la mémoire épisodique (Lundstrom, Ingvar et Petersson, 2005), le traitement attentionnel (Cabeza, Ciaramelli, Olson et Moscovitch, 2008) ou encore le traitement de l'information visuo-spatiale (Kawashima, Roland et O'sullivan, 1995). A l'état de repos, le précuneus est une région clé du réseau par défaut (Utevsky, Smith et Huettel, 2014). Le réseau par défaut implique différents processus cognitifs tels que le vagabondage mental, la parole intérieure, ou encore le monitoring de l'attention dirigée vers l'extérieur et vers soi (Mason *et al.*, 2007; Buckner, Andrews-Hanna et Schacter, 2008; Andrews-Hanna, 2012). Ce réseau est plus activé au repos que lors de tâches nécessitant un traitement de l'information (ou tâches actives, par opposition aux tâches de repos) (Raichle *et al.*, 2001; Fox *et al.*, 2005). Lors du vieillissement sain, l'équilibre entre l'activation du réseau par défaut au repos et la désactivation du réseau par défaut lors de tâches actives diminue, de sorte que les régions du réseau par défaut, dont le précunéus, sont activées chez les personnes âgées lors de la réalisation de tâches actives (Lustig *et al.*, 2003). L'augmentation de l'activation des régions du réseau par défaut lors de la réalisation des tâches actives reflèterait alors un déficit d'inhibition, dont la conséquence serait une altération des performances comportementales (Anticevic *et al.*, 2012). En l'absence de données comportementales pendant la réalisation de la tâche de DO lors de l'acquisition des images cérébrales, il n'est pas possible de conclure à un effet bénéfique (ou non) de l'implication du précunéus droit sur les

performances de DO. Des acquisitions supplémentaires sont nécessaires pour augmenter le nombre de participants et enregistrer les réponses pendant l'acquisition IRM.

#### *Effet de la stimulation : condition anodale versus condition sham*

Nous observons que la stimulation anodale du GFI gauche induit une réduction de la connectivité inter-réseau et une augmentation de la connectivité intra-réseau du GFI gauche, conformément à nos hypothèses. Néanmoins, lorsque l'on s'intéresse de manière plus focalisée aux régions dont la connectivité avec le GFI gauche est modulée après stimulation, on s'aperçoit que les modifications de la connectivité sont plus complexes. Par ailleurs, il est important de dissocier les effets de la répétition de la tâche (ou condition sham) de ceux de la stimulation anodale. Spécifiquement, l'étude des mécanismes de réorganisation cérébrale de la connectivité effective induits par la répétition de la tâche met en évidence les régions sensibles à l'entraînement et/ou l'apprentissage de la tâche, tandis que l'étude de la connectivité effective induite par la stimulation anodale met en évidence les régions sensibles à l'augmentation de l'excitabilité corticale de la région stimulée. En comparant les régions dont la connectivité effective avec le GFI gauche est modulée par la répétition de la tâche et par la stimulation anodale, nous pouvons déterminer l'effet spécifique à chacune des deux conditions, et ainsi évaluer dans quelle mesure la stimulation du GFI gauche permet une réorganisation cérébrale efficace des réseaux de DO au-delà de l'effet d'entraînement. Nous discutons dans un premier temps de l'effet de la répétition de la tâche, puis de la stimulation anodale.

La répétition de la tâche induit une augmentation de la connectivité effective du GFI gauche sur le gyrus lingual gauche, ainsi qu'une diminution de la connectivité effective du GFI gauche sur le gyrus frontal moyen gauche et droit, le GFSm gauche, ainsi que le gyrus cingulaire postérieur droit et le gyrus cingulaire moyen gauche. Le gyrus lingual, localisé au niveau du cortex occipital, est impliqué dans le traitement visuel de la forme et de la couleur (C. J. Price, Moore, Humphreys, Frackowiak et Friston, 1996). De manière intéressante, Van Turennout, Ellmore et Martin (2000) observent une diminution des activations cérébrales occipito-temporales impliquées dans l'identification de l'objet lors de la répétition d'une tâche de DO. En outre, la répétition de la tâche de DO augmenterait la connectivité des régions impliquées dans la reconnaissance visuelle de l'image, tel que mis en évidence dans l'Étude 3, induisant une diminution de l'activation cérébrale des régions temporo-occipitales (Büchel *et al.*, 1999).

Le gyrus cingulaire postérieur et le GFSm gauche sont impliqués dans le traitement de l'information centrée sur soi (Northoff *et al.*, 2006) et dans l'allocation de l'attention spatiale (D. M. Small *et al.*, 2003). Le gyrus frontal moyen est impliqué dans les processus de mémoire de travail, de contrôle cognitif et de récupération lexicale (Gabrieli, Poldrack et Desmond, 1998), ainsi que de réorientation de l'attention de l'extérieur vers soi (Japee, Holiday, Satyshur, Mukai et Ungerleider, 2015). Enfin, le gyrus cingulaire moyen est impliqué dans les mécanismes de contrôle de l'information sociale (Apps, Lockwood et Balsters, 2013). Sur la base de ces résultats, nous faisons l'hypothèse que la réduction de la connectivité effective du GFI gauche sur le gyrus cingulaire (postérieur et moyen), le gyrus frontal moyen, et le GFSm gauche lors de la répétition de la tâche de DO indique que les participants engagent moins de ressources cognitives en direction des processus de contrôle exécutif et attentionnels.

### *Effet de la stimulation anodale : Diminution de la connectivité effective*

Nous observons que la stimulation du GFI gauche induit une diminution de la connectivité effective du GFI gauche sur le GFS droit et sur l'aire motrice supplémentaire gauche. Nous faisons l'hypothèse que la diminution de la connectivité effective du GFI gauche sur le GFS droit, région impliquée dans la mémoire de travail et les processus attentionnels (du Boisgueheneuc *et al.*, 2006; Yee, Roe et Courtney, 2010), reflète une ségrégation plus importante entre les processus de sélection et de récupération de l'information lexico-sémantique (GFI gauche) et les processus de mémoire de travail, notamment de la forme de l'objet (GFS droit). Toutefois, le GFS droit est impliqué dans des processus cognitifs similaires à ceux du gyrus frontal moyen droit, questionnant l'effet de la stimulation anodale sur la connectivité du GFI gauche sur le GFS droit. Des analyses plus approfondies sont nécessaires afin de déterminer si la diminution de la connectivité effective du GFI gauche sur le GFS droit est spécifique à la stimulation anodale du GFI gauche, ou si elle reflète un effet de la répétition de la tâche.

L'aire motrice supplémentaire gauche est impliquée dans la planification motrice des syllabes (Alario, Chainay, Lehericy et Cohen, 2006). Ainsi, la diminution de la connectivité effective du GFI gauche sur l'aire motrice supplémentaire gauche pourrait refléter une dissociation plus importante entre le réseau de récupération et de sélection de l'information lexico-sémantique (GFI gauche) et le réseau d'encodage phonologique-articulatoire (aire motrice supplémentaire gauche). Néanmoins, l'aire motrice supplémentaire est également activée lors de tâches nécessitant de désambiguïser l'information lexicale ou encore d'inhiber des erreurs de représentations du langage (Hertrich, Dietrich et Ackermann, 2016), impliquant des processus de nature exécutive. Sur la base de ces résultats, nous ne pouvons pas distinguer avec précision les mécanismes cognitifs sous-jacents à la stimulation anodale du GFI gauche sur la connectivité du GFI gauche sur l'aire motrice supplémentaire gauche.

### *Effet de la stimulation anodale : Augmentation de la connectivité effective*

Nous observons également que la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche, le gyrus temporal moyen gauche, le gyrus cingulaire postérieur, le gyrus postcentral gauche et les lobules IV et V du vermis cérébelleux augmente après stimulation du GFI gauche lors de la tâche de DO. En fonction des régions identifiées, l'interprétation de nos résultats s'intègre partiellement avec ceux de la littérature. Nous discutons chacun de ces résultats séparément, en commençant par ceux dont l'interprétation nous apparaît plus complexe.

#### *Vermis cérébelleux IV et V*

Les lobules IV et V du vermis cérébelleux, localisés au niveau antérieur médial du cervelet, exercent un rôle principalement moteur (Koziol *et al.*, 2014). Cependant, Hodge *et al.* (2010) observent que le volume cérébral des lobules IV et V du vermis cérébelleux est plus faible chez des participants présentant des troubles spécifiques du langage, comparativement à des participants sains, et corrèle significativement avec les scores de fluence verbale et de vocabulaire. Toutefois, ce sont généralement les régions postérieures et latérales du cervelet, plutôt que médiales, qui entretiennent un lien avec le fonctionnement cognitif (voir Bernard et

Mittal, 2014 pour une revue). Enfin, l'étape de normalisation anatomique du cervelet implémentée dans le logiciel d'analyse SPM induit des erreurs de labellisation dans 72% des cas<sup>29</sup>. Ainsi, l'effet de la stimulation anodale sur la connectivité effective du GFI gauche sur le vermis IV et V doit être interprété avec précaution, pouvant refléter un artefact.

#### *Gyrus cingulaire postérieur*

La stimulation anodale du GFI gauche module également la connectivité effective du GFI gauche sur le gyrus cingulaire postérieur *gauche*. Rappelons que la répétition de la tâche induit une diminution de la connectivité effective du GFI gauche sur le gyrus cingulaire postérieur *droit*. Ainsi, en fonction de la condition (stimulation anodale vs. sham) et de l'hémisphère cérébral considéré, la connectivité effective du GFI gauche lors d'une tâche de DO vers le gyrus cingulaire postérieur augmente (stimulation anodale, hémisphère gauche) ou diminue (répétition de la tâche, hémisphère droit). Le gyrus cingulaire postérieur droit est plus impliqué dans les processus attentionnels et de traitement visuo-spatial (D. M. Small *et al.*, 2003) et le gyrus cingulaire gauche dans les processus de récupération de l'information centrée sur soi (Maddock, Garrett et Buonocore, 2001). Ainsi, l'effet de la stimulation anodale sur la connectivité effective du GFI gauche vers le gyrus cingulaire postérieur *gauche* s'interpréterait par une augmentation de l'intégration des processus de recherche lexico-sémantique et de récupération de l'information centrée sur soi.

#### *Gyrus postcentral gauche*

Le gyrus postcentral gauche, ou aire primaire sensorimotrice, est impliqué dans la perception sensorielle somatique et proprioceptive ainsi que dans l'intégration sensorimotrice (Borich, Brodie, Gray, Ionta et Boyd, 2015). Spécifiquement, le gyrus postcentral gauche est à l'interface entre les afférences sensorielles (perçues de l'environnement externe) et les processus d'articulation lors du traitement de l'information langagière (Chang, Raygor et Berger, 2015). Par ailleurs, le gyrus postcentral est impliqué dans le stockage des représentations sensorielles des programmes moteurs (Boling, Reutens et Olivier, 2002). L'IRM fonctionnelle est une technique d'imagerie cérébrale qui possède une résolution spatiale relativement élevée, mais une faible résolution temporelle. Ainsi, il n'est pas possible de connaître le décours temporel de la connectivité effective du GFI gauche sur le gyrus postcentral gauche. Cependant, nous faisons l'hypothèse que ce réseau est impliqué relativement tard lors de la DO et assure le contrôle entre le mot produit et sa signification. Spécifiquement, nous proposons que la représentation lexico-sémantique du mot à produire, momentanément disponible au niveau du GFI gauche, est comparée à la production orale perçue. Ainsi, par la connectivité entre le GFI gauche et le gyrus postcentral gauche, le participant s'assure que le mot produit correspond bien à l'intention pré-verbale. Cette relation de monitoring est décrite dans le modèle de Levelt *et al.* (1999). Nos résultats indiquent que le monitoring entre le mot produit et l'intention pré-verbale serait altéré lors du vieillissement ; la stimulation du GFI gauche permettrait ainsi de rétablir cette connectivité.

---

<sup>29</sup> <http://www.diedrichsenlab.org/imaging/propatlas.htm>

### *Gyrus temporal supérieur gauche*

Nous observons une augmentation de la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche après stimulation du GFI gauche. Le GTS est notamment impliqué dans le traitement de l'information phonologique (Buchsbaum *et al.*, 2001; Hickok et Poeppel, 2007). D'après la NST, le vieillissement sain s'accompagne d'une réduction dans la force de connexion entre les représentations sémantiques (GFI gauche) et phonologiques (GTS gauche) (Burke *et al.*, 1991). Par ailleurs, Heath *et al.* (2012) observent que le GTS gauche est sensible aux effets de facilitation à court-terme. Spécifiquement, dans la condition « facilitation à court terme », les participants devaient dénommer des images qu'ils avaient au préalable répétées oralement (i.e., entre 6 et 20 items précédents). Heath *et al.* (2012) mettent en évidence que le GTS gauche est significativement plus activé lors de la condition facilitation à court terme que lors de la condition « facilitation à long terme » (i.e., les items étaient répétés plusieurs fois avant la tâche de dénomination). L'effet de facilitation à court terme est interprété comme reflétant un accès aux représentations phonologiques plus efficace suite à la répétition des items. Ainsi, la stimulation anodale du GFI gauche permettrait de compenser un déficit de connexion entre les représentations lexico-sémantiques et les représentations lexico-phonologiques via un accès plus efficace aux représentations phonologiques.

### *Gyrus temporal moyen gauche*

Enfin, nous observons que la stimulation anodale du GFI gauche induit une augmentation de la connectivité effective du GFI gauche sur le gyrus temporal moyen gauche, indiquant que cette connexion serait altérée lors du vieillissement sain. Plus spécifiquement, le GFI gauche et le gyrus temporal moyen gauche sont impliqués dans la sélection de l'information lexico-sémantique (Whitney *et al.*, 2011; Noonan *et al.*, 2013). Au niveau anatomique, le faisceau fronto-occipital (Sarrubo, De Benedictis, Maldonado, Basso et Duffau, 2013) ainsi que le faisceau arqué (Friederici, 2009) relie le GFI gauche au gyrus temporal moyen gauche. Or, le degré de myélinisation du faisceau arqué diminue lors du vieillissement (Teubner-Rhodes *et al.*, 2016). Par ailleurs, de Zubizaray *et al.* (2011) observent que l'intégrité du faisceau inférieur fronto-occipital gauche corrèle avec les performances de mémoire sémantique chez les personnes âgées. Ainsi, la connexion entre le GFI gauche et le gyrus temporal moyen gauche serait moins importante lors du vieillissement, mais partiellement compensée par la stimulation anodale du GFI gauche.

### *Effet de la stimulation anodale sur la connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche en fonction des performances de dénomination orale d'objets*

Nous observons que l'effet de la stimulation anodale sur la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche prédit le %BR<sub>DO</sub> chez les personnes âgées. Nous n'observons aucun résultat significatif concernant les TR<sub>DO</sub>. Dans un premier temps nous discutons de plusieurs raisons possibles pour lesquelles nous n'observons pas de lien entre les TR<sub>DO</sub> et la connectivité effective du GFI gauche lors de la DO. Puis, nous nous focalisons sur le lien entre la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche et les %BR<sub>DO</sub>.

Plusieurs auteurs (Holland *et al.*, 2011; Fertonani *et al.*, 2014) observent un effet de la tDCS appliquée au niveau du GFI gauche sur les TR<sub>DO</sub> lors du vieillissement. Ainsi, nous nous attendions à observer que plus l'effet de la stimulation sur la connectivité effective du GFI gauche serait important et plus les TR<sub>DO</sub> seraient longs (indiquant une connectivité altérée). Néanmoins, aucune des trois méthodes de régression utilisée dans notre étude ne converge vers un résultat commun quant à un effet significatif de la tDCS sur les TR<sub>DO</sub>. Une première interprétation est donc que la variabilité des TR<sub>DO</sub> chez les personnes âgées ne s'explique pas par la connectivité effective du GFI gauche lors d'une tâche de DO. Cependant, d'autres facteurs peuvent expliquer pourquoi nous n'observons pas de résultat significatif concernant les TR<sub>DO</sub>. Par exemple, nous avons utilisé une valeur de tendance centrale (médiane) comme évaluation des TR<sub>DO</sub>. Or, les TR<sub>DO</sub> sont modulés par différents facteurs, tels que la fréquence lexicale, le nombre de lettres et de syllabes, ou encore l'âge d'acquisition (Encart 3). Par exemple, les mots dont la fréquence lexicale est faible sont dénommés plus lentement que les mots dont la fréquence lexicale est élevée (Oldfield et Wingfield, 1965). Ainsi, une mesure de tendance centrale des TR<sub>DO</sub> semble peu pertinente, dans le sens où elle reflète une évaluation biaisée des processus de DO. Dans cette étude, nous avons utilisé la médiane, qui correspond à la valeur de TR<sub>DO</sub> pour laquelle 50% des observations sont inférieures et 50% des observations sont supérieures, plutôt qu'à la moyenne qui est attirée par les valeurs extrêmes. Bien que moins biaisée, la médiane attribue néanmoins une mesure unique. Or, les TR<sub>DO</sub> se résumeraient mieux par une distribution de valeurs. Cependant, l'analyse de régression multiple ne permet pas de prendre en compte cette notion de distribution des TR<sub>DO</sub>. Une solution aurait été de séparer les items en fonction de la fréquence lexicale par exemple et d'extraire une valeur centrale. Cependant, nous n'avons pas assez d'items par catégorie pour réaliser une analyse statistique dans les conditions optimales. Ainsi, des mesures complémentaires sont nécessaires pour déterminer si le lien entre les TR<sub>DO</sub> et la connectivité effective du GFI gauche est médiatisé par d'autres variables, telles que la fréquence lexicale.

A l'inverse, le %BR<sub>DO</sub> se définit par une valeur unique qui possède donc une signification en tant que telle. L'analyse des %BR<sub>DO</sub> conduit à une convergence des résultats observés, indépendamment de la méthode utilisée. Ainsi, nous observons que l'effet de la stimulation sur la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche prédit 41,5% de la variabilité des %BR<sub>DO</sub> chez les participants âgés. De manière surprenante, plus l'effet de la stimulation est important et plus le %BR<sub>DO</sub> est élevé, contrairement à nos hypothèses. Une première possibilité est que les personnes âgées dont le %BR<sub>DO</sub> est élevé sont plus à même de moduler la connectivité effective entre le GFI gauche et le GTS gauche que les personnes âgées dont le %BR<sub>DO</sub> est plus faible. Ainsi, l'effet de la tDCS serait d'autant plus important que les %BR<sub>DO</sub> sont élevés. Toutefois, bien qu'il existe une variabilité du %BR<sub>DO</sub> (entre 92% et 100% de BR<sub>DO</sub>) chez les participants âgés, un %BR<sub>DO</sub> de 92% ne reflète pas pour autant un déclin des performances comportementales de DO. Il est donc nécessaire d'être prudent dans l'interprétation de ce résultat. Une autre possibilité est que les personnes âgées dont le %BR<sub>DO</sub> est élevé recrutent un réseau différent d'encodage de l'information phonologique, comme stratégie efficace de compensation, tandis que les personnes âgées dont le %BR<sub>DO</sub> est plus faible recrutent le réseau composé du GFI gauche et du GTS gauche. La connectivité entre ces deux régions étant déjà élevée chez les personnes âgées dont le %BR<sub>DO</sub> est plus faible, la

stimulation aurait alors peu d'effet sur la force de connexion. Des analyses plus approfondies sont nécessaires afin de mieux comprendre les résultats observés. Néanmoins, sur la base de nos résultats, nous pouvons mettre en relation la variabilité des %BR<sub>DO</sub> avec les processus de nature phonologique plutôt que lexico-sémantiques *per se*.

#### *Suite de l'étude*

Les résultats présentés dans cette étude sont encore préliminaires et doivent être interprétés avec précaution. Le nombre de participants doit être augmenté (actuellement n=14). Par ailleurs, une analyse visuelle des simulations de stimulation met en évidence une variabilité interindividuelle importante du champ électrique généré par les électrodes, certains participants présentant un profil plus focal que d'autres (voir Annexe C3). Spécifiquement, tous les participants ne sont pas sensibles de la même manière à la tDCS (Chew, Ho et Loo, 2015; Li, Uehara et Hanakawa, 2015). En augmentant le nombre de participants et en analysant pour chaque participant la susceptibilité à la stimulation, nous pouvons augmenter la fiabilité des résultats. Cette étude est en cours.

#### **6.2.5. Conclusion**

Globalement, nous observons un schéma complexe de modulation de la connectivité effective du GFI gauche sous l'effet de la tDCS. Par exemple, nous observons une augmentation de la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche et le gyrus temporal moyen gauche lors d'une tâche de DO, régions impliquées dans l'encodage phonologique et la sélection lexico-sémantique respectivement ; mais également du vermis IV-V (moteur), du gyrus postcentral gauche (monitoring mot produit vs. attendu), ainsi que gyrus cingulaire gauche (traitement de l'information centrée sur soi). En relation avec les performances comportementales de DO, nous observons que plus le %BR<sub>DO</sub> des participants âgés est élevé et plus l'effet de la stimulation sur la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche est important. Bien que contraire à nos hypothèses, ce résultat témoigne d'un lien entre les %BR<sub>DO</sub> et les processus de nature phonologique lors du vieillissement.

*L'Étude 3 clôt l'axe 1 d'étude des mécanismes de réorganisation cérébrale lors d'une tâche de DO au cours du vieillissement sain. Comme annoncé précédemment, nous avons décidé d'explorer un deuxième axe de recherche des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale lors du vieillissement sain, à travers l'étude des activités sociales comme facteur de réserve cognitive sur les performances comportementales de DO. Ainsi, nous présentons dans la partie suivante de la Section expérimentale deux de nos travaux ayant pour objectif de déterminer de manière plus précise (a) si les activités sociales sont un facteur de réserve cognitive des processus de DO lors du vieillissement sain, et si oui, (b) quels processus rendent compte de cette relation.*

**Axe 2 : Etude des facteurs de réserve  
cognitive.**

*Fréquence de participation aux activités sociales et  
performances de dénomination orale d'objets.*





# Chapitre 7. Fréquence de participation aux activités sociales comme facteur de réserve cognitive lors de la dénomination orale d'objets.

---

Ce chapitre est composé de deux études dont l'objectif principal est de mieux caractériser le lien entre la fréquence de participation aux activités sociales et les performances comportementales de DO d'après une perspective hétérogène du vieillissement sain. Dans l'Étude 4 nous nous intéressons au lien entre la fréquence de participation aux activités sociales et aux activités individuelles sur les performances comportementales de DO lors du vieillissement, ainsi qu'aux corrélats anatomo-fonctionnels associés. Dans l'Étude 5, nous cherchons à mieux comprendre l'effet de la fréquence de participation aux activités sociales sur les performances de DO par l'étude des stratégies de régulation émotionnelle.

## 7.1. Effet modulateur de la fréquence de participation aux activités sociales sur les performances de dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain (Etude 4).

Les résultats de cette étude ont été publiés sous la forme d'un article intitulé :

**Hoyau, E.,** Gigueux, M., Cousin, N. Fournet, C. Pichat, A., Jaillard & Baciú, M. Effet des activités sociales de loisirs sur la dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain. Approche multimodale. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018 ; 16(1) : 96-105.

### 7.1.1. Objectifs et hypothèses opérationnelles

Les performances comportementales de DO sont variables lors du vieillissement sain ; certaines personnes âgées présentent de meilleures performances que d'autres, indépendamment de l'âge et malgré un vieillissement non-pathologique. La notion de réserve cognitive permet de rendre compte de cette variabilité, en faisant l'hypothèse que les personnes âgées dont les performances sont préservées recrutent de manière plus flexible les réseaux cérébraux à disposition (Stern, 2002). Plus la réserve cognitive est élevée et meilleures sont les performances. La réserve cognitive est modulée par de nombreux facteurs tels que l'éducation, le quotient intellectuel, ou encore la pratique d'activités mentales, physiques et/ou sociales. Dans cette étude, nous nous sommes plus spécifiquement intéressés aux activités sociales comme facteur de réserve cognitive des performances de DO lors du vieillissement.

L'effet des activités sociales sur les performances de DO n'est pas consensuel. Par exemple, C. L. Brown *et al.* (2012) observent une relation spécifique entre les activités sociales et les performances de fluence verbale lors du vieillissement sain. Cependant, B. J. Small *et al.* (2012) observent que le lien entre les activités sociales et les performances en mémoire

sémantique s'explique mieux par la relation inverse. Plus récemment, Kelly *et al.* (2017) observent un effet des activités sociales sur le fonctionnement cognitif de manière générale, et, de manière plus spécifique, sur les performances de mémoire de travail mais pas sur les performances de production lexicale. Ainsi, l'objectif de l'Étude 4 est de déterminer si la fréquence de participation aux activités sociales, comparativement aux activités individuelles, prédit la variabilité des performances de DO lors du vieillissement. Par ailleurs, d'après l'hypothèse de réserve cognitive, si la pratique d'activités sociales est associée à une utilisation plus flexible des réseaux cérébraux, alors nous faisons l'hypothèse qu'il existe une relation entre la fréquence de participation aux activités sociales, l'activité cérébrale lors d'une tâche de DO et les performances comportementales de DO. De ce fait, nous cherchons à mettre en évidence un corrélat neuro-fonctionnel du lien entre les activités sociales et la DO lors du vieillissement.

Dans la suite de ce chapitre, nous présentons l'article qui concerne cette étude expérimentale.

### 7.1.2. Etude 4 : Article 3

#### Effet des activités sociales de loisirs sur la dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain. Approche multimodale.

Hoyau, E., Gigueux, M., Cousin, E., Fournet, N., Pichat, C., Jaillard, A. & Baciou, M.

*Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018 Mar 1 ; 16(1) : 96-105.

#### Résumé

Dans cette étude nous nous sommes intéressés au rôle des activités de loisirs dans l'accès aux représentations lexico-sémantiques au cours du vieillissement sain, évalué au travers d'une tâche de dénomination orale d'objets (DO). Nous faisons l'hypothèse que, par rapport aux activités individuelles, les activités sociales de loisirs expliqueraient mieux les performances DO chez les personnes âgées ; cette relation s'expliquerait par un mécanisme de réserve neurale. Nos résultats montrent : a) une corrélation entre les activités sociales de loisirs et les temps de réponse pour la DO ; b) une corrélation entre l'activité du gyrus frontal supérieur médian (GFSm) gauche pour la DO et les activités sociales de loisirs. De manière intéressante, l'activité du GFSm gauche médiate partiellement la relation entre les activités sociales de loisirs et les temps de DO. Globalement, nos résultats suggèrent que les activités sociales de loisirs contribueraient en partie au maintien des performances de DO lors du vieillissement sain à travers un mécanisme de réserve neurale en lien avec l'activité cérébrale du GFSm gauche, typiquement impliquée dans l'accès aux représentations sémantiques guidé par l'état émotionnel, ce qui ouvre des perspectives intéressantes concernant le rôle des activités sociales de loisirs sur la production lexicale lors du vieillissement.

**Mots clés** : vieillissement, dénomination, réserve neurale, émotion

#### Abstract

Environmental factors contribute to the constitution and maintenance of the cognitive reserve and partially explain the variability of cognitive performance in older individuals. We assessed the role of leisure activities - social and individual - on the access to lexicosemantic representations evaluated through a task of object naming (ON). We hypothesize that compared to individual, social leisure activities explain better the ON performance in the older adults, which is explained by a mechanism of neural reserve. Our results in older adults indicate (a) a significant correlation between leisure social activities and the response time for ON, (b) a significant correlation between link the neural activity of the left superior and medial frontal (SmFG) for ON and leisure social activities. Interestingly, the activity of the left SmFG partially mediates the relationship between social activities and ON performance. We suggest that social leisure activities may contribute to maintain ON performances in healthy aging, through a neural reserve mechanism, in relation with left SmFG activity. This region is typically involved in the access to semantic representations, guided by the emotional state. These results open interesting perspectives on the role of social leisure activities on lexical production during aging.

**Key words**: aging, naming, neural reserve, emotion

## INTRODUCTION

L'effet de l'âge sur les performances de production lexicale est un sujet à débats (Burke *et al.*, 1991; Feyereisen, 1997; Oh et Ha, 2015) et de nombreux facteurs modulateurs de cet effet ont été décrits dans la littérature (voir Goulet *et al.*, 1994 pour une revue). Par exemple, la dénomination orale d'objets (DO) est plus longtemps préservée que la dénomination orale de personnes célèbres (Evrard, 2002) chez les personnes âgées. Cependant, les personnes âgées sont plus lentes que les jeunes adultes lors de la DO suggérant que malgré le maintien des connaissances lexico-sémantiques au cours du vieillissement physiologique (Laver et Burke, 1993; Gold *et al.*, 2009; Boudiaf *et al.*, 2018), l'accès à ces connaissances est altéré (Barresi *et al.*, 2000; Goral, Spito III, Albert, Obler et Connor, 2007; Kavé et Mashal, 2012). Plusieurs mécanismes pourraient rendre compte du ralentissement des temps de réponse (TR) lors du vieillissement sain, parmi lesquels un déficit exécutif (Lustig *et al.*, 2007), un ralentissement domaine-général (Salthouse, 1996) et/ou domaine-spécifique (Lima *et al.*, 1991) de la vitesse de traitement. De manière intéressante, il existe une variabilité importante des TR chez les personnes âgées (Hale, Myerson, Smith et Poon, 1988; Hulstsch *et al.*, 2002), indiquant l'existence de profils cognitifs différents. Notamment, la notion de réserve cognitive a été proposée pour expliquer pourquoi certaines personnes âgées présentent des performances cognitives plus longtemps préservées que d'autres (Stern, 2002, 2009). La réserve cognitive correspond à l'ensemble des stratégies mises en place par les individus pour répondre de manière efficiente aux tâches cognitives à réaliser et se construit tout au long de la vie. La réserve cognitive dépend de l'exposition à un environnement protecteur et stimulant associée à des prédispositions génétiques (Bartrés-Faz et Arenaza-Urquijo, 2011). De nombreux facteurs de réserve cognitive ont été étudiés, parmi lesquels l'activité physique (Fratiglioni *et al.*, 2004; Sofi *et al.*, 2011), la participation à des activités intellectuellement stimulantes ou à des activités de loisirs (Scarmeas et Stern, 2003; Rouillard *et al.*, 2017), l'alimentation (Allès, 2013), l'activité professionnelle (Foubert-Samier *et al.*, 2012; Rouillard *et al.*, 2017), les potentialités intellectuelles innées (Scarmeas *et al.*, 2003; Scarmeas et Stern, 2003) ou encore le nombre d'années d'études (Stern *et al.*, 1994; Le Carret *et al.*, 2003). Au niveau neuro-fonctionnel, plus le niveau de réserve cognitive est élevé et plus les réseaux cérébraux recrutés par les personnes âgées sont efficaces pour répondre à la tâche cognitive rencontrée. Au niveau moléculaire, la réserve cognitive se traduirait notamment par une augmentation des processus de neurogenèse et de synaptogenèse (Valenzuela, Breakspear et Sachdev, 2007). L'effet de la réserve cognitive sur les performances cognitives a été démontré pour de nombreuses fonctions cognitives, telles que l'attention (Corral, Rodriguez, Amenedo, Sanchez et Diaz, 2006), la mémoire (Czernochowski *et al.*, 2008) ou encore le langage (Vickers, Ward, Stuart, Saunders et Summers, 2014). Deux implémentations de la réserve cognitive ont été proposées : la réserve neurale qui se réfère à l'utilisation optimisée de réseaux déjà en place chez les jeunes adultes et la compensation neurale qui renvoie à l'utilisation de réseaux alternatifs non utilisés chez les jeunes adultes (Stern, 2009; Steffener et Stern, 2012).

Dans ce travail, nous faisons l'hypothèse que la variabilité interindividuelle des TR<sub>DO</sub> (temps de dénomination orale) chez les personnes âgées s'expliquerait, au moins en partie, en termes de réserve cognitive. Bien que l'éducation soit souvent considérée comme un facteur

majeur de réserve cognitive lors de la DO (Constantinidou, Christodoulou et Prokopiou, 2012), Hoyau *et al.* (2017) observent des différences importantes de TR<sub>DO</sub> entre les participants âgés, malgré un niveau socio-culturel et éducatif similaire. Ainsi, le niveau d'éducation ne permettrait pas à lui seul de rendre compte de l'ensemble de la réserve cognitive lors de la DO, d'autres facteurs pouvant ainsi moduler les TR<sub>DO</sub>. Dans ce travail, nous nous intéressons plus particulièrement à l'effet de la fréquence de participation à des activités de loisirs, en distinguant une composante sociale et une composante individuelle des activités de loisirs (Menec, 2003). L'effet des activités de loisirs varierait davantage en fonction du domaine cognitif étudié que du niveau éducatif (Opdebeeck *et al.*, 2016), suggérant l'implication de mécanismes domaine-spécifiques. Les processus cognitifs qui sous-tendent les TR<sub>DO</sub> (i.e., sélection et récupération lexico-sémantique) sont plus impliqués lorsque l'individu se trouve dans un contexte social où il doit interagir avec d'autres personnes, par rapport à un contexte non social/individuel. Ainsi, nous faisons l'hypothèse que le réseau cérébral impliqué dans la DO serait plus efficace chez les personnes âgées pratiquant régulièrement des activités sociales de loisirs (C. L. Brown *et al.*, 2012), ce qui réduit l'effet de l'âge sur les TR<sub>DO</sub>.

Notre première hypothèse est que la pratique d'activités sociales de loisirs rend compte d'une part plus importante des TR<sub>DO</sub> que les activités individuelles de loisirs. Notre seconde hypothèse est que l'effet des activités sociales de loisirs sur la DO s'expliquerait par un mécanisme de réserve neurale plutôt que par la compensation neurale. D'après le mécanisme de réserve neurale, plus la pratique d'activités de loisirs est fréquente et moins les personnes âgées activent les régions cérébrales de la DO, reflétant ainsi un réseau cérébral plus efficace (donc moins de ressources neurales recrutées). D'après le mécanisme de compensation neurale, plus la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs est importante et plus les personnes âgées activent des régions connexes à la DO. Pour répondre à ces deux hypothèses, notre travail se décompose en trois objectifs : 1) déterminer l'effet des activités sociales et individuelles de loisirs sur les TR<sub>DO</sub> ; 2) déterminer les régions cérébrales dont l'activité est modulée par la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs ; 3) déterminer si l'activité cérébrale modulée par la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs lors de la DO permet de rendre compte du lien entre TR<sub>DO</sub> et la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs. Notre étude a été réalisée dans une perspective multimodale, alliant évaluation comportementale, questionnaires et évaluation anatomo-fonctionnelle cérébrale par IRM fonctionnelle.

## **MATERIEL ET METHODES**

### **Participants**

Quatorze participants ont pris part à l'étude (n = 14 dont 3 femmes) avec un âge moyen de 71,4 ± 6,9 ans (de 59 à 84 ans). Tous les participants avaient le français pour langue maternelle, étaient droitiers, présentaient une vision normale ou corrigée et avaient un niveau socio-éducatif élevé. L'évaluation neuropsychologique n'a indiqué aucun déficit cognitif (Hoyau *et*

al., 2017; Boudiaf *et al.*, 2018) (Tableau 17A<sup>30</sup>). Les participants ont donné leur consentement écrit. L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes.

**Tableau 17.** Données descriptives des critères d'inclusion (A) et des performances de dénomination orale ainsi que des questionnaires de participation à des activités de loisirs (B) chez les participants âgés.

A	Moyenne	ET	Min	Max
Âge	71,21	6,93	59	84
MMSE	29,07/30	1,2	26	30
5 mots de Dubois	9,92/10	0,26	9	10
Indice latéralité manuelle	90/100	11,87	64	100
Niveau socio-éducatif	3,85/4	0,36	3	4

B	TR DO (ms)	Activités sociales de loisirs	Activités individuelles de loisirs
Moyenne	917,56	1,55	1,81
ET	10,83	0,41	0,36
Min	735,08	0,88	1,18
Max	1103,78	2,19	2,47

## Méthodes expérimentales

Évaluation comportementale L'évaluation comportementale consistait à réaliser l'épreuve de dénomination orale d'images DO80 (Metz-Lutz *et al.*, 1991) composée de 80 dessins d'objets ou d'animaux en noir et blanc (voir Boudiaf *et al.*, 2018 pour le protocole détaillé). Le pourcentage de réponses correctes n'a pas été pris en compte en raison d'un effet plafond ( $M=98,66 \pm 0,1$  ;  $\text{min}=96\%$  ;  $\text{max}=100\%$ ).

## Évaluation des activités de loisirs

Un questionnaire des activités de loisirs a été élaboré pour cette étude sur la base des données de plusieurs auteurs (Salthouse, Berish et Miles, 2002; Verghese *et al.*, 2003; Wilson, Barnes et Bennett, 2003). Ce questionnaire comprenait 16 items catégorisés comme activités sociales de loisirs et 17 items catégorisés comme activités individuelles de loisirs pour lesquels les participants devaient indiquer la fréquence à laquelle ils pratiquent ces activités sur une échelle en 5 points (jamais, occasionnellement, une fois par semaine, une fois par mois, tous les jours). La valeur de 0 était assignée pour la fréquence « jamais », puis une valeur de 1 à 4 était assignée aux autres fréquences (4 = tous les jours). La moyenne de participation aux activités sociales et individuelles de loisirs a été calculée pour chaque participant.

## Évaluation en IRM fonctionnelle

L'examen en IRMf a été réalisé sur la plateforme expérimentale de l'unité mixte de service UMS 017 CNRS IRMaGe (CHU Grenoble Alpes) au moyen d'un imageur 3T (Philips

<sup>30</sup> La numérotation des tableaux et figures est différente de la version originelle.

Achieva) corps entier. Les détails techniques de l'évaluation sont mentionnés dans nos travaux publiés précédemment (voir Baciú *et al.*, 2016; Hoyau *et al.*, 2017).

## **Analyses des données**

### *Analyses statistiques*

Les analyses de régression multiple ont été effectuées avec le logiciel SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) entre la fréquence de participation à des activités de loisirs (sociales/individuelles) et les paramètres estimés (variation du signal IRM) de l'activité cérébrale modulée par la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs extraits lors de l'analyse en IRMf sur les TRDO ( $p < 0,05$ ).

### *Analyses des données d'IRM fonctionnelle*

Les étapes de prétraitements spatiaux-temporels et d'analyses individuelles sont mentionnées dans nos travaux publiés précédemment (Baciú *et al.*, 2016; Hoyau *et al.*, 2017). Afin d'identifier les régions cérébrales dont l'activité covarie significativement avec la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs, nous avons réalisé une analyse de régression multiple dans SPM12. Plus précisément, lors de l'analyse de groupe, nous avons spécifié les contrastes [tâche > contrôle] obtenus lors des analyses individuelles pour chaque participant, et associés à chacun de ces contrastes la covariable de fréquence de participation à des activités sociales de loisirs obtenu à l'aide des questionnaires ( $p$  non corrigé  $< 0,01$  ;  $K=10$ ).

## **RESULTATS**

Les statistiques descriptives (moyenne, écart type, min, max) des performances de DO et des scores aux questionnaires des activités de loisirs sont présentées dans le Tableau 17B.

### **Résultats sur l'effet des activités de loisirs sur les TRDO**

#### *Analyse de régression multiple des activités de loisirs sur les TRDO (méthode ascendante)*

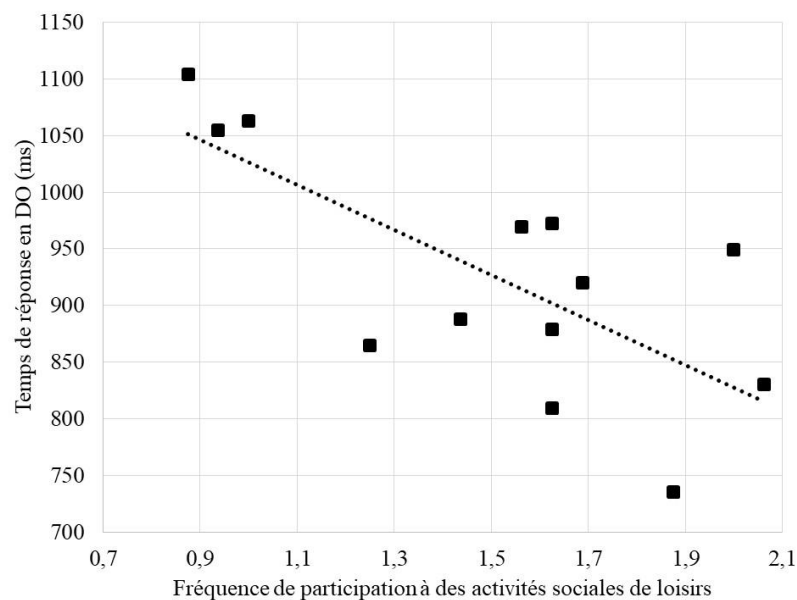
Seul le modèle ne comprenant que les activités sociales de loisirs est significatif ( $F(1,13)=15,22$ ,  $p=0,002$  ;  $r^2=0,522$  ; coefficient de régression,  $t=-3,90$ ,  $p=0,002$ ). Les activités individuelles de loisirs ( $p=0,40$ ) ont été exclues du modèle. Le coefficient de corrélation entre les activités sociales de loisirs et les TRDO est significatif ( $r=-0,748$  ;  $p=0,002$  ; Figure 39).

### **Résultats sur la modulation de l'activité cérébrale par la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs**

Le réseau cérébral relatif à la DO chez les participants âgés (one sample t-test) est principalement composé des régions temporales inférieures bilatérales et occipitales inférieures bilatérales (Tableau 18 et Figure 40A). L'analyse de régression multiple des activités sociales de loisir sur les activations fonctionnelles lors de la DO ne met pas en évidence de régions dont



l'activité augmente significativement avec la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs (p non corrigé < 0,001 ; k= 10). Cependant, l'activité du gyrus frontal supérieur gauche au niveau médial (GFSm) (coordonnées [-9 ; 28 ; 47]; T=4,71, p non corrigé < 0,001 ; k = 10) diminue lorsque la fréquence de participation à des activités de loisirs augmente (Figure 40B).



**Figure 39.** Représentation graphique indiquant la corrélation entre les scores des activités sociales de loisirs et les performances (TR) en dénomination (DO80)

**Tableau 18.** Régions activées qui reflètent l'effet principal de la tâche de dénomination (DO80) sur l'activité cérébrale issue du contraste [tâche] > [contrôle] au niveau du groupe (n = 14) au seuil p < 0,05 corrigé.

Cluster	Coordonnées			Label	Peak	Peak
k	x {mm}	y {mm}	z {mm}	AAL	T	Z
64	<b>-43</b>	<b>-48</b>	<b>-16</b>	<b>Gyrus temporal inférieur G</b>	<b>12,19</b>	<b>5,64</b>
	-48	-64	-13	Gyrus occipital inférieur G	9,80	5,18
59	<b>46</b>	<b>-48</b>	<b>-16</b>	<b>Gyrus temporal inférieur D</b>	<b>11,95</b>	<b>5,60</b>
	35	-82	-10	Gyrus occipital inférieur D	10,97	5,42
	46	-57	-16	Gyrus temporal inférieur D	10,21	5,26
41	<b>-39</b>	<b>-80</b>	<b>-13</b>	<b>Gyrus occipital inférieur G</b>	<b>9,80</b>	<b>5,18</b>
	-34	-87	-10	Gyrus occipital inférieur G	9,57	5,12
	-46	-75	-7	Gyrus occipital inférieur G	8,82	4,95

Le voxel le plus significatif du cluster est indiqué en gras. G : hémisphère gauche ; D: hémisphère droit.

## **Résultats sur la relation entre fréquence de participation à des activités sociales de loisirs, activité cérébrale modulée par la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs et les TRDO**

*Analyse de médiation de l'activité du GFSm gauche sur le lien entre TRDO et activités sociales de loisirs*

Le modèle est significatif ( $F(2,13) = 20,22$  ;  $p < 0,05$  ;  $r^2 = 0,747$ ). Les coefficients de régression du GFSm gauche ( $t = 3,41$  ;  $p = 0,006$ ,  $r = 0,821$ ,  $r$  partiel  $= 0,718$ ) et des activités sociales de loisirs ( $t = -2,39$ ;  $p = 0,035$ ,  $r = -0,748$ ,  $r$  partiel  $= -0,586$ ) sont significatifs. L'ajout de l'activité cérébrale du GFSm gauche à l'analyse de régression linéaire des activités sociales de loisirs sur les TR<sub>DO</sub> permet d'augmenter le  $r^2$  de 22,7 % ( $p = 0,006$ ). L'activité cérébrale du GFSm gauche explique 51,5 % de la variation des TR<sub>DO</sub> ( $0,718 * 0,718 = 0,515$ ) indépendamment de la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs ; la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs explique 34,3 % de la variation des TR<sub>DO</sub> ( $0,586 * 0,586 = 0,343$ ) indépendamment de l'activité cérébrale du GFSm gauche. Par ailleurs, l'activité cérébrale du GFSm gauche explique 38,6 % de la variation commune entre la fréquence de participation à des activités sociales et les TR<sub>DO</sub>.

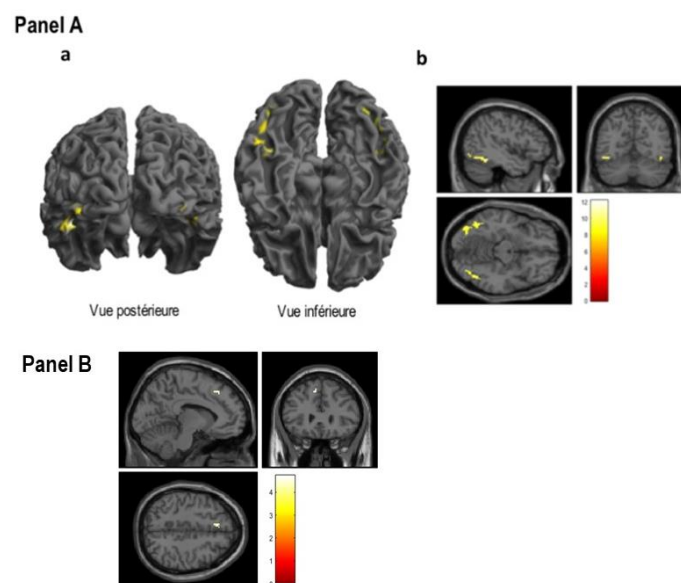
## **DISCUSSION**

L'objectif de cette étude a été d'évaluer l'effet des activités de loisirs comme facteur de réserve cognitive sur les processus de sélection et récupération de l'information lexicosémantique lors d'une tâche de DO, au cours du vieillissement sain. Nous faisons l'hypothèse que les activités sociales de loisirs jouaient un rôle plus important de réserve cognitive que les activités individuelles de loisirs sur les TR<sub>DO</sub>, s'expliquant par une meilleure préservation des réseaux cérébraux sous-tendant la DO à travers le mécanisme de réserve neurale. En accord avec cette hypothèse, nous observons que seules les activités sociales de loisirs partagent une part de variance commune avec les TR<sub>DO</sub> chez les participants âgés. De manière intéressante, l'analyse en IRMf indique que plus les participants âgés pratiquent des activités sociales de loisirs, moins ils activent le GFSm gauche lors d'une tâche de DO. Par ailleurs, nous observons que l'activité cérébrale du GFSm gauche médiate partiellement la relation entre les activités sociales de loisirs et les TR<sub>DO</sub>, suggérant ainsi que l'effet des activités sociales de loisirs sur la DO s'explique en partie par un mécanisme de réserve neurale, en lien avec le fonctionnement du GFSm gauche. Nos résultats sont discutés en rapport avec la littérature sur la réserve cognitive et le rôle du GFSm gauche.

En accord avec notre hypothèse principale de recherche, nous observons que seules les activités sociales de loisirs corrélaient avec les TR<sub>DO</sub>. Plus précisément, la variabilité de participation à des activités sociales de loisirs permet de rendre compte 52,2 % (coefficient de détermination) de la variation des TR<sub>DO</sub> entre les participants âgés. Ainsi, les performances DO chez les personnes âgées sont modulées de manière significative et non négligeable par la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs, suggérant que le niveau socio-culturel et éducatif ne permet pas à lui seul de rendre compte de la préservation des performances de production lexicale lors du vieillissement sain. L'effet bénéfique des activités

sociales de loisirs sur les performances cognitives lors du vieillissement sain est en accord avec de nombreux résultats de la littérature (Bassuk *et al.*, 1999; Singh-Manoux *et al.*, 2003; Krueger *et al.*, 2009), bien que les mécanismes sous-jacents soient encore sujets à débats. Par exemple, certains auteurs suggèrent que la participation à des activités sociales de loisirs permettrait de stimuler les réseaux cérébraux impliqués dans les mécanismes de compréhension, de mémoire, ou encore de résolution de problèmes qui sont des processus impliqués dans la gestion des relations sociales (Whiten et Byrne, 1988; Ybarra *et al.*, 2008; Ybarra et Winkielman, 2012). D'autres auteurs suggèrent que la participation à des activités sociales de loisirs réduirait le stress et préviendrait la dépression, facteurs connus comme ayant un effet délétère sur la cognition (Sapolsky, Krey et McEwen, 1986; Glass, Mendes De Leon, Bassuk et Berkman, 2006). Cependant, il ne faut pas exclure la possibilité d'une corrélation inverse, c'est-à-dire qu'un meilleur fonctionnement cognitif chez certaines personnes âgées les amènerait à pratiquer plus souvent des activités sociales de loisirs.

De manière intéressante, A. A. M. Bielak, Anstey, Christensen et Windsor (2012) observent que la participation à des activités sociales de loisirs et/ou intellectuelles serait plus impliquée dans le maintien des performances cognitives lors du vieillissement, plutôt que dans la prévention du déclin cognitif (voir aussi A. J. Gow, Pattie, et Deary, 2017). Par ailleurs, C. L. Brown *et al.* (2012) observent que les activités sociales de loisirs échouent à prédire les performances lors de tâches évaluant le raisonnement, la mémoire et les connaissances sémantiques, mais qu'elles permettent de prédire les performances de fluence verbale. Le lien spécifique entre activités sociales de loisirs et performances de DO pourrait alors s'expliquer par l'implication des processus de recherche et sélection lexico-sémantique dans les interactions sociales, en accord avec l'idée d'une réserve cognitive domaine-spécifique complémentaire de la réserve cognitive domaine général (par exemple, le niveau éducatif).



**Figure 40.** Panel A. Activations cérébrales issues du contraste [tâche] > [contrôle] lors de la dénomination (DO80) chez les adultes âgés. Les activations sont projetées (a) sur un template anatomique 3D et (b) sur des coupes 2D en orientation axiale, sagittale et coronale. Panel B. Activation cérébrale obtenue lors de la tâche de dénomination orale au niveau du gyrus frontal supérieur médian gauche qui corrèle négativement avec la fréquence de participation aux activités sociales de loisirs chez les adultes âgés.

Notre deuxième hypothèse était que l'effet des activités sociales de loisirs sur les TRDO se manifestait au travers un mécanisme de réserve neurale, en s'intéressant plus particulièrement aux corrélats neuro-fonctionnels de cette relation. Nous avons tout d'abord identifié les activations relatives à la tâche de DO, correspondant principalement à un recrutement cérébral bilatéral des régions occipitales et temporales inférieures. Selon Visser, Embleton, Jefferies, Parker et Lambon Ralph (2010), les régions du lobe temporal inférieur bilatéral jouent un rôle crucial dans les processus lexico-sémantiques. L'activité restreinte du lobe frontal pourrait s'expliquer par le choix de la tâche contrôle utilisée (C. J. Price *et al.*, 2005). Cependant, dans une analyse précédente, nous avons observé que les participants âgés sur-recrutaient les régions temporo-pariétales gauches par rapport aux jeunes adultes, résultat interprété comme le recours à une stratégie basée sur les connaissances sémantiques plus longtemps préservées lors du vieillissement (Hoyau *et al.*, 2017). En intégrant la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs lors de l'analyse IRMf, nous avons montré une régression statistique significative des activités sociales de loisirs sur l'activité du GFSm gauche. Plus précisément, plus les participants âgés pratiquent des activités sociales de loisirs et moins elles activent le GFSm gauche. De manière intéressante, nous observons que l'activité cérébrale du GFSm gauche médiatise partiellement la relation entre la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs et les TR<sub>DO</sub>. Autrement dit, l'effet des activités sociales de loisirs sur les TR<sub>DO</sub> s'explique en partie par le fait plus les participants âgés participent à des activités sociales de loisirs, moins ils recrutent le GFSm gauche lors d'une tâche de DO ; moins le GFSm gauche s'active lors d'une tâche de DO, plus courts seront les TR<sub>DO</sub>. Nos résultats suggèrent que l'effet des activités sociales de loisirs sur les TRDO s'expliquerait, au moins en partie, par un mécanisme de réserve neurale reflétant une meilleure efficacité des processus sous-tendus par le GFSm gauche chez les participants âgés les plus rapides pour la DO. Plus précisément, nous observons que 38,6 % de l'effet des activités sociales de loisirs sur les TR<sub>DO</sub> s'expliquent par l'activité cérébrale du GFSm gauche. Le GFSm gauche est impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives telles que les processus attentionnels (Nagahama *et al.*, 1999), exécutifs de haut-niveau (Harris *et al.*, 2006), ainsi que le traitement sémantique des mots reflétant des états mentaux (Gallagher *et al.*, 2000; Talati et Hirsch, 2005) et le traitement des visages (Gorno Tempini *et al.*, 1998). Binder et Desai (2011) proposent que le GFSm aurait un rôle d'intermédiaire entre les réseaux cérébraux impliqués dans le traitement de l'émotion et la récompense et les réseaux cérébraux impliqués dans le contrôle cognitif. Plus spécifiquement, une lésion du GFSm aurait comme conséquence un déficit d'accès aux représentations lexico-sémantiques, notamment lors des tâches évaluant la résolution de problèmes. Par exemple, Pinheiro *et al.* (2012) observent que l'état émotionnel (positif vs. négatif) d'un participant influence l'accès à la mémoire sémantique, suggérant une interaction entre les systèmes cognitivo-émotionnels. Ainsi, nous faisons une hypothèse multiple selon laquelle, plus la fréquence de participation à des activités sociales de loisirs est élevée et plus les personnes âgées rencontrent des situations dans lesquelles elles doivent mettre en place des plans d'action guidés émotionnellement ; plus la fréquence d'exposition à des situations de recherche sémantique guidé émotionnellement augmente et plus l'interaction des réseaux cognitivo-émotionnels est efficace ; plus l'interaction des réseaux cognitivo-émotionnels est efficace et plus les personnes âgées sont capables de transformer leur état affectif en un plan de récupération de l'information sémantique efficace ; plus le système de récupération de

l'information sémantique est efficient et plus les TRDO sont courts. Cette interprétation est en accord avec d'autres auteurs qui suggèrent un lien entre émotion et cognition (N. Schwarz, 2000; Dolan, 2002; Dolcos, Iordan et Dolcos, 2011; Okon-Singer, Hendler, Pessoa et Shackman, 2015), notamment au cours du vieillissement (Gross *et al.*, 1998; Charles et Carstensen, 2010; Ebner et Fischer, 2014), ainsi qu'une préservation des processus émotionnels lors du vieillissement sain (St Jacques, Winecoff et Cabeza, 2013). Par ailleurs, J. A. Small et Sandhu (2008) observent une interaction entre les processus de mémoire sémantique et de mémoire épisodique lors d'une tâche de DO chez les personnes âgées, suggérant une possible implication des souvenirs à valence émotionnelle lors des processus de DO, étayant ainsi notre hypothèse. À noter toutefois que cette interprétation n'est valable que pour la part de variation commune entre l'activité du GFSm gauche et les activités sociales de loisirs ; il existe une part de variation commune entre les TRDO et les activités sociales de loisirs qui n'est pas expliquée par l'activité du GFSm gauche, suggérant que d'autres mécanismes pourraient intervenir. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'effet des activités sociales de loisirs sur la production lexicale lors du vieillissement. Notamment, il serait nécessaire d'augmenter le nombre de participants afin d'obtenir une meilleure puissance statistique, et également de définir de manière plus précise le type d'activité sociale de loisirs associé aux performances de DO ainsi que la composante émotionnelle associée à chacune de ces activités.

## CONCLUSION

L'analyse et l'interprétation intégrative des données multimodales nous ont permis de supposer, chez les âgés sains, l'existence d'un effet bénéfique de la pratique régulière d'activités sociales de loisirs sur le maintien des performances de production langagière. Cette pratique module non seulement le comportement mais également l'activité cérébrale, en améliorant l'efficacité des processus de recherche lexico-sémantique en lien avec le système de traitement de l'émotion.

### 7.1.3. Synthèse des résultats

*Rappel des objectifs et hypothèses.* L'objectif de l'Étude 4 était de déterminer le lien entre les performances de DO et la fréquence de participation aux activités sociales et individuelles lors du vieillissement sain. Nous faisons également l'hypothèse que l'activité cérébrale médierait le lien entre la fréquence de participation aux activités sociales et les performances de DO, d'après la notion de réserve cognitive.

En accord avec nos hypothèses, nous observons que la fréquence de participation aux activités sociales permet de prédire les TR<sub>DO</sub>. De manière intéressante, les participants de notre étude avaient tous un niveau socio-éducatif élevé, indiquant que la relation entre les activités sociales et la DO est indépendante du niveau d'éducation (Scarmeas *et al.*, 2003). Par ailleurs, les activités individuelles proposées dans notre questionnaire (e.g., lecture, mots-croisés ; voir Annexe D) comportent une dimension cognitive. Étant donné qu'aucun lien n'est observé entre les activités individuelles et les performances de DO, nous suggérons que c'est bien le caractère social des activités qui entretient une relation avec la DO, plutôt que cognitif (ou mental). De surcroît, nous observons que plus la fréquence de participation aux activités sociales est élevée

et moins les participants recrutent le GFSm gauche lors de la tâche de DO. Plus précisément, le degré d'activation du GFSm gauche rend compte de 38,6% de la variation commune entre les TR<sub>DO</sub> et la fréquence de participation aux activités sociales. Ainsi, nos résultats indiquent que la fréquence de participation aux activités sociales constitue un facteur de réserve cognitive des processus de DO lors du vieillissement sain : plus les participants pratiquent des activités sociales et plus les processus cognitifs médiés par le GFSm gauche sont efficaces, nécessitant moins de ressources cérébrales. De ce fait, le mécanisme de réserve cognitive par lequel le GFSm médiatise la relation entre les activités sociales et la DO s'apparente à la réserve neurale.

De manière générale, le GFSm gauche est impliqué dans les processus de cognition sociale (Amodio et Frith, 2006). En lien avec le système sémantique, Binder et Desai (2011) proposent que l'activité cérébrale du GFSm gauche reflète l'interaction entre le système de traitement émotionnel et le système de contrôle sémantique. Spécifiquement, le recrutement du GFSm gauche lors de tâches évaluant le traitement de l'information sémantique reflèterait une stratégie de récupération de l'information sémantique basée sur la transformation de l'état émotionnel en un plan organisé de recherche en mémoire sémantique. Ainsi, une première hypothèse pour expliquer nos résultats est que les personnes âgées qui participent fréquemment à des activités sociales ont un réseau cérébral de traitement de l'information émotionnelle plus efficace que les personnes âgées qui participent moins fréquemment à des activités sociales. De ce fait, les ressources cérébrales allouées au traitement émotionnel sont quantitativement moins importantes chez les personnes âgées pratiquant régulièrement des activités sociales, reflétant un mécanisme de réserve neurale. Toutefois, le traitement émotionnel est un concept plurifactoriel qui revêt différentes formes. Nous faisons ainsi l'hypothèse plus spécifique que c'est le contrôle émotionnel qui permettrait de rendre compte du lien entre émotion et traitement de l'information sémantique. Par exemple, plusieurs auteurs observent que les personnes âgées exercent un meilleur contrôle de leurs émotions (Gross *et al.*, 1998; Urry et Gross, 2010), à travers l'étude des stratégies de régulation émotionnelle. Les stratégies de régulation émotionnelle sont définies comme la capacité à influencer la manière et le moment auquel les émotions sont ressenties (Gross et John, 2003). De ce fait, une interprétation possible de nos résultats est que les personnes âgées qui participent fréquemment à des activités sociales exercent un meilleur contrôle de leurs émotions par la mise en place de stratégies efficaces de régulation émotionnelle, permettant une récupération plus rapide des représentations lexicales.

Cependant, le cortex dorso-médial préfrontal, incluant le GFSm gauche, est également impliqué dans les processus de prise en compte du point de vue d'autrui (D'Argembeau *et al.*, 2007; W. Li, Mai et Liu, 2014). Or, la prise en compte du point de vue d'autrui est impliquée lors d'une tâche de DO (Levelt *et al.*, 1999). Ainsi, une autre interprétation de nos résultats est que les personnes âgées qui pratiquent plus fréquemment des activités sociales sont meilleures pour comprendre les états émotionnels chez autrui, améliorant ainsi les performances de DO. Enfin, le GFSm gauche est également impliqué dans le réseau par défaut (Raichle *et al.*, 2001). Le réseau par défaut est impliqué dans la compréhension et l'interaction avec autrui (Schilbach, Eickhoff, Rotarska-Jagiela, Fink et Vogeley, 2008; Corbetta, Patel et Shulman, 2008). Lors du vieillissement sain, les personnes âgées sont moins efficaces pour moduler l'activation versus

la désactivation du réseau par défaut, induisant une interaction des processus impliqués au repos lors de tâches actives et donc un traitement cognitif moins efficace (Anticevic *et al.*, 2012). Ainsi, une troisième interprétation est que plus les personnes âgées pratiquent des activités sociales et plus le réseau au repos est efficace, permettant une désactivation efficace lors de tâches actives et ainsi des TR<sub>DO</sub> plus courts.

#### **7.1.4. Conclusion**

Nous observons un lien spécifique entre la fréquence de participation aux activités sociales et les TR<sub>DO</sub> lors du vieillissement ; cette relation est partiellement médiée par l'activité cérébrale du GFSm gauche. Plus précisément, moins la fréquence de participation aux activités sociales est élevée et plus (i) les participants âgés ont des TR<sub>DO</sub> longs et (ii) activent le GFSm gauche au cours d'une tâche de DO. Sur la base de nos résultats, nous ne pouvons pas dissocier parmi les hypothèses suivantes laquelle rend compte du lien spécifique entre la fréquence de participation aux activités sociales et les TR<sub>DO</sub> lors du vieillissement sain : (a) traitement émotionnel/stratégies de régulation émotionnelle, (b) prise en compte du point de vue d'autrui et (c) déficit de désactivation du réseau par défaut.

## 7.2. Etude de l'effet médiateur des stratégies de régulation émotionnelle sur la relation entre les activités sociales et les performances comportementales de dénomination orale d'objets lors du vieillissement (Étude 5).

Les résultats de l'Étude 5 n'ont pas été publiés. De ce fait, nous présentons dans un premier temps les objectifs et hypothèses opérationnelles de l'étude, en détaillant au niveau théorique les travaux ayant conduit à l'élaboration de nos hypothèses. Après présentation de la méthodologie d'acquisition et du traitement statistique des données, nous présentons les résultats et les discutons en lien avec la littérature.

### 7.2.1. Introduction

Lors de l'Étude 4, nous avons montré que les TR<sub>DO</sub> chez les personnes âgées étaient modulés par la fréquence de participation aux activités sociales. Par ailleurs, nous avons observé que cette relation était partiellement médiée au niveau cérébral par l'activité du GFSm gauche, à l'interface entre le système de contrôle cognitif et le système de traitement de l'information émotionnelle (Crosson *et al.*, 2002; Binder et Desai, 2011). Nous avons ainsi proposé l'hypothèse selon laquelle le traitement de l'information émotionnelle médiatise (en partie) la relation entre les TR<sub>DO</sub> et la fréquence de participation aux activités sociales par le recrutement de stratégies efficaces de régulation émotionnelle. Spécifiquement, l'activité cérébrale du cortex dorso-frontal médial est associée aux stratégies de régulation émotionnelle (Etkin, Egner et Kalisch, 2011; Waugh, Lemus et Gotlib, 2014). Par ailleurs, Gyurak, Goodkind, Kramer, Miller et Levenson (2012) observent que les performances de fluence verbale sont un indicateur pertinent des capacités de régulation émotionnelle lors du vieillissement. Ainsi, dans cette étude, nous cherchons à mettre en évidence s'il existe un lien entre les stratégies de régulation émotionnelle, la fréquence de participation aux activités sociales et les performances comportementales de DO lors du vieillissement sain.

L'utilisation des stratégies de régulation émotionnelle a pour objectif d'influencer la manière dont l'émotion est ressentie lors de situations émotionnelles, notamment négatives (Gross, 1998). Parmi ces stratégies, la réévaluation cognitive et la suppression expressive ont été beaucoup étudiées dans la littérature, du fait de leur utilisation plus fréquente dans la vie de tous les jours (Gross, Richards et John, 2006). Les stratégies de régulation émotionnelle peuvent être étudiées *online* via des tâches impliquant de mettre en oeuvre l'une ou l'autre de ces stratégies, ou *offline*, c'est-à-dire comme mesure d'un trait ou d'une tendance générale à utiliser ces stratégies dans la vie de tous les jours. Il est important de noter ici qu'il n'existe pas de relation de corrélation entre la fréquence d'utilisation de la stratégie de réévaluation cognitive et de la stratégie de suppression expressive. Autrement dit, ce n'est pas parce qu'un individu utilise de manière préférentielle la stratégie de réévaluation cognitive qu'il recrute d'autant moins la stratégie de suppression expressive. En effet, le choix de la stratégie de régulation émotionnelle dépend non seulement de préférences personnelles, mais également d'une analyse détaillée de la situation émotionnelle et des conséquences de l'utilisation de l'une ou l'autre des stratégies (Sheppes et Levin, 2013).



La réévaluation cognitive est mise en place *avant* la réponse émotionnelle et consiste à manipuler le traitement cognitif des informations auxquelles nous sommes exposés (Gross, 1998; Gross et John, 2003). À l'inverse, la suppression expressive est mise en place *après* la réponse émotionnelle et consiste à inhiber ou réduire les expressions émotionnelles (Gross et John, 2003). La suppression expressive diminue les expériences émotionnelles positives mais n'impacte pas les expériences émotionnelles négatives, tandis que la réévaluation cognitive augmente les expériences positives et diminue les expériences négatives (Gross, 2002). La stratégie de réévaluation cognitive engage des régions cérébrales impliquées dans le contrôle cognitif (incluant les régions médiales préfrontales, dorsolatérales préfrontales et ventrolatérales préfrontales) ainsi que dans le traitement de l'information sémantique (régions temporo-pariétales gauches) (évaluation online) (Buhle *et al.*, 2014). Cependant, la stratégie de suppression expressive implique également le recrutement des régions médiales préfrontales (Goldin, McRae, Ramel et Gross, 2008). Spécifiquement, le cortex dorso-médial préfrontal est impliqué dans l'attribution d'une signification affective aux stimuli (Crosson *et al.*, 2002; Cato *et al.*, 2004) ainsi que dans les processus d'inhibition (Brass et Haggard, 2007). En fonction du réseau cérébral activé ainsi que de la temporalité (Goldin *et al.*, 2008), les régions médiales préfrontales sont impliquées soit dans la réévaluation cognitive, soit dans la suppression expressive.

#### *Stratégies de régulation émotionnelle et activités sociales*

L'utilisation de la stratégie de suppression expressive est associée à moins de support social et à un évitement des relations sociales proches, moins de satisfaction dans la vie de tous les jours, ainsi qu'à un risque plus important de présenter des symptômes dépressifs, contrairement à la stratégie de réévaluation cognitive (Gross, 2002; Gross et John, 2003; John et Gross, 2004; Haga, Kraft et Corby, 2009). Ainsi, nous faisons l'hypothèse que la stratégie de réévaluation cognitive est associée à une fréquence de participation aux activités sociales élevée, tandis que la stratégie de suppression expressive est associée à une fréquence de participation aux activités sociales faible.

#### *Régulation émotionnelle et dénomination orale d'objets*

Nous dissociions deux hypothèses par lesquelles les stratégies de régulation émotionnelle entretiennent une relation de médiation entre la fréquence de participation aux activités sociales et les performances comportementales de DO. La première hypothèse concerne la réévaluation cognitive, ou *hypothèse de réévaluation cognitive*. Spécifiquement, la stratégie de réévaluation cognitive implique différents processus cognitifs tels que la capacité à adopter une perspective différente via le recours aux représentations sémantiques, des ressources de mémoire de travail afin de maintenir l'état émotionnel souhaité, ainsi que le contrôle cognitif (Urry et Gross, 2010). De ce fait, nous faisons l'hypothèse que l'utilisation fréquente de la stratégie de réévaluation cognitive dans la vie de tous les jours est associée à un meilleur contrôle cognitif ainsi qu'à une meilleure interaction des processus émotionnels et sémantiques, permettant une récupération efficace de l'information lexicale en mémoire à long terme. Autrement dit, et d'après l'hypothèse de réévaluation cognitive, plus les personnes âgées utilisent la stratégie de réévaluation cognitive dans la vie de tous les jours et plus l'interaction des systèmes de

traitement de l'information émotionnelle et sémantique est efficace, induisant moins d'activation cérébrale des régions dorsomédiales préfrontales dans la mise en place d'un plan de récupération de l'information sémantique médié par les émotions, comparativement aux personnes âgées qui utilisent peu ou moins la stratégie de réévaluation cognitive.

Une deuxième hypothèse de médiation entre les performances comportementales de DO et la fréquence de participation aux activités sociales implique la stratégie de suppression expressive, ou *hypothèse de suppression expressive*. La suppression expressive est coûteuse en ressources cognitives (John et Gross, 2004) et est associée à de moins bonnes performances mnésiques (J. M. Richards et Gross, 2000; Dillon, Ritchey, Johnson et LaBar, 2007; Hayes *et al.*, 2010). Par exemple, dans l'étude de J. M. Richards et Gross (2000), les participants devaient regarder des photos représentant des personnes ayant été blessées lors d'un accident. Pendant la présentation des photos, le nom de la personne, son activité professionnelle, ainsi que le type d'accident étaient indiqués oralement. Les participants étaient placés soit dans la condition suppression expressive dans laquelle on leur demandait de conserver une expression faciale neutre pendant qu'ils regardaient les images, soit dans la condition réévaluation cognitive dans laquelle on leur demandait de regarder les images de la façon la plus neutre et objective possible, en adoptant la perspective d'un professionnel de la santé. J. M. Richards et Gross (2000 ; expérience 2) observent que le pourcentage de rappel correct des informations supplémentaires est significativement plus faible pour les participants dans la condition de suppression expressive que pour ceux dans la condition réévaluation cognitive, uniquement lors de l'évaluation verbale (i.e., les participants devaient écrire sur une feuille les informations associées à chacune des photos). L'interprétation proposée par les auteurs est que les participants de la condition suppression expressive, en exerçant un contrôle subvocal d'inhibition de la réponse émotionnelle pendant la tâche d'encodage, ont moins de ressources cognitives disponibles pour l'encodage des informations présentées auditivement. De la même manière, l'utilisation de la stratégie de suppression expressive dans la vie de tous les jours est associée à de moins bonnes performances mnésiques (J. M. Richards et Gross, 2000; expérience 3). D'après l'hypothèse de suppression expressive, plus les participants utilisent la suppression expressive comme stratégie de régulation émotionnelle et plus la récupération de l'information lexico-sémantique médiée par le traitement émotionnel nécessite de ressources cérébrales, reflétant un processus moins efficace car plus coûteux.

### *Quid des activités sociales ?*

Enfin, nous sommes également intéressés par la nature des activités sociales. En effet, une activité peut être sociale car elle implique la présence d'autres individus, sans nécessairement interagir ou agir dans un but commun, ou car elle implique de coopérer avec d'autres personnes (Levasseur *et al.*, 2010). De ce fait, nous dissociions deux principaux types d'activités sociales : les *activités de coopération* au cours desquelles les individus mettent en commun leur effort afin d'atteindre un objectif commun et les activités qui sont préférentiellement pratiquées seuls mais qui sont suivies d'une interaction sociale, pour partager son expérience émotionnelle par exemple (ou *activités individuelles à caractère social*). Nous faisons l'hypothèse que ces deux types d'activités sociales impliquent des processus cognitifs différents. Par exemple, à la

différence des activités individuelles à caractère social, les activités collectives impliquent des processus complexes tels que la prise en compte du point de vue d'autrui, la résolution de problème ou encore la prise de décision. A l'inverse, les activités individuelles à caractère social impliquent un partage émotionnel (défini comme l'action de discuter avec autrui de l'expérience émotionnelle vécue ; Rimé, Mesquita, Boca et Philippot, 1991). En distinguant les activités sociales collectives et les activités individuelles à caractère social, nous cherchons à mieux caractériser le lien entre les activités sociales et les processus cognitifs de DO lors du vieillissement.

Pour résumer, nous faisons l'hypothèse que plus les personnes âgées utilisent la stratégie de réévaluation cognitive et plus la fréquence de participation aux activités sociales est élevée. A l'inverse, plus les personnes âgées ont recours à la stratégie de suppression expressive et moins elles sont impliquées dans des activités sociales. Ensuite, et d'après l'hypothèse de réévaluation cognitive, nous faisons l'hypothèse que plus les personnes âgées ont recours à la réévaluation cognitive et plus les performances de DO sont élevées. A l'inverse, d'après l'hypothèse de suppression expressive, plus les personnes âgées ont recours à la suppression expressive et moins les performances de DO sont élevées. Ces deux hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives, de sorte que des performances comportementales élevées de DO peuvent être associés à la stratégie de réévaluation cognitive et des performances comportementales faibles de DO à la stratégie de suppression expressive. Enfin, en fonction du type d'activités sociales, collectives ou individuelles à caractère social, nous cherchons à déterminer de manière plus précise la relation entre les activités sociales, les stratégies de régulation émotionnelle et les performances comportementales de DO lors du vieillissement.

## **7.2.2. Matériel et méthode**

### *7.2.2.1. Participants*

Quatorze participants âgés entre 53 et 69 ans ( $62,64 \pm 5,30$ ) ont pris part à l'étude (dont 8 femmes et 6 hommes). Tous les participants étaient droitiers et de langue maternelle française. Aucun participant ne présentait de trouble du fonctionnement cognitif général (MMSE, Folstein *et al.*, 1975; Kalafat *et al.*, 2003 pour la version française) ou frontal (BREF, Dartinet et Martinaud, 2005), ni de symptôme anxieux et/ou dépressifs (HAD, Zigmond et Snaith, 1983). Le niveau d'étude moyen était de 3,57 ans ( $\pm 2,47$ ). Les participants ont réalisé plusieurs tests neuropsychologiques ; tous les scores étaient dans la norme (Tableau 11). Tous les participants avaient une vision normale-à-correctée. Les participants ont rempli un formulaire de consentement préalablement à l'étude.

### *7.2.2.2. Protocole expérimental*

Les participants réalisaient une tâche de DO issue de la BETL (Tran et Godefroy, 2011), puis répondaient à un questionnaire de fréquence de participation aux activités sociales (Annexe D) et au questionnaire de régulation émotionnelle dans sa version française (Christophe *et al.*, 2009; Annexe E). L'évaluation comportementale a eu lieu sur la plateforme IRM du CHU Grenoble Alpes. La durée totale d'évaluation était d'environ 1h30.

**Dénomination orale d'objets.** Le protocole expérimental de la tâche de DO est identique à celui de l'Étude 3 (session comportementale). Les participants devaient dénommer le plus rapidement et le plus précisément possible 54 images issues de la BETL (Tran et Godefroy, 2011). Un essai était composé d'une croix de fixation présentée pendant 500 ms, puis de l'image à dénommer présentée pendant 2000 ms. Les stimuli étaient présentés à l'aide du logiciel E-Prime (E-Prime, Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA). Pour des informations plus détaillées, voir la partie Méthode de l'Étude 3.

**Questionnaire de régulation émotionnelle** (*Emotional Regulation Questionnaire*, ERQ, (Gross et John, 2003; validation française par Christophe *et al.*, 2009). Le ERQ comprend 10 items pour lesquels les participants doivent indiquer leur degré d'accord avec l'énoncé sur une échelle en 7 points, de *pas du tout d'accord* (1) à *tout à fait d'accord* (7). Parmi les items, six permettent d'évaluer la stratégie de réévaluation cognitive (items 1, 3, 5, 7, 8 et 10) et quatre la stratégie de suppression expressive (items 2, 4, 6, et 9). La version française du ERQ a été validée auprès d'une population française âgée entre 18 et 79 ans.

**Questionnaire de participation aux activités sociales.** Le questionnaire est identique à celui utilisé dans l'Étude 4. Pour chacun des 33 items, les participants devaient indiquer leur fréquence de participation sur une échelle allant de 1 (*jamais*) à 5 (*tous les jours*). Parmi les items, 16 correspondent à des activités sociales et 17 à des activités individuelles. Le questionnaire était suivi d'un entretien oral semi-dirigé dans lequel l'expérimentateur reprenait chaque item, en demandant au participant d'apporter des informations complémentaires. Les participants pouvaient indiquer une fréquence plus adaptée à celle proposée par le questionnaire (e.g., « plusieurs fois par jour »), donner des détails sur les activités, ou encore indiquer si les activités étaient pratiquées de préférence seul mais avec des interactions après (e.g., certains participants rapportaient aller au cinéma seul, et ensuite discuter du film avec d'autres personnes), correspondant aux activités individuelles à caractère social, ou en collectif (e.g., organisation d'un événement à caractère social). Les entretiens étaient enregistrés oralement puis retranscrits à l'écrit.

#### 7.2.2.3. *Analyses statistiques*

Les données ont été traitées à l'aide du logiciel SPSS (IMB Corp. Release 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Nous avons réalisé des analyses de corrélation de Pearson (seuil de significativité  $\alpha = 0,05$ ). Un participant a été exclu des analyses sur la base de la fréquence de participation aux activités sociales.

#### *Prétraitement des données*

**Dénomination orale d'objets.** Les  $TR_{DO}$  des images correctement dénommées ainsi que le  $\%BR_{DO}$  ont été extraits des réponses orales des participants à l'aide du logiciel Praat (Boersma et Weenink, 2001). Cinquante-trois images ont été retenues dans l'analyse des données. Pour chaque participant, nous avons calculé la médiane des  $TR_{DO}$  comme indicateur central.

**Questionnaire de régulation émotionnelle.** Deux indices ont été attribués à chaque participant : un indice de réévaluation cognitive (somme des six items évaluant la réévaluation cognitive) et un indice de suppression expressive (somme des quatre items évaluant la suppression expressive).

**Questionnaire de fréquence aux activités sociales.** Deux scores ont été attribués à chaque participants : un score de fréquence de participation aux activités individuelles (somme de la fréquence de participation aux 17 activités individuelles) et un score de fréquence de participation aux activités sociales (somme de la fréquence de participation aux 16 activités sociales). Sur la base des entretiens semi-dirigés, un score (somme) de fréquence de participation aux activités sociales collectives et un score (somme) de fréquence de participation aux activités individuelles à caractère social ont également été attribués à chaque participant.

**Tableau 19.** Données descriptives des performances de DO, de la fréquence de participation aux activités sociales et des indices de régulation émotionnelle.

	Moyenne	ET	min	max
<b>Performances de dénomination orale d'objets</b>				
TR <sub>DO</sub> (ms)	1115,14	153,44	904,89	1370,4
%BR <sub>DO</sub>	96,81	2,2	92	100
<b>Fréquence de participation aux activités sociales</b>				
Total	28,61	6,5	19	37
Individuelles à caractère social	5,23	3,24	2	13
Collectives	15,07	4,19	9	22
<b>Indices de régulation émotionnelle</b>				
Réévaluation cognitive	31,46	3,75	25	38
Suppression expressive	10,84	5,08	4	18

### *Analyses statistiques*

Les performances comportementales de DO, les indices de régulation émotionnelle, ainsi que la fréquence de participation aux activités sociales suivent une loi normale (test de Kolmogorov-Smirnov,  $p=0,200$  sauf pour %BR<sub>DO</sub>  $p=0,089$ ). Il n'y a pas de différence significative en fonction du sexe pour les indices de suppression expressive ( $p=0,974$ ), de réévaluation cognitive ( $p=0,998$ ), ainsi que sur les fréquences de participation aux activités sociales (total,  $p=0,780$  ; individuelles à caractère social,  $p=0,974$ , collectives,  $p=0,310$ ). Voir Tableau 19 pour des données descriptives.

L'analyse statistique se décompose en 4 étapes :

**Etape 1**

Corrélation de Pearson entre les performances comportementales de DO et la fréquence de participation aux activités sociales.

**Etape 2**

Corrélation de Pearson entre la fréquence de participation aux activités sociales et les stratégies de régulation émotionnelle.

**Etape 3**

Corrélation de Pearson entre les performances comportementales de DO et les stratégies de régulation émotionnelle.

**Etape 4**

Corrélations *partielles* de Pearson entre les performances comportementales de DO et la fréquence de participation aux activités sociales contrôlées par les indices de régulation émotionnelle, *si et seulement si* les corrélations aux étapes 2 et 3 sont significatives.

**7.2.3. Résultats**

Pour rappel, nous cherchons à mettre en évidence la relation entre les activités sociales, les performances comportementales de DO et les stratégies de régulation émotionnelle lors du vieillissement sain. La Figure 41 illustre les résultats de corrélation de Pearson.

**Etape 1**

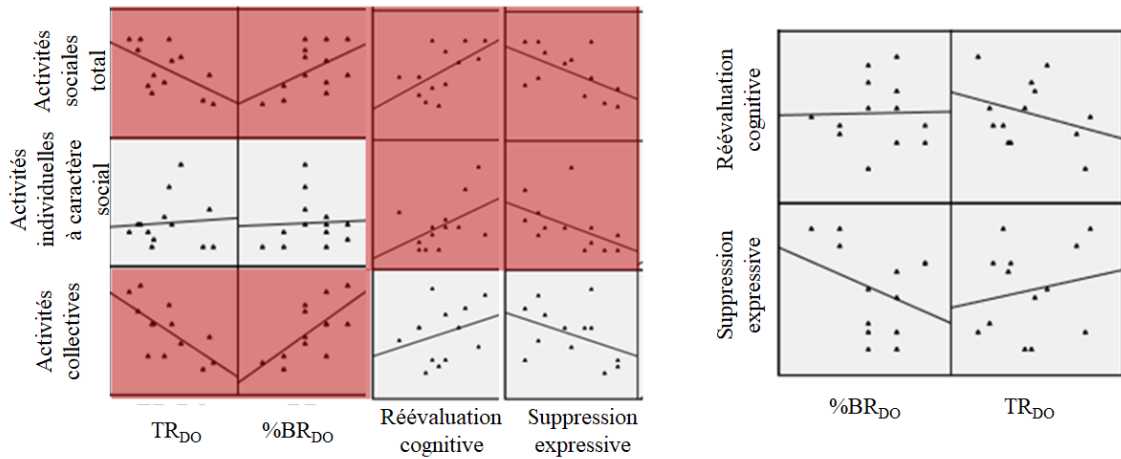
Les  $TR_{DO}$  corrélient avec la fréquence totale de participation aux activités sociales ( $r=-0,567$ ,  $p=0,022$ ) et la fréquence de participation aux activités sociales collectives ( $r=-0,679$ ,  $p=0,005$ ), mais pas avec la fréquence de participation aux activités individuelles à caractère social ( $p=0,39$ ).

Les  $\%BR_{DO}$  corrélient avec la fréquence totale de participation aux activités sociales ( $r=0,505$ ,  $p=0,03$ ) et aux activités collectives ( $r=0,667$ ,  $p=0,006$ ) mais pas avec les activités individuelles à caractère social ( $p=0,44$ ).

**Etape 2**

L'indice de suppression expressive est significativement corrélé à la fréquence totale de participation aux activités sociales ( $r=-0,572$ ,  $p=0,02$ ) et aux activités individuelles à caractère social ( $r=-0,513$ ,  $p=0,036$ ), mais pas aux activités collectives ( $p=0,08$ ).

L'indice de réévaluation cognitive est significativement corrélé à la fréquence totale de participation aux activités sociales de loisirs ( $r=0,578$ ,  $p=0,019$ ) et aux activités individuelles à caractère social ( $r=0,483$ ,  $p=0,047$ ), mais pas aux activités collectives ( $p=0,16$ ).



**Figure 41.** Représentations visuelles des analyses de corrélation de Pearson entre les  $TR_{DO}$ ,  $\%BR_{DO}$ , indices de réévaluation cognitive et de suppression expressive et la fréquence de participation aux activités sociales. En rouge les corrélations qui sont significatives.

### Etape 3

Les  $TR_{DO}$  ne corrént pas avec l'indice de suppression expressive ( $p=0,27$ ) ni de réévaluation cognitive ( $p=0,15$ ).

Le  $\%BR_{DO}$  ne corréle pas avec l'indice de suppression expressive ( $p=0,19$ ) ni de réévaluation cognitive ( $p=0,47$ ).

Les résultats de l'étape 3 ne sont pas significatifs, nous n'avons donc pas réalisé l'analyse de corrélation partielle décrite à l'étape 4.

#### 7.2.4. Discussion

*Rappel des objectifs et hypothèses.* L'objectif de l'Étude 5 était de déterminer la relation entre les stratégies de régulation émotionnelle, la pratique d'activités sociales et les performances de DO lors du vieillissement. Nous faisons l'hypothèse que plus les participants seraient engagés dans des activités sociales et plus les performances seraient élevées. Par ailleurs, nous faisons l'hypothèse que plus les participants utiliseraient la réévaluation cognitive et plus la fréquence de participation aux activités sociales / les performances de DO seraient élevées ; inversement pour la suppression expressive. Nous avons dissocié les activités sociales en deux catégories : les activités individuelles à caractère social et les activités sociales collectives.

Contrairement à nos hypothèses, nous n'observons pas de relation entre les performances comportementales de DO et la fréquence d'utilisation des stratégies de régulation émotionnelle. Cependant, nous observons que la relation entre les activités sociales et les stratégies de régulation émotionnelle d'une part, et les performances comportementales de DO d'autre part, est différente en fonction du type d'activités sociales. Spécifiquement, les performances comportementales de DO corrént seulement avec les activités sociales collectives, tandis que les stratégies de régulation émotionnelle corrént seulement avec les activités individuelles à

caractère social. Nous faisons ainsi l'hypothèse que les mécanismes cognitifs qui associent les activités sociales aux performances comportementales de DO et les activités sociales aux stratégies de régulation émotionnelle sont différents.

#### *Activités sociales et performances de dénomination orale d'objets*

Conformément aux résultats de l'Étude 4, nous observons une corrélation significative entre la fréquence de participation aux activités sociales et les TR<sub>DO</sub> ainsi que les %BR<sub>DO</sub>. De ce fait, la pratique d'activités sociales est associée non seulement à la facilité d'accès aux représentations lexicales (TR<sub>DO</sub>), mais également aux processus de sélection lexicale<sup>31</sup> (%BR<sub>DO</sub>).

De manière intéressante, nous observons une relation spécifique entre les performances comportementales de DO et la pratique d'activités sociales collectives, plutôt qu'individuelles à caractère social, lors du vieillissement. La pratique d'activités sociales collectives engage des processus cognitifs complexes tels que la prise de décision, l'analyse de la situation, la résolution de problèmes, la communication interpersonnelle, ou encore la prise en compte du point de vue d'autrui (Byrne et Whiten, 1988, cité par Carstensen et al., 2006, Chap. 5) ; elle pourrait ainsi constituer un entraînement cognitif global qui améliorerait le fonctionnement cérébral des réseaux sous-jacents. Les processus cognitifs engagés par les activités sociales collectives s'intègrent dans la cognition sociale, qui est définie comme la perception et le traitement des indices sociaux ainsi que la production d'une réponse adaptée à ces indices. Par exemple, la capacité à identifier l'état d'esprit d'autrui décline lors du vieillissement (voir Natelson Love, Ruff et Geldmacher, 2015 pour une revue). Au niveau cérébral, Moran, Jolly et Mitchell (2012) observent que le déficit de perception du point de vue d'autrui s'accompagne d'une réduction de l'activité du cortex dorsomédial préfrontal. Ainsi, la relation entre les performances comportementales de DO et les activités sociales collectives pourrait s'expliquer par la capacité à prendre en compte le point de vue d'autrui. Spécifiquement, il existe une interaction entre les processus exécutifs d'inhibition (Bailey et Henry, 2008) et de flexibilité (Long, Horton, Rohde et Sorace, 2018), la vitesse de traitement de l'information et la capacité à prendre en compte le point de vue d'autrui (Charlton, Barrick, Markus et Morris, 2009) lors du vieillissement. De cette manière, plus les participants âgés pratiquent des activités sociales collectives et plus ils sont compétents afin de prendre en compte le point de vue d'autrui. Une meilleure capacité à prendre en compte le point de vue d'autrui serait alors associée à une inhibition plus efficace des compétiteurs lexicaux (lien possible avec le %BR<sub>DO</sub>) et/ou un accès plus rapide aux représentations lexicales (lien possible avec les TR<sub>DO</sub>). Cette hypothèse nécessite d'être étudiée de manière plus spécifique, en évaluant les capacités de prise en compte du point de vue d'autrui lors du vieillissement et corrélant les scores ainsi obtenus aux performances de DO ainsi que de fréquence de participation aux activités sociales.

---

<sup>31</sup> L'évaluation qualitative des erreurs de production des productions orales révèle que ces erreurs sont majoritairement de nature sémantique (« agrafe » au lieu de trombone) indiquant une difficulté de sélection de l'information lexico-sémantique plutôt qu'une dégradation du stock de connaissances sémantiques.



## *Activités sociales et stratégies de régulation émotionnelle*

Concernant les stratégies de régulation émotionnelle, nous observons une relation significative entre la fréquence de participation aux activités sociales de manière générale et aux activités individuelles à caractère social avec les stratégies de réévaluation cognitive et de suppression expressive. En accord avec nos hypothèses, la stratégie de réévaluation cognitive semble associée à une fréquence plus élevée de participation aux activités sociales et la stratégie de suppression expressive à une fréquence moins élevée de participation aux activités sociales (John et Gross, 2004). Cependant, d'après la Figure 41, deux observations semblent attirer la corrélation entre l'indice de réévaluation cognitive et la fréquence de participation aux activités individuelles à caractère social. Ainsi, cette relation est à prendre avec précaution.

Les activités individuelles à caractère social se découpent en deux temps, un premier temps durant lequel l'activité est réalisée seul (même si d'autres individus se trouvent à proximité) et un deuxième temps durant lequel la personne ayant vécu l'expérience partage ses impressions avec autrui, préférentiellement de son entourage proche (amis, conjoint, enfants). Par exemple, de nombreux participants ont indiqué aller au musée seuls, puis discuter de certaines oeuvres (i.e., celles qui les ont le plus marqués ou interrogés) avec leur conjoint(e) et/ou amis. Cependant, l'utilisation de la stratégie de suppression expressive réduit (a) les performances mnésiques (J. M. Richards et Gross, 2000) et (b) le support social (voir Cameron et Overall, 2018 pour une méta-analyse). Une hypothèse possible est que l'utilisation de la stratégie de suppression expressive ne contribuerait pas à partager son expérience avec d'autres personnes car (a) moins d'éléments sont encodés en mémoire (e.g., difficulté à se souvenir de certains passages d'un film vu au cinéma) et (b) les participants n'entretiennent pas de relation suffisamment proche avec autrui. En effet, plus les personnes utilisent la stratégie de suppression expressive dans la vie de tous les jours et moins elles partagent leurs émotions (John et Gross, 2004). Or, le partage émotionnel est associé à de meilleures relations sociales (Gable, Reis, Impett et Asher, 2004). Ainsi, nous faisons l'hypothèse que plus les participants utilisent la suppression expressive comme stratégie de régulation émotionnelle et moins ils sont susceptibles de partager leur ressenti émotionnel à d'autres personnes, réduisant ainsi la fréquence à laquelle ils participent aux activités individuelles à caractère social. Cette interprétation reste spéculative et nécessite des approfondissements afin d'être étayée.

### *Limites*

La principale limite de cette étude est le nombre de participants (n=13), incitant à interpréter nos résultats avec précaution. Par ailleurs, nous n'avons pas pris en compte l'effet du sexe. Or, il existe un effet du sexe sur la mise en place de la stratégie de suppression expressive (Gross et John, 2003; Haga *et al.*, 2009). Néanmoins, nous n'observons pas de différence significative des indices de stratégies de régulation émotionnelle en fonction du sexe. Enfin, nous n'avons pas utilisé de stimuli à valence émotionnelle. Par exemple, Y. M. Wang, Chen et Han (2017) observent que la stratégie de réévaluation cognitive améliore les performances mnésiques sur des stimuli à valence émotionnelle. Ainsi, il pourrait exister un lien entre les performances comportementales de DO et les stratégies de régulation émotionnelle, à condition de considérer la valence émotionnelle des stimuli.

### 7.2.5. Conclusion

Nous observons que plus les personnes âgées sont engagées dans des activités sociales et (a) plus les performances comportementales de DO sont élevées, (b) plus l'indice de réévaluation cognitive est élevé et (c) moins l'indice de suppression expressive est élevé. Cependant, nous n'observons pas de relation entre les stratégies de régulation émotionnelle et les performances comportementales de DO. Ainsi, nous ne pouvons pas tester l'hypothèse selon laquelle les stratégies de régulation émotionnelle modulent le lien entre les activités sociales et la DO. Néanmoins, nous observons un effet d'interaction entre les performances comportementales de DO, les stratégies de régulation émotionnelle et les activités sociales. Spécifiquement, les performances comportementales de DO corréleraient aux activités sociales collectives, tandis que les stratégies de régulation émotionnelle corréleraient aux activités individuelles à caractère social. Nous faisons alors l'hypothèse que les mécanismes cognitifs sous-jacents sont différents. Notamment, le lien entre les performances comportementales de DO et les activités sociales collectives s'expliquerait par la considération du point de vue d'autrui, tandis que le lien entre les stratégies de régulation émotionnelle et les activités individuelles à caractère social s'expliquerait par le partage émotionnel. Les résultats de l'Étude 5 nous permettent ainsi de mieux décrire le lien entre les activités sociales et la DO lors du vieillissement.



---

## **Partie discussion**



# Chapitre 8. Discussion générale et perspectives de travail

---

**Preamble.** Nous proposons une discussion générale des résultats obtenus dans le cadre de nos études expérimentales en lien avec nos hypothèses de recherche et avec la littérature. Nous rappelons tout d'abord les objectifs de ce travail de thèse ainsi que les hypothèses et résultats obtenus lors de nos études expérimentales. Puis, nous présentons un modèle neurofonctionnel des stratégies de sélection et de récupération de l'information lexicale comme résultat synthétique de nos travaux. Enfin, nous discutons des principales limites de ce travail de thèse et des perspectives de recherche. Nous terminons ce chapitre par une conclusion générale.

## 8.1. Rappel des objectifs de la thèse

L'objectif principal de ce travail de thèse était de déterminer la nature des stratégies cognitives de récupération et de sélection de l'information lexicale mises en place lors du vieillissement sain et permettant de compenser un déficit de production lexicale. En effet, de nombreux auteurs observent que les personnes âgées maintiennent un %BR<sub>DO</sub> similaire à celui des jeunes adultes (Goulet *et al.*, 1994; Boudiaf *et al.*, 2018), suggérant la mise en place de stratégies compensatrices. Par ailleurs, le vieillissement s'accompagne de modifications cérébrales au niveau anatomique (Raz *et al.*, 1997; Gunning-Dixon *et al.*, 2009) et fonctionnel (Reuter-Lorenz et Park, 2014). Nous faisons ainsi l'hypothèse générale que les personnes âgées mettent en place des stratégies compensatrices qui se reflètent au niveau cérébral par le recrutement de réseaux différents par rapport aux jeunes adultes. D'autre part, il a été observé que les performances de DO sont variables entre les personnes âgées saines, indépendamment de l'âge (Wierenga *et al.*, 2008), nécessitant de prendre également en compte la variabilité interindividuelle lors du vieillissement. De ce fait, nous avons considéré deux approches du vieillissement, homogène (effet de l'âge) et hétérogène (effet des performances).

Deux axes de recherche ont été abordés dans ce travail de thèse. Dans le cadre du premier axe, nous nous sommes intéressés à l'effet de l'âge et des performances comportementales lors d'une tâche de DO sur les mécanismes de réorganisation cérébrale hémisphérique (Étude 1) et sur la connectivité effective du GFI gauche lors d'une tâche de DO (Étude 2 et Étude 3). Dans le cadre du deuxième axe, nous nous sommes intéressés au lien entre les activités sociales, considérées comme facteur de réserve cognitive, et les performances comportementales de DO chez les personnes âgées (Étude 4 et Étude 5). Sur la base de résultats obtenus, nous proposons un modèle neurocognitif intégratif multimodal de la production lexicale lors du vieillissement sain.

## 8.2. Hypothèses opérationnelles et résultats des études expérimentales

### 8.2.1. Mécanismes de réorganisation cérébrale lors du vieillissement sain.

Etude 1. Article 1: Aging modulates the hemispheric specialization during word production.

---

L'objectif de l'Etude 1 était de déterminer l'effet de l'âge (jeunes adultes vs. personnes âgées) et des performances comportementales de DO ( $TR_{DO}$  courts vs.  $TR_{DO}$  longs chez les personnes âgées) sur la représentation hémisphérique lors d'une tâche de DO. Nous avons évalué deux hypothèses reflétant une stratégie possible de sélection et de récupération de l'information lexicale lors du vieillissement, sémantique et exécutive. D'après l'hypothèse sémantique, les personnes âgées utilisent une stratégie basée sur un accès accru aux connaissances sémantiques qui sont plus longtemps préservées lors du vieillissement (Salthouse, 1993; Verhaeghen, 2003). D'après l'hypothèse exécutive, les personnes âgées utilisent une stratégie basée sur les processus exécutifs permettant de compenser un éventuel déficit d'inhibition et/ou un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information (Cabeza, 2002). En termes de représentation hémisphérique, l'hypothèse sémantique prédit un effet de l'âge (et/ou des performances) sur l'asymétrie intra-hémisphérique antéro-postérieure gauche en faveur des régions temporo-pariétales (Ansado, Marsolais *et al.*, 2013) et/ou une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique temporo-pariétale (Lacombe *et al.*, 2015) ; l'hypothèse exécutive prédit un effet de l'âge (et/ou des performances) sur l'asymétrie intra-hémisphérique antéro-postérieure gauche en faveur des régions frontales et/ou une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique des régions frontales (Wierenga *et al.*, 2008).

#### Résultats.

Nous observons que les personnes âgées présentent une asymétrie intra-hémisphérique antéro-postérieure gauche des régions temporo-pariétales plus importante que les jeunes adultes. Ce résultat est en faveur de l'**hypothèse sémantique** et est décrit par l'acronyme LAPA. Par ailleurs, nous observons que les personnes âgées rapides ( $TR_{DO}$  courts) présentent une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique frontale, comparativement aux personnes âgées lentes ( $TR_{DO}$  longs). Ce résultat est en faveur de l'**hypothèse exécutive**.

Etude 2. Article 2: Aging modulates fronto-temporal cortical interactions during lexical production.

---

L'objectif de l'Etude 2 était de déterminer l'effet de l'âge sur la connectivité effective du GFI gauche avec le gyrus temporal latéral et le gyrus temporal médial lors d'une tâche de DO. Nous faisons l'hypothèse que le gyrus temporal médial gauche participerait aux processus de récupération et de sélection de l'information lexico-sémantique chez les personnes âgées, comparativement aux jeunes adultes. Sur base de la littérature, nous avons distingué deux mécanismes cérébraux par lesquels le gyrus temporal médial gauche exercerait un rôle de médiation entre le GFI gauche et le gyrus temporal latéral gauche : (a) un mécanisme de réserve neurale, avec une activation supplémentaire du gyrus temporal médial gauche au sein du

système fronto-temporal latéral ; (b) un mécanisme de compensation neurale, avec recrutement supplémentaire de la voie indirecte d'accès sémantique basée sur la connectivité entre le GFI gauche et le gyrus temporal médial gauche. Nous avons utilisé la DCM, permettant de mesurer la connectivité effective et de mettre en évidence l'influence réciproque des régions cérébrales, à la fois en termes de directionnalité mais également de force de connexion.

### **Résultats.**

Nous observons un effet de l'âge sur la connectivité effective du GFI gauche avec le gyrus temporal latéral gauche et le gyrus temporal médial gauche chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes. Tandis que les jeunes adultes recrutent un réseau fronto-temporal latéral, les personnes âgées recrutent un **réseau fronto-temporal médial** reflétant un mécanisme de **compensation neurale**.

Etude 3. Etude de la connectivité effective du gyrus frontal inférieur gauche sur le réseau de dénomination orale d'objets : effet des performances lors du vieillissement sain.

*Etude préliminaire en IRM fonctionnelle combinée à la neuromodulation.*

L'objectif de l'Etude 3 était de déterminer le lien entre les performances comportementales de DO et la connectivité effective du GFI gauche sur le réseau de DO au cours du vieillissement sain. Contrairement à l'Étude 2, nous n'avions pas fait d'hypothèse précise quant aux régions avec lesquelles la connectivité effective du GFI gauche serait modulée par les performances comportementales de DO. Notre approche a été exploratoire, dans le cadre d'une étude multimodale combinant la neuroimagerie (IRM fonctionnelle) et la neurostimulation (tDCS). Considérant que la tDCS induit une réorganisation de la connectivité effective cérébrale, nous faisons l'hypothèse que la stimulation anodale du GFI gauche (offline) aurait pour conséquence une augmentation des fonctions d'intégration (ou augmentation de la connectivité intra-réseau) et de ségrégation (ou diminution de la connectivité inter-réseau) fonctionnelles. Nous faisons également l'hypothèse que la variabilité interindividuelle des  $TR_{DO}$  et  $\%BR_{DO}$ , respectivement, s'expliquerait par un déficit d'intégration et/ou de ségrégation du GFI gauche. Spécifiquement, d'après l'hypothèse d'un déficit d'intégration, l'effet de la stimulation sur la connectivité *intra-réseau* du GFI gauche prédit les performances de DO. D'après l'hypothèse d'un déficit de ségrégation, l'effet de la stimulation sur la connectivité *inter-réseau* du GFI gauche prédit les performances de DO.

### **Résultats.**

Nous observons que la stimulation anodale du GFI gauche induit une réorganisation complexe de la connectivité effective du GFI au sein du réseau de DO. A titre d'exemple, nous observons une augmentation de la connectivité du GFI gauche avec le gyrus temporal moyen gauche impliqué dans la récupération de l'information lexico-sémantique et avec le GTS gauche impliqué dans l'encodage lexico-phonologique. De manière intéressante, plus l'effet de la stimulation sur la connectivité du GFI gauche sur le GTS gauche est important et plus le  $\%BR_{DO}$  est élevé. Nous n'observons aucun résultat significatif de modulation de la connectivité par les  $TR_{DO}$ .



### 8.2.2. Fréquence de participation aux activités sociales et performances de dénomination orale d'objets.

D'après l'hypothèse de la réserve cognitive, plus la réserve est élevée et plus les personnes âgées recrutent des réseaux cérébraux adaptés pour réaliser une tâche cognitive donnée (Stern, 2002). Deux mécanismes de réserve cognitive sont décrits dans la littérature : la réserve neurale et la compensation neurale (Stern, 2002; D. Barulli et Stern, 2013). La réserve cognitive est modulée par différents facteurs, tels que l'éducation, la pratique d'activités mentales ou encore les activités sociales (M. Richards et Deary, 2005). Dans les Études 4 et 5 nous nous sommes intéressés aux activités sociales comme facteur de réserve cognitive. L'effet des activités sociales sur les performances de production lexicale, et plus généralement sur le fonctionnement cognitif, est sujet à controverses. Certains auteurs observent un effet spécifique des activités sociales sur les performances de production lexicale (C. L. Brown *et al.*, 2012), d'autres en revanche n'observent pas d'effet spécifique (Kelly *et al.*, 2017) ou observent plutôt une relation inverse (B. J. Small *et al.*, 2012).

Etude 4. Article 3 : Effet des activités sociales de loisirs sur la dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain. Approche multimodale.

---

Afin de mieux caractériser le lien entre les activités sociales et les processus cognitifs de DO, nous avons conduit des analyses de régression entre la fréquence de participation aux activités sociales et les performances de DO lors du vieillissement sain. Par ailleurs, nous nous sommes intéressés aux corrélats anatomo-fonctionnels de cette relation. En fonction des régions dont l'activité cérébrale est modulée par la fréquence de participation aux activités sociales et du mécanisme de réserve cognitive sous-jacent (réserve neurale vs. compensation neurale), nous avons cherché à déterminer d'éventuels processus communs aux activités sociales et à la DO.

#### **Résultats.**

Nous observons que plus les personnes âgées pratiquent régulièrement des activités sociales et plus elles sont rapides lors d'une tâche de DO. Au niveau cérébral, cette relation est partiellement médiée par l'activité du GFSm gauche, à l'interface entre le système de traitement émotionnel et le système de contrôle cognitif. Plus spécifiquement, nous observons qu'une fréquence élevée de participation aux activités sociales est associée à une moindre activation du GFSm gauche. Par ailleurs, moins le GFSm gauche est activé et moins les TR<sub>DO</sub> sont longs, suggérant un mécanisme de réserve neurale.

Sur la base de nos résultats et en accord avec la littérature, nous distinguons trois scénarios possibles : (a) les personnes âgées qui participent régulièrement à des activités sociales sont plus aptes à retranscrire leur état émotionnel en un plan organisé de récupération et de sélection de l'information lexicale, du fait que les situations à caractère social impliquent d'utiliser le langage (donc « entraînement » des réseaux langagiers) et de gérer son état émotionnel afin d'entretenir des relations sociales adaptées ; (b) les personnes âgées qui participent

régulièrement à des activités sociales sont plus aptes à reconnaître et prendre en compte l'état émotionnel d'autrui, processus impliqué dans la DO ; (c) les personnes âgées qui participent régulièrement à des activités sociales sont plus aptes à désactiver le réseau par défaut lors de tâches actives.

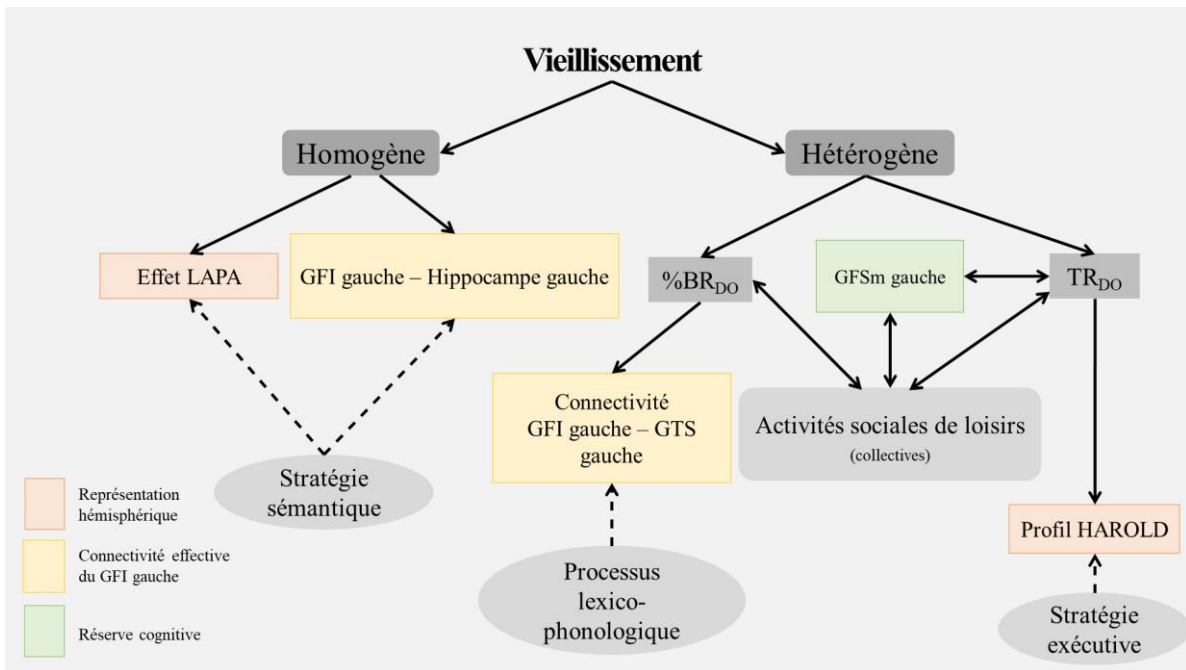
Etude 5. Etude de l'effet médiateur des stratégies de régulation  
émotionnelle sur la relation entre les activités sociales et les  
performances comportementales de dénomination orale d'objets au  
cours du vieillissement.

---

Dans l'Étude 5, nous avons cherché à déterminer les processus cognitifs communs aux activités sociales et à la tâche de DO en testant l'effet médiateur des stratégies de régulation émotionnelle. Nous avons considéré deux stratégies de régulation émotionnelle, la réévaluation cognitive et la suppression expressive. Nous faisons l'hypothèse que chacune de ces deux stratégies modulerait différemment le lien entre la fréquence de participation aux activités sociales et les performances comportementales de DO lors du vieillissement. En impliquant un traitement sémantique de l'information émotionnelle, la stratégie de réévaluation cognitive serait associée à une plus grande efficacité des réseaux impliqués dans le traitement de l'information sémantique. L'hypothèse de réévaluation cognitive prédit que plus les participants engagent la stratégie de réévaluation cognitive dans la vie de tous les jours, plus ils sont impliqués dans des activités sociales et plus le traitement de l'information sémantique médié par le système émotionnel est efficace ; ainsi, plus la stratégie de réévaluation cognitive est utilisée et plus la fréquence de participation aux activités sociales ainsi que les performances comportementales de DO sont élevées. À l'inverse, la suppression expressive, en impactant de manière négative les performances mnésiques, serait associée à une flexibilité cérébrale moins efficace des réseaux de sélection et de récupération de l'information lexicale. L'hypothèse de suppression expressive prédit que plus les participants engagent la suppression expressive dans la vie de tous les jours, moins ils sont impliqués dans des activités sociales et moins les performances de DO sont élevées ; ainsi, plus la stratégie de suppression expressive est utilisée et moins la fréquence de participation aux activités sociales ainsi que les performances comportementales de DO sont élevées. Par ailleurs, et en supplément de l'Étude 4, nous avons dissocié deux catégories d'activités sociales : les activités individuelles à caractère social et les activités sociales collectives.

**Résultats.**

Nous observons un lien entre la fréquence de participation aux activités sociales et les stratégies de régulation émotionnelle lors du vieillissement : plus les personnes âgées utilisent la stratégie de réévaluation cognitive (suppression expressive) et plus (moins) elles participent à des activités sociales. Par ailleurs, plus les participants sont engagés dans des activités sociales et plus les performances de DO sont élevées. Cependant, nous n'observons pas de relation entre les performances de DO et les stratégies de régulation émotionnelle. Enfin, les stratégies de régulation émotionnelle corrélaient plus spécifiquement avec la fréquence de participation aux activités individuelles à caractère social, tandis que les performances de DO corrélaient plus spécifiquement avec la **fréquence de participation aux activités collectives**.

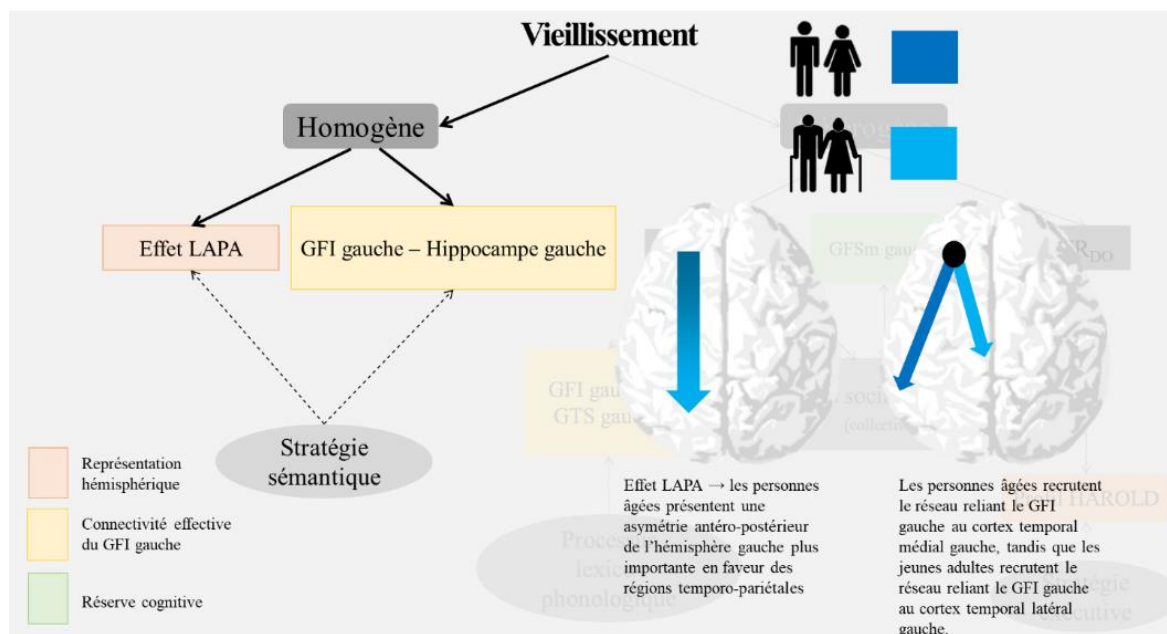


**Figure 42.** Représentation schématique des résultats des études réalisées dans ce travail de thèse. Les carrés de couleur représentent nos résultats obtenus, les ovales représentent les stratégies cognitives sous-jacentes.

### 8.3. Modèle neurocognitif intégratif multimodal des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale lors du vieillissement sain.

A partir des résultats obtenus lors de ce travail de thèse, nous proposons un modèle intégratif multimodal des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale mises en place au cours du vieillissement sain. Ce modèle est illustré dans la Figure 42. Ce modèle dissocie une perspective homogène et une perspective hétérogène du vieillissement tel que défini précédemment. Spécifiquement, le vieillissement n'est pas caractérisé par un mécanisme unique (Christensen, Mackinnon, Korten et Jorm, 2001; Salthouse, 2010) et il est important de prendre en compte ces deux perspectives afin d'avoir une vision d'ensemble des effets du vieillissement sur les processus cognitifs de DO. Dans la suite, nous décrivons les différents éléments du modèle en lien avec la littérature sur le vieillissement cognitif.

Considérant une perspective homogène du vieillissement sain, le maintien des performances de DO s'expliquerait par le recrutement d'une stratégie de nature sémantique. Plus spécifiquement, les personnes âgées engageraient plus de ressources cérébrales au niveau des régions temporo-pariétales de l'hémisphère gauche (Etude 1) impliquées dans le stockage des représentations sémantiques (Binder *et al.*, 2009). Par ailleurs, la stratégie sémantique se caractériserait par le recrutement d'un réseau de sélection et récupération de l'information lexicale fronto-temporal médial (Etude 2). La Figure 43 propose une représentation schématique des mécanismes cérébraux qui sous-tendent la stratégie sémantique.



**Figure 43.** Schématisation des résultats obtenus aux Études 1 et 2.

En bleu foncé les mécanismes cérébraux utilisés chez les jeunes adultes et en bleu clair chez les personnes âgées.

En accord avec la NST, le maintien des performances de DO chez les personnes âgées s'expliquerait par l'utilisation accrue des connaissances sémantiques qui sont préservées lors du vieillissement. Les personnes âgées, possédant plusieurs chemins d'accès aux représentations lexico-sémantiques, compenseraient ainsi un déficit de transmission de l'amorçage (Burke *et al.*, 1991). A l'inverse, les jeunes adultes engageraient plus de ressources cérébrales au niveau des régions frontales de l'hémisphère gauche, impliquées dans le contrôle sémantique (Moss *et al.*, 2005; Wirth, Jann *et al.*, 2011; Ansado, Marsolais *et al.*, 2013). Spécifiquement et d'après l'hypothèse CRUNCH, les personnes âgées disposent de moins de ressources de traitement que les jeunes adultes ; les personnes âgées engageraient alors plus de ressources cérébrales vers les régions clés de la DO afin de maintenir des performances adaptées. L'utilisation d'une stratégie cognitive de compensation basée sur l'accès aux représentations sémantiques serait alors efficace, compte-tenu de la préservation des représentations sémantiques lors du vieillissement. A l'inverse, les processus exécutifs sont plus altérés lors du vieillissement (Glisky, 2007), expliquant pourquoi les personnes âgées désengageraient leurs ressources frontales au profit des ressources temporo-pariétales.

Néanmoins, cela ne signifie pas que les personnes âgées ne recrutent pas les régions frontales lors de la DO. Par exemple, nous observons que les  $TR_{DO}$  sont modulés par le degré d'asymétrie inter-hémisphérique des régions frontales chez les personnes âgées : plus les  $TR_{DO}$  sont courts et plus les personnes âgées recrutent les régions frontales de manière bilatérale. A l'inverse, les personnes âgées dont les  $TR_{DO}$  sont longs recrutent de manière plus importante les régions frontales de l'hémisphère gauche (Etude 1). Ce résultat renvoie au profil HAROLD et indique le recrutement d'une stratégie de nature exécutive chez les personnes âgées afin de maintenir des  $TR_{DO}$  adaptés. D'après Cabeza (2002), la réduction de l'asymétrie interhémisphérique des régions frontales reflèterait une stratégie de compensation d'un déficit de nature exécutive et/ou de vitesse de traitement. Plusieurs auteurs proposent que le

recrutement de l'hémisphère droit reflèterait le recours aux processus d'inhibition lors du vieillissement (Peelle *et al.*, 2013; Diaz *et al.*, 2016). Par exemple, l'hémisphère droit est spécialisé dans le traitement des représentations abstraites et des associations indirectes entre les représentations sémantiques (Rinaldi, Marangolo et Baldassarri, 2004). Considérant que l'activité cérébrale (soutenue) des régions préfrontales de l'hémisphère droit lors d'une tâche de DO reflète l'inhibition des représentations sémantiques non pertinentes pour la tâche (Burgund *et al.*, 2003) et que le vieillissement s'accompagne d'un déficit d'inhibition (Hasher et Zacks, 1988), nous pouvons faire l'hypothèse que moins l'hémisphère droit est activé chez les personnes âgées et plus les représentations sémantiques non-dominantes interfèrent lors du traitement de l'information sémantique. Ce déficit d'inhibition conduit ainsi à un ralentissement de la vitesse de traitement. En maintenant l'activité cérébrale des régions frontales de l'hémisphère droit, les personnes âgées compenseraient ainsi un déficit d'inhibition ; à l'inverse, le sur-recrutement de l'hémisphère gauche représenterait une stratégie inefficace de compensation (avec augmentation des  $TR_{DO}$ ). Ainsi et sur la base de nos résultats, nous proposons que les personnes âgées recrutent au moins deux stratégies compensatrices différentes impactant de manière spécifique les  $\%BR_{DO}$  (stratégie sémantique) et les  $TR_{DO}$  (stratégie exécutive).

Les résultats de l'Etude 2 nous permettent de déterminer plus en détails les propriétés anatomo-fonctionnelles de la stratégie sémantique mise en place lors de la récupération de l'information lexicale au cours du vieillissement. Spécifiquement, le gyrus temporal médial (hippocampe) gauche, structure cérébrale clef lors du vieillissement, apparaît central chez les personnes âgées lors de la récupération et sélection de l'information lexico-sémantique. Par exemple, Catheline *et al.* (2015) observent que les performances de fluence verbale corrélient avec le volume hippocampique chez les personnes âgées. Par ailleurs, lors du vieillissement, le processus de neurogenèse a lieu principalement au niveau hippocampique (Boldrini *et al.*, 2018). Ce processus est influencé par différents facteurs, tels que la pratique d'une activité physique ou encore les interactions sociales. L'hippocampe est également impliqué dans les processus de mémoire sémantique, notamment de maintenance et de mise à jour (Klooster et Duff, 2015). Ainsi, en accord avec la NST et sur la base de nos résultats, nous proposons que les personnes âgées recrutent un réseau fronto-temporal médial afin de récupérer de manière efficace l'information lexico-sémantique lors d'une tâche de DO. Nous considérons ainsi que la connectivité entre le GFI gauche et le cortex temporal médial gauche représente un substrat anatomo-fonctionnel de la stratégie sémantique utilisée au cours du vieillissement lors d'une tâche de DO.

De manière intéressante, nous observons que le  $\%BR_{DO}$  dépend également de la connectivité effective entre le GFI gauche et le GTS gauche (Etude 3 ; Figure 44). Ainsi, nous proposons qu'en supplément de l'accès aux représentations sémantiques et lexico-sémantiques, l'encodage lexico-phonologique médiatise également les performances de DO lors du vieillissement. Si l'on se replace dans le cadre de la NST, le phénomène du manque du mot s'explique par un déficit de transmission de l'amorçage des nœuds lexico-sémantiques aux nœuds lexico-phonologiques. Cependant, les personnes âgées possèdent des connexions plus nombreuses et renforcées au niveau sémantique, leur permettant de récupérer de manière

efficace l'information lexicale et ainsi compenser un déficit de transmission (i.e., stratégie sémantique). Toutefois, lorsque la connectivité entre les nœuds lexico-sémantiques et lexico-phonologiques est trop altérée, la stratégie sémantique ne suffirait plus à compenser un déficit de transmission de l'amorçage. Ainsi, malgré un fonctionnement sémantique efficient, les personnes âgées peuvent présenter un déficit de production lexicale qui s'expliquerait par une altération de la connectivité entre les nœuds lexico-sémantiques (GFI gauche) et les nœuds lexico-phonologiques (GTS gauche). Ainsi, plus la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche est « flexible » et plus le %BR<sub>DO</sub> est élevé (Etude 3).

Enfin, le dernier élément du modèle que nous proposons est consacré au lien entre les activités sociales et la DO lors du vieillissement. Spécifiquement, nous montrons que la pratique régulière d'activités sociales, notamment collectives (Étude 5), module les performances de DO (Études 4 et 5) via un mécanisme de réserve neurale impliquant le GFSm gauche (Étude 4). La relation de médiation entre les activités sociales et la DO serait indépendante des stratégies de régulation émotionnelle et ne s'observerait pas pour les activités individuelles à caractère social (Étude 5). Sur la base de nos résultats, nous faisons l'hypothèse que le lien entre la fréquence de participation aux activités sociales et les performances de DO est partiellement modulé par le processus de prise en compte du point de vue d'autrui. Spécifiquement, la prise en compte du point de vue d'autrui permet des interactions sociales adaptées (Galinsky, Ku et Wang, 2005) et est médiée au niveau cérébral par l'activité du GFSm gauche (D'Argembeau *et al.*, 2007). D'autres études sont nécessaires afin de déterminer le rôle des processus de prise en compte du point de vue d'autrui dans la relation entre les activités sociales et la DO.

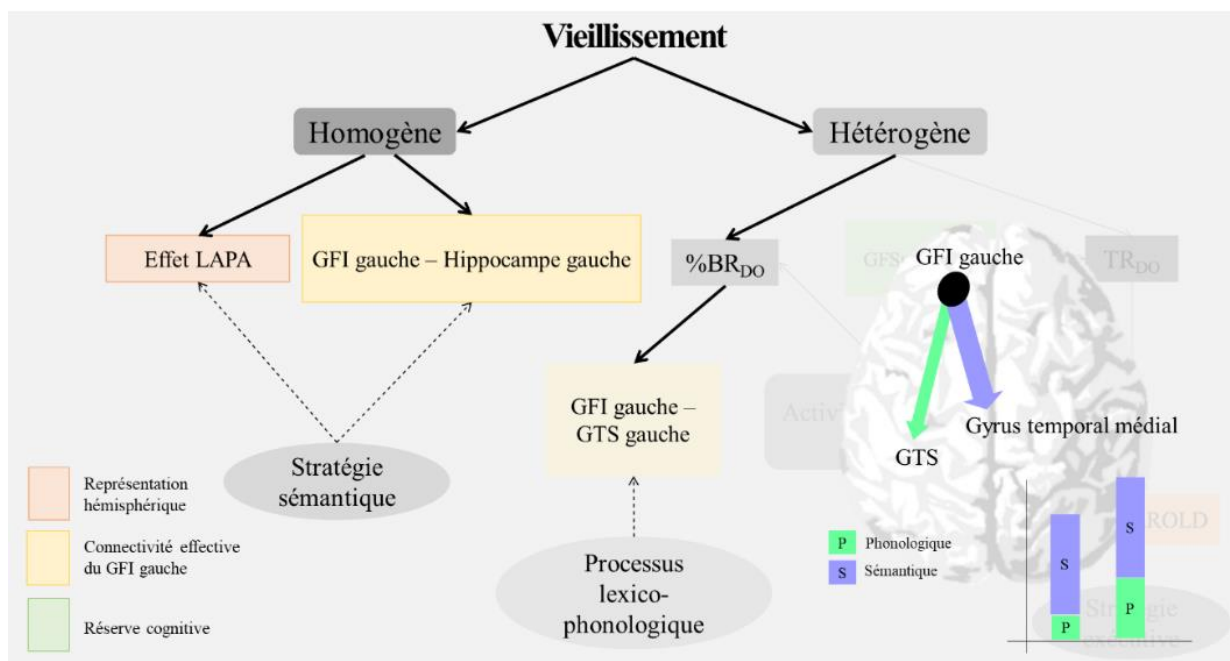


Figure 44. Schématisation des résultats obtenus aux Études 2 et 3.

En conclusion, le vieillissement sain s'accompagne de différents mécanismes de récupération et de sélection de l'information lexicale. Les représentations sémantiques étant préservées lors du vieillissement, les personnes âgées engageraient alors plus de ressources cérébrales au niveau des régions temporo-pariétales impliquées dans le stockage de l'information sémantique (effet LAPA). Le recrutement d'une stratégie sémantique permettrait aux personnes âgées de maintenir un %BR<sub>DO</sub> similaire aux jeunes adultes et serait caractérisé au niveau cérébral par la connectivité entre le GFI gauche et le gyrus temporal médial gauche. Cependant, un déficit de transmission de l'amorçage entre les nœuds lexico-sémantiques et lexico-phonologiques (tel que décrit dans la NST) impacterait de manière significative le %BR<sub>DO</sub> chez les personnes âgées. Par ailleurs, en accord avec la théorie du déficit d'inhibition, plus les personnes âgées recrutent les régions frontales et préfrontales de manière bilatérale lors d'une tâche de DO et plus les TR<sub>DO</sub> sont courts, indiquant le recrutement d'une stratégie compensatrice de nature exécutive. Finalement, la fréquence de participation aux activités sociales constitue un facteur de réserve cognitive lors de la DO, par l'intermédiaire d'une meilleure efficacité cérébrale du GFSm gauche.

## **8.4. Limites méthodologiques**

### **8.4.1. Participants**

Nous sommes conscients que la taille de nos échantillons est faible et constitue un élément important à prendre en compte si on veut s'assurer de la robustesse statistique des résultats et de leur répliquabilité (Button *et al.*, 2013). Il s'agit d'une principale limite méthodologique de ce travail de thèse. Néanmoins, une analyse de puissance (voir Desmond et Glover, 2002 pour des recommandations méthodologiques) conduite sur des données différentes que celles utilisées dans nos études indique qu'une taille d'échantillon composée de 14 participants est suffisante pour détecter des effets lors d'une tâche de DO (Annexe F). Par ailleurs, il est courant d'observer de faibles échantillons, notamment lors d'études réalisées en neuroimagerie et plus spécifiquement chez les personnes âgées.

Les participants des Études 1, 2, et 4 (protocole SEMVIE) ont un niveau socio-éducatif élevé ; ainsi, les résultats ne concernent qu'une proportion des personnes âgées et ne sont pas généralisables à l'ensemble de la population. Par exemple, l'INSEE estime qu'en 2016, seulement 11% des personnes âgées entre 55 et 64 ans avaient un niveau éducatif supérieur à bac+2. Cependant, ce biais de recrutement nous permet de comparer les résultats des jeunes adultes à ceux des personnes âgées, indépendamment du niveau socio-éducatif. À l'inverse, les participants des Études 3 et 5 (protocole NEUROMOD) ont un niveau socio-éducatif plus variable et sont plus représentatifs de la population générale. En outre, nous avons contrôlé que nos résultats ne s'expliquaient pas mieux par la différence de niveau socio-éducatif. Notons également que les participants du protocole NEUROMOD étaient moins âgés (53-69 ans) que ceux du protocole SEMVIE (56-85 ans). Cependant, nous avons contrôlé que la différence des performances de DO ne s'expliquait pas mieux par une différence d'âge entre les participants, permettant de mettre en commun les résultats obtenus dans chacune des populations.

Enfin, nous avons utilisé une approche transversale. Or, l'utilisation d'une approche longitudinale permet de s'astreindre d'un certain nombre de biais, tels que l'effet de cohorte, inhérents à l'approche transversale et limitant la portée des résultats obtenus. Cependant, l'approche longitudinale nécessite beaucoup de temps (qui dépasse celui d'une thèse), d'importants moyens financiers et présente le risque de perdre des participants en cours d'étude. Par ailleurs, les résultats obtenus lors d'études longitudinales et transversales diffèrent lors du vieillissement (Sliwinski et Buschke, 1999), indiquant que des mécanismes, tels que l'apprentissage (Salthouse, 2010), peuvent influencer l'effet de l'âge observé lors des études longitudinales. Ainsi, chaque méthodologie comporte des biais, qu'il est nécessaire de prendre en compte lors de l'interprétation des résultats.

#### **8.4.2. Neuroimagerie et neurostimulation**

Nous avons utilisé l'IRM fonctionnelle afin d'étudier l'effet de l'âge et des performances comportementales de DO sur la représentation cérébrale des processus cognitifs de DO lors du vieillissement sain. Malgré ces avantages indéniables, l'IRM fonctionnelle possède également un certain nombre de limites, tant du point de vue méthodologique que du traitement statistique des données. Plus particulièrement, l'IRM fonctionnelle est une méthode indirecte qui ne mesure pas directement l'activité neuronale, mais repose sur le couplage neuro-vasculaire qui est également sensible au vieillissement (D'Esposito, Deouell et Gazzaley, 2003; Kannurpatti, Motes, Rypma et Biswal, 2010). Ainsi, les effets observés doivent être interprétés avec précaution ; des variations de débit sanguin attribuables à des modifications de l'activité neuronale pourraient être induits par des modifications de débit et volume sanguins, inhérentes aux vieillissement.

D'autre part, les résultats des Études 1 et 2 sont issus du même jeu de données cérébrales, que nous avons analysé avec deux approches statistiques différentes. Classiquement, l'analyse des données et le plan expérimental sont définis avant même l'acquisition des données ; ainsi, pour une hypothèse donnée, il existe un (seul) plan expérimental associé à une (seule) analyse des données. Néanmoins, la pratique de l'analyse secondaire de données déjà existantes est courante et acceptée dans la communauté scientifique (A. K. Smith *et al.*, 2011; H. G. Cheng et Phillips, 2014). Notamment, si les hypothèses et le traitement statistique des données sont différents, la réutilisation d'un même jeu de données est possible et accepté.

Enfin, dans l'Étude 3, nous avons utilisé la tDCS comme méthode d'évaluation de la connectivité effective du GFI gauche lors d'une tâche de DO au cours du vieillissement sain. Les mécanismes par lesquels la tDCS module le fonctionnement cérébral sont sujets à discussions. En effet, plusieurs auteurs n'observent pas d'effet de la stimulation anodale sur les performances de DO (voir Westwood, Olson, Miall, Nappo et Romani, 2017 pour une revue). Spécifiquement, il est supposé que l'effet de la tDCS est trop faible pour observer une modification du fonctionnement cognitif. Néanmoins, l'effet de la tDCS serait plus important dans des populations pathologiques et lors du vieillissement sain, lorsque les connexions cérébrales sont plus faibles, que chez des participants jeunes présentant un fonctionnement cérébral optimal (Westwood et Romani, 2017). De ce fait, nous pensons que la tDCS est une méthodologie adaptée à l'étude du vieillissement sur la connectivité effective du GFI gauche.



Cependant, en l'absence de données comportementales, notamment des performances de DO avant et après la stimulation anodale du GFI gauche, il est difficile de déterminer dans quelle mesure nos résultats observés sont associés à une récupération lexicale plus efficiente. Cette étude est en cours et des améliorations seront apportées.

### 8.4.3. Evaluation des processus cognitifs de dénomination orale d'objets

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés aux mécanismes de sélection et de récupération de l'information lexico-sémantique lors du vieillissement. Pour cela, nous avons utilisé une tâche de DO continue, qui consiste à présenter les images à dénommer à la suite les unes des autres. Nous avons utilisé ce protocole à l'origine car il présente l'avantage d'être rapide à réaliser, compte-tenu de la durée totale d'évaluation, et est une épreuve classiquement utilisée dans un cadre plus clinique. En effet, ce travail de thèse se situe dans le cadre d'un projet plus large, qui comprend la DO mais aussi d'autres épreuves cognitives (tâche d'appariement sémantique et tâche de fluence verbale), ainsi que l'acquisition d'images cérébrales au repos (voir Baciú *et al.*, 2016 pour l'analyse des épreuves cognitives). Pour des raisons de durée limitée du travail, et dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes limités à l'utilisation de la DO. Nous sommes conscients que l'utilisation de cette unique tâche ne nous permet pas de dissocier de manière précise les processus sémantiques des processus lexico-sémantiques et phonologiques. L'utilisation d'un protocole de DO en blocs cycliques aurait été probablement appropriée pour tester nos hypothèses, car s'intéressant spécifiquement à l'interférence sémantique et aux processus de sélection lexico-sémantique. Cependant, l'évaluation des autres épreuves acquises dans le cadre du protocole SEMVIE qui nous permettent d'avoir un accès différent aux processus de production lexicale est prévue par la suite de ce travail. Lors de l'Étude 3, nous avons initialement mis en place un protocole de DO en blocs cycliques. Cependant, les analyses statistiques pour tester l'effet de la tDCS sur l'interférence sémantique étaient complexes. De plus, c'était la première fois que notre équipe utilisait la tDCS. Il était alors nécessaire de tester nos hypothèses d'abord sur un plan expérimental relativement simple, afin de contrôler un maximum de variables.

Par ailleurs et au niveau comportemental, nous avons extrait deux mesures de DO : les  $TR_{DO}$  et les  $\%BR_{DO}$ . Dans les Études 1, 2 et 4, les  $TR_{DO}$  pour chaque participant correspondent aux TR moyens à l'ensemble des items correctement dénommés. Cependant, la moyenne est sensible aux valeurs extrêmes. Or, les  $TR_{DO}$  sont influencés par de nombreuses variables, telles que le nombre de syllabes, la fréquence lexicale, ou encore la catégorie sémantique (Encart 3). Ainsi, certains participants peuvent être particulièrement sensibles aux items de basse fréquence lexicale, augmentant « artificiellement » les  $TR_{DO}$ . Tenant compte de ce biais, nous avons utilisé la médiane dans les Études 3 et 5. Cependant, que ce soit par la moyenne ou la médiane, nous avons *in fine* une mesure unique des  $TR_{DO}$  par participant qui est censée refléter les processus de DO. Il nous paraît évident que l'étude des  $TR_{DO}$  est complexe et nécessite de prendre en compte la variabilité des performances afin d'être appréhendée dans sa globalité. Ainsi, il serait intéressant de conduire nos analyses non pas sur une valeur centrale, mais plutôt sur la distribution des  $TR_{DO}$  (Zandt, 2002; Whelan, 2008).

## 8.5. Perspectives de recherche et conclusion générale

Ce travail de thèse offre de nombreuses perspectives de recherche. Nous avons mis en évidence une relation complexe entre l'âge, la fréquence de participations aux activités sociales et les performances comportementales de DO lors du vieillissement, indiquant l'interaction de plusieurs mécanismes cognitifs. La considération de ces mécanismes permettrait alors la mise en place de programmes adaptés de prévention du déclin cognitif au cours du vieillissement. Afin de compléter le modèle que nous avons proposé, l'étude d'autres facteurs de réserve cognitive (e.g., activité physique, BDNF) ainsi qu'une évaluation plus détaillée des mécanismes mis en évidence est nécessaire. A l'état actuel, nous avons réalisé une description sous la forme d'un modèle neurocognitif de nos résultats en vue de le synthétiser de manière structurée et explicative. Il s'agit d'une mise en commun des résultats des différentes études expérimentales sans déterminer si ces résultats expliquent une part de variance différente et/ou commune. En outre, cette interprétation sous la forme d'un modèle intégratif n'est pas exhaustive et nécessite de prendre en compte plus de variables. Néanmoins, elle présente aussi des originalités - une première tentative de modélisation de l'effet du vieillissement sur les performances de DO au niveau cérébral, notamment lors du vieillissement sain, prenant en compte la variabilité interindividuelle via l'étude des activités sociales comme facteur de réserve cognitive.

Tout d'abord, le fait que les personnes âgées mettent en place une stratégie compensatrice sémantique afin de maintenir des performances comportementales de DO similaires aux jeunes adultes suggère qu'un entraînement sémantique permettrait de compenser un déficit de production lexicale. De telles stratégies ont déjà montré leur efficacité chez des patients aphasiques (Lowell, Beeson et Holland, 1995; Kiran et Bassetto, 2008). Par ailleurs, lors du vieillissement sain, plusieurs auteurs observent qu'un entraînement sémantique améliore les performances de mémoire épisodique (Verhaeghen *et al.*, 1992; Kirchoff *et al.*, 2012). Une meilleure compréhension des substrats anatomo-fonctionnels de la stratégie sémantique en fonction de la population (saine vs. pathologique) et des fonctions cognitives (mémoire verbale vs. épisodique) étudiées permettrait alors de mieux caractériser l'impact des connaissances sémantiques sur le fonctionnement cognitif. Cependant, le fonctionnement sémantique est déjà optimal chez les personnes âgées lors du vieillissement sain. Ainsi, nous ne pensons pas que la mise en place d'un entraînement de nature sémantique aurait un impact sur les performances de DO, bien que cette hypothèse mérite d'être testée. Toutefois, nous avons mis en évidence que malgré une compensation des déficits de production lexicale par l'utilisation d'une stratégie de nature sémantique, un déficit de transmission de l'amorçage entre les nœuds lexico-sémantiques et les nœuds lexico-phonologiques pouvait néanmoins avoir un impact négatif sur les performances comportementales de DO. De ce fait, l'étude de la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche et en interaction avec le %BR<sub>DO</sub> (en utilisant des protocoles expérimentaux adaptés) permettrait de mieux comprendre les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-jacents. L'utilisation de la tDCS pourrait alors constituer une technique de remédiation des performances de DO lors du vieillissement sain.

Par ailleurs, au vu de nos résultats, nous pensons qu'un entraînement des fonctions exécutives pourrait améliorer les performances comportementales de DO, en ciblant de manière plus spécifique les processus d'inhibition. Une meilleure compréhension des mécanismes cognitifs qui sous-tendent le recrutement bilatéral des régions frontales lors de la DO est nécessaire afin de déterminer si les personnes âgées dont les TR<sub>DO</sub> sont plus longs manifestent (a) un déficit de recrutement de l'hémisphère droit ou, à l'inverse, (b) une suractivation de l'hémisphère gauche.

Enfin, plusieurs études doivent être menées dans le but de mieux comprendre le lien entre les activités sociales et les performances comportementales de DO lors du vieillissement sain. Spécifiquement, les hypothèses selon lesquelles la prise en compte du point de vue d'autrui ou un déficit de désactivation du réseau par défaut ont un effet médiateur sur la relation entre les activités sociales et la DO lors du vieillissement méritent d'être testées lors d'études ultérieures.

Pour finir, dans ce travail de thèse, nous avons analysé des données en IRM d'activation, de connectivité effective, de neurostimulation et des données comportementales afin de déterminer l'effet de l'âge et des performances sur les stratégies cognitives de sélection et de récupération de l'information lexicale lors du vieillissement. Cependant, de plus en plus d'auteurs s'intéressent à la connectivité fonctionnelle au repos comme mesure d'évaluation du fonctionnement cérébral en lien avec le fonctionnement cognitif lors du vieillissement. En effet, l'étude de la connectivité fonctionnelle au repos permet une analyse détaillée de la structure des réseaux cérébraux qui est à la base du traitement de l'information ainsi que des représentations mentales (McIntosh, 2000; Power *et al.*, 2011). L'âge module la connectivité fonctionnelle à l'état de repos, incluant le réseau par défaut (voir Ferreira et Busatto, 2013 pour une revue). De ce fait, l'étude de la connectivité fonctionnelle au repos du réseau par défaut, impliquant le traitement de l'information sémantique (Binder *et al.*, 1999; Wirth, Jann *et al.*, 2011), et en lien avec les performances de DO permettrait une meilleure compréhension des mécanismes d'accès aux représentations sémantiques lors du vieillissement. Dans le cadre du protocole SEMVIE, des données en IRM fonctionnelle de repos ont été acquises et sont actuellement en cours de traitement. Par ailleurs, le recours à des techniques de modélisation, telles que la théorie des graphes ou encore l'apprentissage statistique, permettrait également une meilleure compréhension des stratégies cognitives de DO mises en place lors du vieillissement.

En termes de la **valorisation scientifique**, nous présentons en Annexe G une tentative de sensibilisation au grand public du lien entre les habitudes de vie et le fonctionnement cognitif lors du vieillissement sain, implémentée sous wordpress et présentée lors de la Journée Bien Vieillir 2016 qui a eu lieu à Lyon le 21 mai 2016.

Mon travail de thèse effectué en équipe est à concevoir comme une brique qui s'insère dans un ensemble plus large. A l'issue de ce travail, nous défendons l'idée selon laquelle le vieillissement est un processus plurifactoriel qui doit être abordé à différents niveaux (homogène et hétérogène) afin de caractériser au mieux les mécanismes cognitifs sous-jacents, à l'aide d'une approche multimodale et en intégration permanente avec les performances comportementales. Spécifiquement, nous proposons que les personnes âgées maintiennent un %BR<sub>DO</sub> similaire aux jeunes adultes via le sur-recrutement des régions temporo-pariétales (par rapport aux jeunes adultes) sur l'axe antéro-postérieur gauche et caractérisé par un réseau fronto-temporal médial d'accès aux représentations sémantiques. Néanmoins, un déficit de transmission de l'amorçage, mis en évidence à travers la connectivité effective du GFI gauche sur le GTS gauche, induit une diminution du %BR<sub>DO</sub> chez les personnes âgées et ce, indépendamment de la stratégie sémantique décrite précédemment. En termes de TR<sub>DO</sub>, plus l'asymétrie inter-hémisphérique gauche des régions frontales est réduite et plus les personnes âgées sont rapides, reflétant une stratégie de nature exécutive. Enfin, plus les personnes âgées sont engagées dans des activités sociales collectives et plus le réseau cérébral impliquant le GFSm gauche est efficace, nécessitant ainsi moins de ressources cérébrales (i.e., réserve neurale) et permettant une récupération plus rapide de l'information sémantique en mémoire à long terme. Ces mécanismes coexistent chez un même individu. Néanmoins, d'autres mécanismes entrent également en jeu qu'il est nécessaire de déterminer. Pour conclure, nous pensons que le plus important est de rester actif tout au long de sa vie, que ce soit à travers son activité professionnelle ou de ses activités de loisirs. Le cerveau nécessite d'être stimulé régulièrement et de manière non routinière afin de mettre en place des stratégies cognitives efficaces.



---

## **Annexes**

## **ANNEXE A**



# Gray Matter Volume and Cognitive Performance During Normal Aging. A Voxel-Based Morphometry Study

Stephen Ramanoël<sup>1\*</sup>, Elena Hoyau<sup>2</sup>, Louise Kauffmann<sup>2,3</sup>, Félix Renard<sup>4</sup>, Cédric Pichat<sup>2</sup>, Naila Boudiaf<sup>2</sup>, Alexandre Krainik<sup>4,5</sup>, Assia Jaillard<sup>4</sup> and Monica Baciú<sup>2</sup>

<sup>1</sup>INSERM/CNRS, Institut Vision, Sorbonne University, Pierre and Marie Curie Universities (UPMC) Paris 06, Paris, France,

<sup>2</sup>CNRS LPNC UMR 5105, University of Grenoble Alpes, Grenoble, France, <sup>3</sup>CNRS, Grenoble INP, GIPSA-lab, University of Grenoble Alpes, Grenoble, France, <sup>4</sup>UMS IRMaGe Grenoble Hospital, University of Grenoble Alpes, Grenoble, France,

<sup>5</sup>Grenoble Institute of Neuroscience, University of Grenoble Alpes, Grenoble, France

Normal aging is characterized by decline in cognitive functioning in conjunction with extensive gray matter (GM) atrophy. A first aim of this study was to determine GM volume differences related to aging by comparing two groups of participants, middle-aged group (MAG, mean age 41 years,  $N = 16$ ) and older adults (OG, mean age 71 years,  $N = 14$ ) who underwent an magnetic resonance images (MRI) voxel-based morphometry (VBM) evaluation. The VBM analyses included two optimized pipelines, for the cortex and for the cerebellum. Participants were also evaluated on a wide range of cognitive tests assessing both domain-general and language-specific processes, in order to examine how GM volume differences between OG and MAG relate to cognitive performance. Our results show smaller bilateral GM volume in the OG relative to the MAG, in several cerebral and right cerebellar regions involved in language and executive functions. Importantly, our results also revealed smaller GM volume in the right cerebellum in OG relative to MAG, supporting the idea of a complex cognitive role for this structure. This study provides a broad picture of cerebral, but also cerebellar and cognitive changes associated with normal aging.

**Keywords:** aging, gray matter, MRI, VBM, brain, cognitive

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Aurel Popa-Wagner,  
Department of Neurology, University  
Hospital Essen, Germany

### Reviewed by:

Vincent Koppelmans,  
University of Utah, United States  
Jean-Francois Demonet,  
Institut National de la Santé et de la  
Recherche Médicale (INSERM),  
France

### \*Correspondence:

Stephen Ramanoël  
stephen.ramanoel@inserm.fr

**Received:** 11 January 2018

**Accepted:** 18 July 2018

**Published:** 03 August 2018

### Citation:

Ramanoël S, Hoyau E, Kauffmann L,  
Renard F, Pichat C, Boudiaf N,  
Krainik A, Jaillard A and Baciú M  
(2018) Gray Matter Volume and  
Cognitive Performance During  
Normal Aging. A Voxel-Based  
Morphometry Study.  
*Front. Aging Neurosci.* 10:235.  
doi: 10.3389/fnagi.2018.00235

## INTRODUCTION

Normal aging is associated with various behavioral, cognitive and cerebral changes that affect multiple functions such as attention (Geerligns et al., 2014), working memory (Nyberg et al., 2012), processing speed (Seidler et al., 2010) and cognitive control (Coppin et al., 2006; Salthouse, 2010; Marchand et al., 2011). The degree of cognitive decline is not identical for all cognitive processes, i.e., some functions undergo more severe change than others. For example, while executive functions are typically the first to show impairment during normal aging, language abilities remain relatively intact (Meyer and Federmeier, 2010), or even improve in terms of vocabulary, semantics and speech processing (Kavé et al., 2009; Verhaegen and Poncelet, 2013; cited in Baciú et al., 2016). Cognitive abilities can be generally classified as domain-general (e.g., executive functioning) and domain-specific functions (e.g., language abilities; Fedorenko, 2014; Karmiloff-Smith, 2015; Karmiloff-Smith et al., 2016). A large body of evidence indicates that aging modifies the cerebral representation of domain-general and domain-specific cognitive processes in terms of functional reorganization. For instance, several studies have reported



increased involvement of anterior frontal areas, relative to posterior occipital and medial temporal areas during tasks involving both domain-general and domain-specific cognitive processes associated with aging (Gutchess et al., 2005; Davis et al., 2008; see Wingfield and Grossman, 2006; Morcom and Johnson, 2015; Helder et al., 2016), suggesting supplemental recruitment of executive areas to perform a given task. The modulation of cerebral activity by performance is another important aging effect. Aging, however, is not a uniform process, old adults vary in the degree of their cognitive abilities' decline. For example, Wierenga et al. (2008) showed that, in addition to the predominant left-hemispheric activation classically elicited during word retrieval, older adults tend to exhibit supplementary right hemispheric activation that is modulated by their performance: the higher the performance, the higher the activation in right inferior frontal cortex. Other studies also point to a dissociation between high- and low-performing older adults, with the latter exhibiting less hemispheric asymmetry reduction than the former (Cabeza et al., 2002).

In terms of brain anatomy, normal aging is associated with structural changes, on account of extensive gray matter (GM) atrophy (Raz et al., 2005; Driscoll et al., 2009). It is worth noting that, as is the case with cognitive functions, the spatial localization and degree of atrophy are not homogeneous across the brain in older adults (for a review see Fjell et al., 2014). The frontal and temporal lobes exhibit the highest degree of GM atrophy. Substantial changes have also been observed in the parietal lobe, whereas the occipital lobe appears to remain relatively intact. Recent findings have also reported GM volume reduction in the cerebellum (Good et al., 2001; Alexander et al., 2006; Abe et al., 2008) including a number of cerebellar regions that are mainly involved in cognitive rather than motor functions (Buckner, 2013).

In order to noninvasively assess the structural cerebral changes associated with normal aging *in vivo*, voxel-based morphometry (VBM) has now become a routine method in the neuroimaging community. The VBM method enables an automated, quantitative and objective evaluation of the tissue volume (GM volume) across the brain (Kurth et al., 2015). Cross-sectional and longitudinal studies have demonstrated clear relationships between cognitive decline and the atrophy of specific brain regions. For example, reduced performance in episodic memory (EM) in normal older adults is correlated with reduced volume of the entorhinal cortex of the medial temporal lobe (Jessen et al., 2006). Similarly, executive deficits in normal aging are associated with greater atrophy of prefrontal regions (Raz and Rodrigue, 2006). However, only a limited number of longitudinal studies have evaluated the link between cognition in general and GM (Nyberg et al., 2010; Lovden et al., 2013; Pudas et al., 2013; Gorbach et al., 2017; Leong et al., 2017) and only a few were language-specific (Shafto et al., 2010).

In the present study, we evaluated the effect of age (older group, OG relative to middle-aged group, MAG) on GM volume, using a whole brain voxel-related GM analysis, in conjunction with a cognitive-score evaluation. To this end, we focused on how

GM volume differs between MAG and OG in domain-specific regions involved in language and semantic memory but also in the domain-general regions involved in transversal cognitive processes and executive functions (i.e., the high-level cognitive abilities necessary for successful adaptive behavior to cope with complex situations). Moreover, given the fact that cerebellar atrophy occurs with age (Good et al., 2001; Alexander et al., 2006; Abe et al., 2008) and as more and more studies have emphasized the important role of this structure for cognition (see for example Sokolov et al., 2017) we also included a specific pipeline for cerebellum analyses. In comparison with standard pipelines for whole brain analyses, the present one allowed us to improve the accuracy of inter-subject alignment during normalization step and removal of supra-tentorial GM which could bias final results. We carried out a whole-brain analysis and specific cerebellar analysis to evaluate GM differences between middle-aged and older adults relative to middle-aged adults, we expected old adults to exhibit smaller GM volume in cerebral and cerebellar regions involved in both domain-general and specific processes, such as frontal areas involved in language processes and executive functioning. Furthermore, we expected this reduced GM volume to be associated with differences in performance in cognitive tests evaluating the respective processes.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

Among the 31 healthy participants initially included, we retained 30 who were divided into two age groups: a MAG ( $N = 16$ ; 11 males; mean age  $\pm$  standard deviation (SD):  $40.8 \pm 8.6$  years; range 30–57 years, and an older group (OG,  $N = 14$ ; 10 males; mean age  $\pm$  SD:  $70.5 \pm 6.6$  years; range 59–84). The excluded participant was 84 years old and showed aberrant (superior to  $2 \times$ SD OG) GM ( $543 \text{ cm}^3$ ) and cerebrospinal fluid (CSF) volume ( $706 \text{ cm}^3$ ) values relative to the mean CSF and GM volumes of the OG (CSF; mean =  $389 \text{ cm}^3$ ; SD:  $107 \text{ cm}^3$ ; GM: mean =  $664 \text{ cm}^3$ ; SD:  $57 \text{ cm}^3$ ). All participants were native French speakers; had a high level of education (mean  $\pm$  SD MAG:  $4 \pm 0$ ; OG:  $3.85 \pm 0.36$ ; low-performing OG (LOG):  $3.85 \pm 0.36$ ; high-performing OG (hOG):  $3.85 \pm 0.36$ ) as measured by the Poitrenaud questionnaire (Kalafat et al., 2003). There was no difference in education level between groups (MAG vs. OG and LOG vs. hOG). Participants were right-handed (Edinburgh Handedness Inventory; Oldfield, 1971); had normal or corrected-to-normal vision; and reported no history of neurological disorder or sensorimotor dysfunctions. The other inclusion criteria were the absence of general cognitive (Mini Mental State Examination, MMSE; Folstein et al., 1975) or EM ("5 words" test; Dubois et al., 2002) deficits, as well as the absence of anxiety and depression (Hospital Anxiety and Depression scale, HAD; Zigmond and Snaith, 1983). Participants gave their written informed consent to participate in the study which was approved by the local ethics committee (CPP N°: 2014-A00569-38; Comité de protection des personnes Sud Est (South East People's Protection Committee)).

The demographic and inclusion criteria are reported in **Table 1**.

## Cognitive Assessment

Several cognitive tests were administered to evaluate the cognitive level of each participant in terms of domain-general and domain-specific processes. The domain-general evaluations included short-term memory (Digit Span Memory test; Weschler, 2008); processing speed and mental flexibility (Trail Making Test part B, TMT-B; Tombaugh, 2004); visual scanning and motor processes (Trail Making Test part A; TMT-A; Tombaugh, 2004); and a global evaluation of executive functions and frontal efficiency (Frontal Assessment Battery, FAB; Dartinet and Martinaud, 2005). Domain-specific evaluations concerned mainly language and semantic memory and included assessments of vocabulary and verbal intelligence (Mill-Hill vocabulary scale; Deltour, 1993); lexical retrieval and generation (picture naming, PN; DO-80, Metz-Lutz et al., 1991); semantic processing (Pyramid and Palm Tree test, PPT; Howard and Patterson, 1992) and the Verbal Automatism test (Beauregard, 1971), which was used to determine levels of overlearned semantic information. As this test is sensitive to aging, older adults generally perform better than younger participants. Finally, we tested word fluency using a categorical fluency test (Cardebat et al., 1990), which assesses the following: integrity of lexico-semantic processes; strategic processes for searching and retrieval; and the integrity of phonetic and articulatory processes. Cognitive scores and significant differences between groups are reported in **Table 2**. Based on these scores, the OG was then subdivided into hOG and IOG subgroups (see “Results” section, **Table 3**).

## MRI Acquisition

Magnetic resonance images (MRI) were acquired using a whole-body 3T Achieva Philips scanner (Philips Medical Systems, Netherlands) with a 32-channel head coil at the MRI facility IRMaGe in France. We acquired a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume, by using a 3D Modified Driven Equilibrium Fourier Transform (MDEFT) sequence (number of slices = 160, echo time (TE) = 3.98 ms,

repetition time (TR) = 25 ms, flip angle = 15°, field of view (FOV) = 256 × 240 × 160 mm, acquisition resolution 0.94 × 0.96 × 1.00 mm, acquisition matrix 272 × 249, reconstruction matrix 288 × 288, resolution reconstruction 0.89 × 0.83 × 1). None of the participants exhibited abnormalities in brain structures.

## Data Processing

### Cognitive Scores

The effect of age on cognitive scores was determined by performing a MANOVA analysis on the performance obtained for each test in MAG and in OG controlled for gender and socio-educational effect (see “Results” section, **Table 2**). Cognitive scores were normalized based on the mean and SD considering all participants. In order to evaluate how cognitive performance varies among older adults and classify OG participants in the hOG and IOG, we first evaluated the normal distribution (Kolmogorov-Smirnov) of the scores for each test. We controlled for outliers by examining that scores did not exceed three times the interquartile interval.

### MRI Data

#### Whole Brain Analyses

Data processing was performed using SPM12 release 6685 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK<sup>1</sup>) implemented in MATLAB 7 (Mathworks Inc., Natick, MA, USA). We processed the data via Diffeomorphic Anatomical Registration, using the Exponential Lie algebra algorithm (DARTEL, Ashburner and Friston, 2005; Ashburner, 2007) for the segmentation and normalization steps. The DARTEL segmentation procedure makes use of a number of tissue probability maps including GM, white matter (WM), CSF, soft tissue, skull and non-brain regions of the image. After segmentation, we performed a visual inspection and a quality check of the data, by applying the modules “display one slice for all images” and “check sample homogeneity using covariance” implemented in the VBM12 toolbox<sup>2</sup>. Next, the GM, WM and CSF tissue classes obtained during the segmentation step, were

<sup>1</sup>[www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)

<sup>2</sup><http://www.neuro.uni-jena.de>

**TABLE 1** | Demographic information and inclusion criteria for all participants.

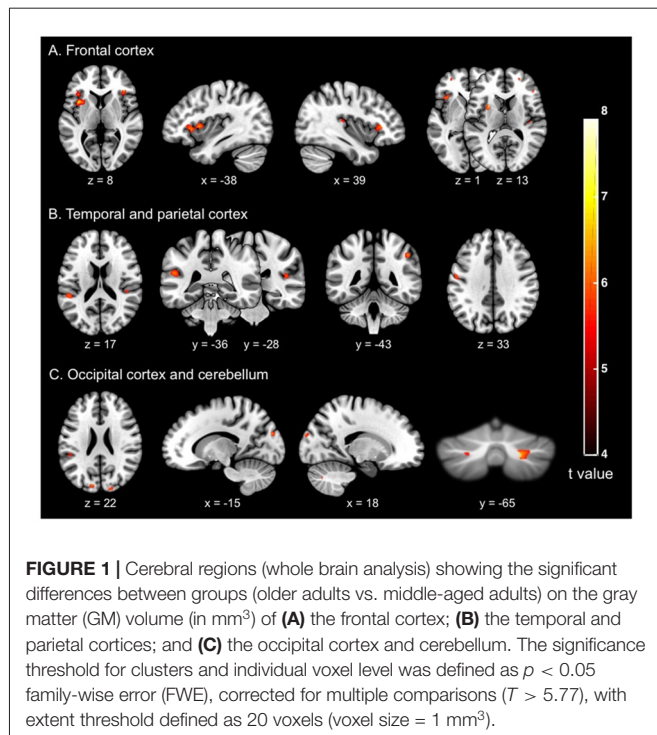
Gender (M/F)	Groups					
	MAG 11/5		OG 10/4		T test	P value
	Mean	SD	Mean	SD		
Age	40.8	8.6	70.5	6.57	-10.5	<b>&lt;0.05*</b>
Edinburgh Scale	86.3	15.9	90	11.87	1.578	0.126
ESC	4	0	3.85	0.36	-0.712	0.482
MMSE	29.3	1.5	29.07	1.2	0.352	0.728
HAD_A	6.3	2.6	6.21	1.96	0.117	0.908
HAD_D	2.8	2.5	3.78	2.93	-1.05	0.303
EM	9.94	0.25	9.92	0.26	0.095	0.925

We performed two sample t-tests to compare the younger and older groups. Our analyses revealed that these two groups differed only in terms of age. MAG, Middle-aged group; OG, Older group; ESC, Education and Socio-cultural Level; MMSE, Mini-Mental State Evaluation; HAD\_A, Hospital Anxiety scale; HAD\_D, Hospital Depression scale; EM, Episodic Memory; SD, Standard Deviation. Bold values with an asterisk indicate significant differences.

**TABLE 2** | Mean (Mean\_MAG; Mean\_OG) and standard deviation (SD\_MAG; SD\_OG) of scores obtained on cognitive tests in each group and statistical values ( $F$ ,  $p$ ) for the inter-group comparisons.

	TMT-A	TMT-B	Digit span	FAB	Vocabulary	Fluency	Automatisms	PN	PPT
Mean—MAG	32.31	59.37	9.87	17.37	38.43	28.56	29.31	872.69	1558.40
Mean—OG	46.42	98.85	8.85	16.28	38.92	20.35	34.35	907.16	2169.20
SD—MAG	9.97	19.7	2.41	0.71	3.96	10.49	5.6	140.41	287.29
SD—OG	12.24	22.76	2.17	1.97	3.91	7.001	2.49	100.35	322.21
$F$ value	−9.50	−23.74	0.64	2.49	0.275	6.62	10.97	0.814	−51.83
$p$ value	<b>0.005*</b>	<b>&lt;0.05*</b>	0.428	0.126	0.604	<b>0.016*</b>	<b>0.003*</b>	0.452	<b>&lt;0.05*</b>

MAG, Middle-aged group; OG, Older group; Trail Making Test A (TMT-A) and B (TMT-B); Digit span Memory Test; Frontal Assessment Battery (FAB); Vocabulary scale Mill-Hill; Categorical Fluency; Verbal Automatisms test; Picture Naming (PN); Pyramid Palm Tree Test (PPT). Bold values with an asterisk indicate significant differences.



used to create a custom template based on our sample. For each participant, flow-fields were computed during template creation to provide the transformation matrix from each native image to the template. Finally, images obtained in the previous step were normalized to the MNI space (voxel size of 1 mm isotropic), modulated and smoothed using an 8-mm full width at half maximum (FWHM) Gaussian kernel. Importantly for subsequent statistical analyses, the total intracranial volume (TICV) was computed from the GM, WM and CSF modulated images. Morphological analyses were performed with the general linear model (Friston et al., 1995) with SPM12 implemented in MATLAB 7. We performed a whole brain analysis using the GM images in a two-sample  $t$ -test to compare GM volume between MAG and OG. We used an absolute implicit mask with a recommended threshold value fixed at  $p > 0.2$  for GM voxel analyses (Callaert et al., 2014). In addition, in order to prevent potential bias related to brain size and gender differences between groups, the TICV and gender were included in the statistical model, as covariates of no

interest. Differences in GM volume were considered significant if they exceeded a voxel-wise threshold of  $p < 0.05$  family-wise error (FWE) corrected, with a minimum cluster extent of 20 voxels. Finally, we converted the MNI coordinates of voxels with maximal statistical significances into Talairach (Talairach and Tournoux, 1988) coordinates, by using the MNI2TAL function Matthew Brett<sup>3</sup> to facilitate comparisons with other studies.

### Cerebellum Analyses

Based on results reported by previous studies showing the role of the cerebellum in several cognitive domains (Buckner, 2013) and to deal with the poor alignment performance for cerebellar structures during spatial processing steps of the whole-brain analysis, we performed a specific cerebellum GM voxel based analysis using the SPM toolbox SUI (Diedrichsen, 2006; Diedrichsen et al., 2009; Spatially Unbiased Atlas Template<sup>4</sup>). This cerebellar-specific pipeline also allowed us to better remove supra-tentorial GM which could bias final results. First, for each participant, the anatomical scans were manually reoriented in order to set them to the origin (0, 0, 0; anterior commissure). Next, the Isolate function of SUI was used to obtain segmentation maps of the cerebellum. Then, GM isolated maps were corrected to exclude images with the GM located outside the cerebellum. Finally, the images were normalized to the SUI space using the new DARTEL flow fields obtained from the SUI toolbox, modulated and smoothed, using a 6 mm FWHM Gaussian kernel.

## RESULTS

### Cognitive Scores

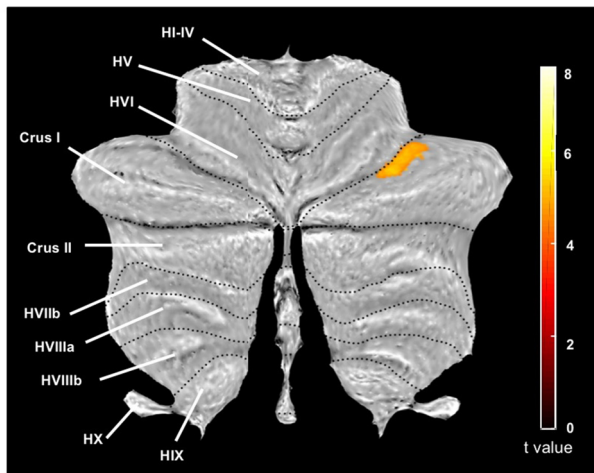
#### Aging Effect

As shown in Table 2, and relative to the OG, the MAG were faster for TMT-A (visual scanning and processing speed;  $F_{(1,30)} = -9.5$ ,  $p = 0.005$ ) and PPT (semantic processing;  $F_{(1,30)} = -51.834$ ,  $p < 0.05$ ). The OG also produced more words than the MAG for categorical fluency ( $F_{(1,30)} = 6.624$ ,  $p = 0.016$ ). For TMT-B (mental flexibility) the OG had lower scores than the MAG (TMT-B,  $F_{(1,30)} = 23.737$ ,  $p < 0.05$ ). We

<sup>3</sup><http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging>

<sup>4</sup><http://www.diedrichsenlab.org/imaging/suit.htm>





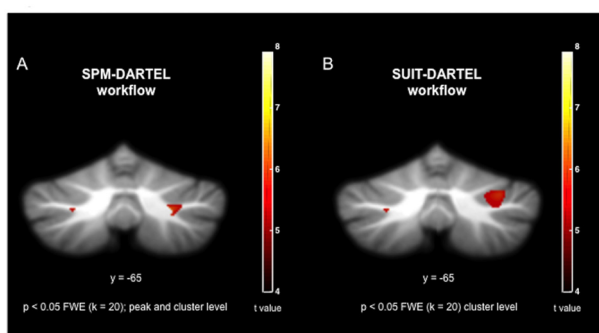
**FIGURE 2 |** Cerebellum region (cerebellar analysis) showing significant differences between groups (older adults vs. middle-aged adults) on the GM (in  $\text{mm}^3$ ), and represented on a two-dimensional template with lobules indicated by roman numerals from I to X with a prepended H and V for the hemispheric and vermal compartment, respectively. On this image, the largest lobule HVII is divided into Crus I, Crus II (both corresponding to HVIIa) and HVIIb. Statistical significance threshold for the cluster level was set at  $p < 0.05$  FWE corrected for multiple comparisons. We reported only one significant cluster ( $T = 4.99$ ) belonging to the Crus I of the right cerebellum, with extent threshold defined as 20 voxels (voxel size =  $1 \text{ mm}^3$ ).

did not observed difference between MAG and OG on the FAB (global frontal functioning;  $F_{(1,30)} = 2.494$ ,  $p = 0.126$ ) and on the PN ( $F_{(1,30)} = 0.814$ ,  $p = 0.375$ ). As expected, the OG had higher scores for verbal automatisms ( $F_{(1,30)} = 10.975$ ,  $p = 0.003$ ) than the MAG. The cognitive-test results suggest that aging is mainly associated with lower performances for domain-general processes—and, to a lesser extent, for domain-specific processes.

## MRI Morphological Results

### Whole Brain

The whole brain voxel-based GM analyses and comparisons between groups revealed significantly smaller GM volume for



**FIGURE 3 |** Visual comparison of co-registration during spatial processing using (A) the SPM-DARTEL pipeline; and (B) the SUI-DARTEL pipeline.

OG compared to MAG in frontal, parietal, temporal and occipital regions, as well as of the cerebellum (Table 3 and Figure 1). More specifically, we observed bilateral GM decreased of the middle (BA 10) and inferior (BA 45, 47) frontal gyri, insula, supramarginal (BA 40), superior occipital (BA 18), cerebellum, as well as of the right angular (BA 39), superior temporal (BA 41), left postero-superior temporal (BA 22) and post-central (BA 3, 2, 1) gyri.

### Cerebellum

The cerebellum voxel-wise GM analysis using the SUI toolbox (Diedrichsen, 2006; Diedrichsen et al., 2009) revealed a significant cluster ( $340 \text{ mm}^3$ ) in the right cerebellar hemisphere ( $p < 0.05$  FWE corrected) reflecting decreased GM volume in the OG. The location of this region corresponds to the lobule crus I of the right cerebellar hemisphere (Figure 2). This result was displayed on a two-dimensional cerebellum template implemented in the SUI toolbox (Diedrichsen and Zotow, 2015). Figure 3 shows a comparison of the two spatial processing pipelines used.

## DISCUSSION

The present study aimed to assess: (1) how aging impacts GM volume; in relation to; (2) how aging impacts performance in tasks involving both domain-general (i.e., executive functioning) and domain-specific functions (i.e., language and semantic memory).

The older adults included in this study exhibited: (a) decreased performance on tests reflecting executive functioning, frontal efficiency and processing speed; and (b) difficulty in retrieving and generating words and performing semantic processing. Older adults also showed a greater frequency of verbal automatisms. These findings are consistent with previous studies (Bherer et al., 2004; Zelazo et al., 2004; Huizinga et al., 2006; Collette and Salmon, 2014; Baciú et al., 2016; Boudiaf et al., 2016; Hoyau et al., 2017) showing a generally lower cognitive performance in the course of normal aging.

At the cerebral level, VBM analyses comparing the OG to the MAG revealed that aging was also associated with significantly smaller bilateral GM volume in frontal, temporal, parietal and occipital regions. Smaller GM volume in the frontal lobe concerned first the middle frontal gyrus, with a greater extent in the right hemisphere. This region is known to be involved in cognitive control and to play a key role in reorienting attention according to the task demands (Rossi et al., 2009; Japee et al., 2015). This pattern is consistent with a number of studies reporting changes in the capacity to switch between tasks or to disregard distractors in older participants (Rajah et al., 2008, 2010). GM volume differences also concerned the bilateral inferior frontal gyrus, as well as the left superior temporal gyrus. These regions are involved in motor planning and articulation, and in executive processing related to accessing phonological representations (Hickok, 2009).

**TABLE 3 |** Cerebral regions exhibiting an effect of age on the gray matter (GM) by comparing (a) middle-aged (MAG) > older (OG) adults; and (b) older (OG) > middle-aged (MAG) adults using two-sample *t*-tests.

Brain regions (Gray matter age effect)		H	BA	<i>k</i> (mm <sup>3</sup> )	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t</i>
[MAG > OG]	Inferior frontal gyrus	R	45	137	46	30	7	7.88
	Putamen	L	-	1952	-26	10	9	7.80
	[Insula]	L	13	-	-36	12	4	7.13
	[Inferior frontal gyrus] orb.	L	47	-	-37	22	0	6.80
	[Inferior frontal gyrus] triang.	L	45	-	-38	29	4	6.22
	Cerebellum	R	-	754	21	-68	-29	7.66
	Inferior frontal gyrus	R	45	401	38	30	4	7.62
	Supramarginal gyrus	L	40	611	-50	-33	28	7.14
	[Superior temporal gyrus]	L	22	-	-50	-36	20	6.85
	Superior occipital gyrus	L	18	248	-15	-84	28	6.96
	Angular gyrus	R	40	315	50	-42	41	6.89
	Middle frontal gyrus	R	10	62	22	51	9	6.68
	Postcentral gyrus	L	4	188	-55	-6	33	6.62
	Superior occipital gyrus	R	18	156	18	-91	27	6.58
	Supramarginal gyrus	R	40	397	45	-28	16	6.43
	[Transverse temporal gyrus]	R	41	-	43	-16	10	6.20
	[Middle temporal gyrus]	R	41	-	39	-24	14	5.96
	Middle frontal gyrus	L	10	52	-30	50	-3	6.24
	Cerebellum	L	-	34	-25	-66	-29	6.11
Insula	R	13	21	45	-2	0	6.00	

[OG > MAG] No significant result

The statistical threshold for cluster and individual voxel was defined as  $p < 0.05$  family-wise error (FWE) corrected for multiple comparisons ( $T > 5.77$ ) with an extent voxel threshold defined as 20 voxels (voxel size = 1 mm<sup>3</sup>). Only regions revealing significant differences between groups were included. For each cluster, the region showing the maximum *t*-value was listed first, followed by the other regions in the cluster [in square brackets]. Talairach coordinates (*x*, *y*, *z*) of the peak and volume (*k*, mm<sup>3</sup>) of clusters are also shown. H, hemisphere; R, right hemisphere; L, left hemisphere; BA, Brodmann area.

Finally, significantly smaller GM volume of the bilateral insula, involved in word retrieval and generation (Abel et al., 2009) was observed in OG as compared to MAG, with an extensive cluster in the left hemisphere. Interestingly, the OG in the present study exhibited lower cognitive performance for a number of language tests reflecting lexical retrieval and generation and semantic processing, and recruiting executive functions such as switching, inhibition and strategic search abilities, as well as working memory processes (Troyer et al., 1997; Bryan and Luszcz, 2000). Together with behavioral results, the smaller GM volume of frontal areas in aging observed here therefore appears to be consistent with previous studies suggesting a relationship between executive decline and GM volume of the frontal lobe (Good et al., 2001; Tisserand et al., 2004; Lemaitre et al., 2012; Manard et al., 2016).

The age-related smaller GM volume observed in our study also pertained to regions that are part of a larger fronto-parietal network involved in attentional processes, including the right supramarginal and angular gyri. These regions are involved in attention processes related to executive functions (Seghier, 2012) and the control of attentional shifts in space (Chen et al., 2012) and exert top-down attention-switching control signals to visual areas (Rossi et al., 2009). This network, including notably the left frontal cortex as a hub, in relation to the dorsal attentional network (DAN) and the default-mode-network (DMN), have been also reported to play a key role to maintain the memory performance in normal and pathological aging (Franzmeier et al., 2017a,b). Finally, diminished GM volume of the bilateral superior occipital gyri

and transverse temporal gyrus (primary auditory cortex) was also observed in the OG. This result is consistent with a previous finding that reported global thinning of the cerebral cortex, including the cerebral regions dedicated to perceptual processing with age (Salat et al., 2004). To sum up, our findings of age-related smaller GM volume in frontal, temporal and occipital cortical areas consistent with previous results, which suggest that decreased GM volume of these areas is associated with diminished executive efficiency (Tisserand et al., 2004). Although previous structural and functional studies on cognitive and GM changes in normal aging mostly focused on the cerebral cortex, the present study also addressed GM changes in the cerebellum, by using a specific analysis pipeline optimized for this structure. VBM analyses in the cerebellum revealed significantly smaller GM volume in the OG in the right lobule HVIIa, including the crus I and crus II regions ( $x = -36$ ;  $y = 12$ ;  $z = 4$ ;  $t$ -value = 7.13). Over the past decades, evidence has indicated that cerebellar functioning extends beyond the scope of classical sensorimotor control and is related to domains such as attention, language, executive function and social cognition. In a recent opinion article, Sokolov et al. (2017) assert that cerebellar computations—based on of their extensive reciprocal connections with the frontal, parietal and temporal associative cortices—are universal across sensorimotor and associative processes, along with two key phenomena, prediction and error-based learning. Recent results show that the most human cerebellum maps are related to cerebral association networks. Furthermore, Kelly and Strick (2003) found that large regions near crus I and crus II exhibit connections with prefrontal cortex area 46 (which is involved in

executive processes) in non-human primates. Importantly, this cortical circuit between the cerebellum and prefrontal cortex overlaps with regions dedicated to motor control (Buckner, 2013). Another study revealed that lobule HVIIa, including crus I, is connected to a large association network involved in executive control (Habas et al., 2009). The cerebellum is also significantly involved in language, social cognition and cognition in general (Buckner, 2013). Right crus I atrophy in older adults may be related to their lower semantic cognitive scores, given that this region is connected to the left cerebral regions that are thought to be involved in the semantic demands of task processing (Petersen et al., 1989; Stoodley, 2012). Overall, the smaller GM volume in the cerebellum observed in the OG extends previous findings on GM atrophy in normal aging related to cognitive abilities (Lemaître et al., 2005; Raz et al., 2005; Driscoll et al., 2009) and particularly to executive functions.

The present VBM study has a number of limitations. In particular, as this analysis is exclusively cross-sectional it provides no information concerning causality and temporal changes. This issue remains particularly relevant for gaining a greater understanding of the concurrent changes in cognitive scores and GM volume as they relate to cognitive performance. Indeed, one critical question remains regarding the extent to which smaller GM volume in older relative to middle-aged participant also varies according to cognitive performance. It is for example possible that older adults with higher cognitive performance exhibit less GM volume reduction than those with lower cognitive performance. For example, a recent study adopted a cross-sectional approach to structural MRI to investigate differences in GM volume in relation to cognitive performance (Nissim et al., 2017). Using a longitudinal approach, another study (Tisserand et al., 2004) carried out a 3-year comparison of GM density between a “stable” and a “decliner” group. These studies suggested a link between GM volume of the frontal lobe and cognitive performance, suggesting that GM volume in this region might be a predictor of cognitive functioning in older adults. When it comes to normal or pathological aging, cerebral reserve (Katzman, 1993; Satz, 1993) and cognitive reserve (Stern, 2002, 2009) are key concepts that need to be taken into consideration. Cerebral reserve designates the amount of cerebral deterioration that can be tolerated before a critical threshold is reached whose clinical or functional consequences are inevitable, whereas cognitive reserve refers to the ability to use the available cerebral reserve to perform a task flexibly and efficiently. With respect to this conceptual framework, several researches on animal and humans posit the benefic role for successful aging of a rich environment and a greater education to maintain cognitive performance relatively well in face of age-related brain modifications and pathology (Freret et al., 2015; Franzmeier et al., 2017a,b; Gelfo et al., 2018). However, due to the relatively small sample of older participant, further analyses comparing GM volume between low- and high performers could not be performed in the present study. Moreover, our sample size remains too weak to discern subtle GM differences or a distinct pattern of

results depending on the sex of the participants (Weiner et al., 2017). Further studies including a larger sample would thus allow to precisely test these hypotheses. Further research, including the collection of genetic, structural and functional brain connectivity information, is also needed on the individual trajectories of the brain structure in normal aging, and in relation to cognitive scores. Such research would help to make the distinction between transitional phases and normal cognitive and brain aging patterns in pathological settings.

## CONCLUSION

The present VBM study aimed to assess the effect of aging on GM and to interpret results in relation to the cognitive performance. Overall, this study provided a broad picture on domain-general cognitive functioning, but also language-specific processes in normal aging, as well as the associated anatomical differences in the whole brain, including the cerebellum. A decrease of GM volume was observed in several regions in older compared to middle-aged adults, interpreted in relation to lower cognitive scores in tests assessing either domain general or specific processes. These results replicate and further support previous findings suggesting a general decline in cognitive processes associated with smaller GM volume in the course of normal aging. Moreover, these results emphasize the importance of taking into account the cerebellum structure when studying changes associated with normal aging, which clearly extend beyond the cerebral cortex. These findings open up new perspectives for the development and application of innovative training methods and programs that aim to promote successful normal aging.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MB and NB: conceived the study. NB, CP, AK and AJ: data acquisition. SR, EH and FR: data processing. SR, EH, MB and LK: manuscript writing.

## FUNDING

This research was funded by ARC2 “*Qualité de Vie & Vieillesse*” Région Rhône Alpes, France and by *Institut Universitaire de France* (IUF). The Grenoble MRI facility IRMaGe was partly funded by the French program “*Investissement d’Avenir*” run by the “*Agence Nationale pour la Recherche*”: Grant “*Infrastructure d’Avenir en Biologie Santé*” (ANR-11-INBS-0006).

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the participants of this study for their valuable contributions. We thank the Grenoble MRI IRMaGE unit for enabling us to perform the MRI acquisitions.

## REFERENCES

- Abe, O., Yamasue, H., Aoki, S., Suga, M., Yamada, H., Kasai, K., et al. (2008). Aging in the CNS: comparison of grey/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiol. Aging* 29, 102–116. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.003
- Abel, S., Dressel, K., Kümmerer, D., Saur, D., Mader, I., Weiller, C., et al. (2009). Correct and erroneous picture naming responses in healthy subjects. *Neurosci. Lett.* 463, 167–171. doi: 10.1016/j.neulet.2009.07.077
- Alexander, G. E., Chen, K., Merkley, T. L., Reiman, E. M., Caselli, R. J., Aschenbrenner, M., et al. (2006). Regional network of magnetic resonance imaging grey matter volume in healthy aging. *Neuroreport* 17, 951–956. doi: 10.1097/01.wnr.0000220135.16844.b6
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38, 95–113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
- Ashburner, J., and Friston, K. J. (2005). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 26, 839–851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Baciu, M., Boudiaf, N., Cousin, E., Perrone-Bertolotti, M., Pichat, C., Fournet, N., et al. (2016). Functional MRI evidence for the decline of word retrieval and generation during normal aging. *Age* 38:3. doi: 10.1007/s11357-015-9857-y
- Beauregard, A. (1971). *Le Test des Automatismes Verbaux*. Issy-les-Moulineaux: Editions Scientifiques et Psychotechniques.
- Bherer, L., Belleville, S., and Hudon, C. (2004). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence frontotemporale. *Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 2, 181–189.
- Boudiaf, N., Laboussière, R., Cousin, E., Fournet, N., Krainik, A., and Baciu, M. (2016). Behavioral evidence for a differential modulation of semantic processing and lexical production by aging: a full linear mixed-effects modeling approach. *Aging Neuropsychol. Cogn.* 25, 1–22. doi: 10.1080/13825585.2016.1257100
- Bryan, J., and Luszcz, M. A. (2000). Measures of fluency as predictors of incidental memory among older adults. *Psychol. Aging* 15, 483–489. doi: 10.1037/0882-7974.15.3.483
- Buckner, R. L. (2013). Perspective the cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron* 80, 807–815. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.044
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., and McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 17, 1394–1402. doi: 10.1006/nimg.2002.1280
- Callaert, D. V., Ribbens, A., Maes, F., Swinnen, S. P., and Wenderoth, N. (2014). Assessing age-related grey matter decline with voxel-based morphometry depends significantly on segmentation and normalization procedures. *Front. Aging Neurosci.* 6:124. doi: 10.3389/fnagi.2014.00124
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., and Joanette, Y. (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurol. Belg.* 90, 207–217.
- Chen, Q., Weidner, R., Vessel, S., Weiss, P. H., and Fink, G. R. (2012). Neural mechanisms of attentional reorienting in three-dimensional space. *J. Neurosci.* 32, 13352–13362. Available online at: <http://www.jneurosci.org/content/32/39/13352.abstract>
- Collette, F., and Salmon, E. (2014). Fonctionnement exécutif et réseaux cérébraux. *Neuropsychologie* 6, 256–266. doi: 10.1684/nrp.2014.0321
- Coppin, A. K., Shumway-Cook, A., Szczyński, J. S., Patel, K. V., Ble, A., Ferrucci, L., et al. (2006). Association of executive function and performance of dual-task physical tests among older adults: analyses from the InChianti study. *Age Ageing* 35, 619–624. doi: 10.1093/ageing/af1107
- Dartinet, V., and Martinaud, O. (2005). La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. *NPG Neurol. Psychiatr. Geriatr.* 5, 43–46. doi: 10.1016/s1627-4830(05)82606-6
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., and Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb. Cortex* 18, 1201–1209. doi: 10.1093/cercor/bhm155
- Deltout, J. J. (1993). *Echelle de Vocabulaire de Mill Hill J.C. Raven. Adaptation Française et Normes Européennes du Mill Hill et du Standard Progressive Matrice de Raven (PM38)*. Braine-le-Chateau: Editions l'application des techniques modernes.
- Diedrichsen, J. (2006). A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuroimage* 33, 127–138. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.056
- Diedrichsen, J., Balsters, J. H., Flavell, J., Cussans, E., and Ramnani, N. (2009). A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage* 46, 39–46. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.01.045
- Diedrichsen, J., and Zotow, E. (2015). Surface-based display of volume-averaged cerebellar imaging data. *PLoS One* 10:e0133402. doi: 10.1371/journal.pone.0133402
- Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., et al. (2009). Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. *Neurology* 72, 1906–1913. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a82634
- Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P. J., Vellas, B., and Michel, B. (2002). “The 5 words”: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Med.* 31, 1696–1699.
- Fedorenko, E. (2014). The role of domain-general cognitive control in language comprehension. *Front. Psychol.* 5:335. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00335
- Fjell, A. M., McEvoy, L., Holland, D., Dale, A. M., and Walhovd, K. B. (2014). What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog. Neurobiol.* 117, 20–40. doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.02.004
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Franzmeier, N., Göttler, J., Grimmer, T., Drzezga, A., Araque-Caballero, M. A., Simon-Vermet, L., et al. (2017a). Resting-state connectivity of the left frontal cortex to the default mode and dorsal attention network supports reserve in mild cognitive impairment. *Front. Aging Neurosci.* 9:264. doi: 10.3389/fnagi.2017.00264
- Franzmeier, N., Hartmann, J. C., Taylor, A. N. W., Araque Caballero, M. A., Simon-Vermet, L., Buerger, K., et al. (2017b). Left frontal hub connectivity during memory performance supports reserve in aging and mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* 59, 1381–1392. doi: 10.3233/JAD-170360
- Freret, T., Gaudreau, P., Schumann-Bard, P., Billard, J.-M., and Popa-Wagner, A. (2015). Mechanisms underlying the neuroprotective effect of brain reserve against late life depression. *J. Neural Transm.* 122, 55–61. doi: 10.1007/s00702-013-1154-2
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. P., Frith, C. D., and Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210. doi: 10.1002/hbm.460020402
- Geerligs, L., Saliassi, E., Maurits, N. M., Renken, R. J., and Lorist, M. M. (2014). Brain mechanisms underlying the effects of aging on different aspects of selective attention. *Neuroimage* 91, 52–62. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.029
- Gelfo, F., Mandolesi, L., Serra, L., Sorrentino, G., and Caltagirone, C. (2018). The neuroprotective effects of experience on cognitive functions: evidence from animal studies on the neurobiological bases of brain reserve. *Neuroscience* 370, 218–235. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.065
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., and Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14, 21–36. doi: 10.1006/nimg.2001.0786
- Gorbach, T., Pudas, S., Lundquist, A., Orädd, G., Josefsson, M., Salami, A., et al. (2017). Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline. *Neurobiol. Aging* 51, 167–176. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.002
- Gutchess, A. H., Welsh, R. C., Hedden, T., Bangert, A., Minear, M., Liu, L. L., et al. (2005). Aging and the neural correlates of successful picture encoding: frontal activations compensate for decreased medial-temporal activity. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 84–96. doi: 10.1162/0898929052880048
- Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C. F., Menon, V., et al. (2009). Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J. Neurosci.* 29, 8586–8594. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009
- Helder, E. J., Zuverza-Chavarría, V., and Whitman, R. D. (2016). Executive functioning and lateralized semantic priming in older adults. *Cogent Psychol.* 3:1182687. doi: 10.1080/23311908.2016.1182687
- Hickok, G. (2009). The functional neuroanatomy of language. *Phys. Life Rev.* 6, 121–143. doi: 10.1016/j.plrev.2009.06.001



- Howard, D., and Patterson, K. (1992). *The Pyramids and Palm Trees Test: A Test of Semantic Access from Words and Pictures*. Bury St. Edmunds, Suffolk: ThamesValley Test Company.
- Hoyau, E., Boudiaf, N., Cousin, H., Pichat, C., Fournet, N., Krainik, A., et al. (2017). Aging modulates the hemispheric specialization during word production. *Front. Aging Neurosci.* 9:125. doi: 10.3389/fnagi.2017.00125
- Huizinga, M., Dolan, C. V., and van der Molen, M. W. (2006). Age-related change in executive function: developmental trends and a latent variable analysis. *Neuropsychologia* 44, 2017–2036. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.010
- Japee, S., Holiday, K., Satyshur, M. D., Mukai, I., and Ungerleider, L. G. (2015). A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study. *Front. Syst. Neurosci.* 9:23. doi: 10.3389/fnsys.2015.00023
- Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K., Tepest, R., Maier, W., Heun, R., et al. (2006). Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol. Aging* 27, 1751–1756. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.010
- Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., and Poitrenaud, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du “Mini-Mental State” (MMS) version GRÉCO. *Rev. Neuropsychol.* 13, 209–236.
- Karmiloff-Smith, A. (2015). An alternative to domain-general or domain-specific frameworks for theorizing about human evolution and ontogenesis. *AIMS Neurosci.* 2, 91–104. doi: 10.3934/neuroscience.2015.2.91
- Karmiloff-Smith, A., Al-Janabi, T., D’Souza, H., Groet, J., Massand, E., Mok, K., et al. (2016). The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000Res.* 5:389. doi: 10.12688/f1000research.7506.1
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer’s disease. *Neurology* 43, 13–20. doi: 10.1212/WNL.43.1\_Part\_1.13
- Kavé, G., Samuel-Enoch, K., and Adiv, S. (2009). The association between age and the frequency of nouns selected for production. *Psychol. Aging* 24, 17–27. doi: 10.1037/a0014579
- Kelly, R. M., and Strick, P. L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J. Neurosci.* 23, 8432–8444. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003
- Kurth, F., Luders, E., and Gaser, C. (2015). “Voxel-based morphometry,” in *Brain Mapping*, ed. W. Toga (Waltham, MA: Academic Press), 345–349.
- Lemaître, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alperovitch, A., Tzourio, C., and Mazoyer, B. (2005). Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage* 26, 900–911. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.042
- Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., et al. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and grey matter volume? *Neurobiol. Aging* 33, 617.e1–617.e9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013
- Leong, R. L. F., Lo, J. C., Sim, S. K. Y., Zheng, H., Tandji, J., Zhou, J., et al. (2017). Longitudinal brain structure and cognitive changes over 8 years in an East Asian cohort. *Neuroimage* 147, 852–860. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.10.016
- Lovden, M., Schmiedek, F., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., Lindenberger, U., and Raz, N. (2013). Does variability in cognitive performance correlate with frontal brain volume? *Neuroimage* 64, 209–215. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.039
- Manard, M., Bahri, M. A., Salmon, E., and Collette, F. (2016). Relationship between grey matter integrity and executive abilities in aging. *Brain Res.* 1642, 562–580. doi: 10.1016/j.brainres.2016.04.045
- Marchand, W. R., Lee, J. N., Suchy, Y., Garn, C., Johnson, S., Wood, N., et al. (2011). Age-related changes of the functional architecture of the cortico-basal ganglia circuitry during motor task execution. *Neuroimage* 55, 194–203. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.030
- Metz-Lutz, M., Kremmin, H., Deloche, G., Hannequin, D., Ferrand, L., Perrier, D., et al. (1991). Standardisation d’un test de dénomination orale: contrôle des effets de l’âge, du sexe et du niveau de scolarité chez les sujets adultes normaux. *Neuropsychologie* 1, 73–95.
- Meyer, A. M., and Federmeier, K. D. (2010). Event-related potentials reveal the effects of aging on meaning selection and revision. *Psychophysiology* 47, 673–686. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.00983.x
- Morcom, A. M., and Johnson, W. (2015). Neural reorganization and compensation in aging. *J. Cogn. Neurosci.* 27, 1275–1285. doi: 10.1162/jocn\_a\_00783
- Nissim, N. R., O’Shea, A. M., Bryant, V., Porges, E. C., Cohen, R., and Woods, A. J. (2017). Frontal structural neural correlates of working memory performance in older adults. *Front. Aging Neurosci.* 8:328. doi: 10.3389/fnagi.2016.00328
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K., Lindenberger, U., and Bäckman, L. (2012). Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn. Sci.* 16, 292–305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005
- Nyberg, L., Salami, A., Andersson, M., Eriksson, J., Kalpouzos, G., Kauppi, K., et al. (2010). Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 107, 22682–22686. doi: 10.1073/pnas.1012651108
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., and Raichle, M. E. (1989). Positron emission tomographic studies of the processing of single words. *J. Cogn. Neurosci.* 1, 153–170. doi: 10.1162/jocn.1989.1.2.153
- Pudas, S., Persson, J., Josefsson, M., de Luna, X., Nilsson, L.-G., and Nyberg, L. (2013). Brain characteristics of individuals resisting age-related cognitive decline over two decades. *J. Neurosci.* 33, 8668–8677. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2900-12.2013
- Rajah, M. N., Ames, B., and D’Esposito, M. (2008). Prefrontal contributions to domain-general executive control processes during temporal context retrieval. *Neuropsychologia* 46, 1088–1103. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.023
- Rajah, M. N., Languay, R., and Valiquette, L. (2010). Age-related changes in prefrontal cortex activity are associated with behavioural deficits in both temporal and spatial context memory retrieval in older adults. *Cortex* 46, 535–549. doi: 10.1016/j.cortex.2009.07.006
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., et al. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb. Cortex* 15, 1676–1689. doi: 10.1093/cercor/bhi044
- Raz, N., and Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 30, 730–748. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.07.001
- Rossi, A. F., Pessoa, L., Desimone, R., and Ungerleider, L. G. (2009). The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Exp. Brain Res.* 192, 489–497. doi: 10.1007/s00221-008-1642-z
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., et al. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb. Cortex* 14, 721–730. doi: 10.1093/cercor/bhh032
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 16, 754–760. doi: 10.1017/S1355617710000706
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 7, 273–295. doi: 10.1037/0894-4105.7.3.273
- Seghier, M. L. (2012). The angular gyrus. *Neurosci.* 19, 43–61. doi: 10.1177/1073858412440596
- Seidler, R. D., Bernard, J. A., Burutolu, T. B., Fling, B. W., Gordon, M. T., Gwin, J. T., et al. (2010). Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 721–733. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.005
- Shafto, M. A., Stamatakis, E. A., Tam, P. P., and Tyler, L. K. (2010). Word retrieval failures in old age: the relationship between structure and function. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 1530–1540. doi: 10.1162/jocn.2009.21321
- Sokolov, A. A., Miall, R. C., and Ivry, R. B. (2017). The cerebellum: adaptive prediction for movement and cognition. *Trends Cogn. Sci.* 21, 313–332. doi: 10.1016/j.tics.2017.02.005
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8, 448–460. doi: 10.1017/s1355617702813248
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 47, 2015–2028. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004
- Stoodley, C. J. (2012). The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* 11, 352–365. doi: 10.1007/s12311-011-0260-7
- Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. New York, NY: Thieme Medical Publishers Inc.
- Tisserand, D. J., van Boxtel, M. P. J., Pruessner, J. C., Hofman, P., Evans, A. C., and Jolles, J. (2004). A voxel-based morphometric study to determine individual



- differences in grey matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb. Cortex* 14, 966–973. doi: 10.1093/cercor/bhh057
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail making test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 203–214. doi: 10.1016/s0887-6177(03)00039-8
- Troyer, A. K., Moscovitch, M., and Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology* 11, 138–146. doi: 10.1037/0894-4105.11.1.138
- Verhaegen, C., and Poncelet, M. (2013). Changes in naming and semantic abilities with aging from 50 to 90 years. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 19, 119–126. doi: 10.1017/S1355617712001178
- Weiner, M. W., Veitch, D. P., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Cairns, N. J., Green, R. C., et al. (2017). Recent publications from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: reviewing progress toward improved AD clinical trials. *Alzheimers Dement.* 13, e1–e85. doi: 10.1016/j.jalz.2016.11.007
- Weschler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale*. 4th Edn. San Antonio, TX: Pearson.
- Wierenga, C. E., Benjamin, M., Gopinath, K., Perlstein, W. M., Leonard, C. M., Roth, L. J. G., et al. (2008). Age-related changes in word retrieval: role of bilateral frontal and subcortical networks. *Neurobiol. Aging* 29, 436–451. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.024
- Wingfield, A., and Grossman, M. (2006). Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *J. Neurophysiol.* 96, 2830–2839. doi: 10.1152/jn.00628.2006
- Zelazo, P. D., Craik, F. I. M., and Booth, L. (2004). Executive function across the life span. *Acta Psychol.* 115, 167–183. doi: 10.1016/j.actpsy.2003.12.005
- Zigmond, A. S., and Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 67, 361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

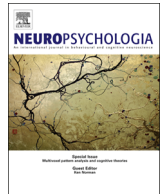
Copyright © 2018 Ramanoël, Hoyau, Kauffmann, Renard, Pichat, Boudiaf, Krainik, Jaillard and Baciú. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## **ANNEXE B**



Contents lists available at ScienceDirect

## Neuropsychologia

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neuropsychologia](http://www.elsevier.com/locate/neuropsychologia)

# Modulation of the inter-hemispheric processing of semantic information during normal aging. A divided visual field experiment

E. Hoyau<sup>a,b</sup>, E. Cousin<sup>a,b,c</sup>, A. Jaillard<sup>c</sup>, M. Baciú<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> University Grenoble Alpes, LPNC, F-38040 Grenoble, France

<sup>b</sup> CNRS, LPNC UMR 5105, F-38040 Grenoble, France

<sup>c</sup> UMS IRMaGe, IRM 3T, CHU Grenoble, University Grenoble Alpes, F-38043 Grenoble, France

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 18 July 2015

Received in revised form

12 November 2015

Accepted 22 December 2015

## Keywords:

Aging

Semantics

DVF

Hemispheric Specialization

Language

## ABSTRACT

We evaluated the effect of normal aging on the inter-hemispheric processing of semantic information by using the divided visual field (DVF) method, with words and pictures. Two main theoretical models have been considered, (a) the HAROLD model which posits that aging is associated with supplementary recruitment of the right hemisphere (RH) and decreased hemispheric specialization, and (b) the RH decline theory, which assumes that the RH becomes less efficient with aging, associated with increased LH specialization. Two groups of subjects were examined, a Young Group (YG) and an Old Group (OG), while participants performed a semantic categorization task (living vs. non-living) in words and pictures. The DVF was realized in two steps: (a) unilateral DVF presentation with stimuli presented separately in each visual field, left or right, allowing for their initial processing by only one hemisphere, right or left, respectively; (b) bilateral DVF presentation (BVF) with stimuli presented simultaneously in both visual fields, followed by their processing by both hemispheres. These two types of presentation permitted the evaluation of two main characteristics of the inter-hemispheric processing of information, the hemispheric specialization (HS) and the inter-hemispheric cooperation (IHC). Moreover, the BVF allowed determining the driver-hemisphere for processing information presented in BVF. Results obtained in OG indicated that: (a) semantic categorization was performed as accurately as YG, even if more slowly, (b) a non-semantic RH decline was observed, and (c) the LH controls the semantic processing during the BVF, suggesting an increased role of the LH in aging. However, despite the stronger involvement of the LH in OG, the RH is not completely devoid of semantic abilities. As discussed in the paper, neither the HAROLD nor the RH decline does fully explain this pattern of results. We rather suggest that the effect of aging on the hemispheric specialization and inter-hemispheric cooperation during semantic processing is explained not by only one model, but by an interaction between several complementary mechanisms and models.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

Increased evidence suggests that cognitive capacities decline with age and these changes depend on the individual characteristics, cerebral areas, and cognitive domains. Generally speaking, aging consistently impairs executive functions (Turner and Spreng, 2012), attention (Andres et al., 2006; Geerligs et al., 2014), speed of information processing (Lecouvey, et al., 2015), long-term (Piolino et al., 2010) and working memory (Charlton et al., 2013); (Lecouvey et al., 2015) as well as learning (Kennedy et al., 2009). In contrast, language abilities seem to remain stable longer or may

even improve with age in terms of vocabulary, semantics and discourse (Kave et al., 2009); (Salthouse, 2009); (Shafto et al., 2007). Although a number of studies suggest that language processing remains intact in older adults (Meyer and Federmeier, 2010); (Manenti et al., 2013), other studies have found that elderly are slower to access meaning and conceptual representations (Huang et al., 2012); (Baciú et al., 2015 *in press*). It is noteworthy that the aging effect on language is not represented by a loss of conceptual and lexico-semantic representations (accuracy is generally normal in elderly) as in pathological aging, but mainly by a slowdown (reflected by increased latencies, response time, RT) to access language representations and concepts, either directly or indirectly by a decline of executive functions. The maintenance of the correct accuracy level in aged participants in the context of age-related functional and structural changes mainly of frontal lobes, may be attributable to additional recruitment of

\* Corresponding author at: Monica Baciú, LPNC, UMR CNRS 5105, BSHM, Université Pierre Mendès-France, BP 47 38040 Grenoble Cedex 09, France. Fax: +33 476 82 78 34.

E-mail address: [mbaciú@upmf-grenoble.fr](mailto:mbaciú@upmf-grenoble.fr) (M. Baciú).

compensatory strategies and mechanisms (Meyer and Federmeier, 2010), (Wingfield and Grossman, 2006); (Manenti et al., 2013) reflected by changes in the processing of information at the inter-hemispheric level (Cabeza et al., 2002); (Cherry, et al., 2010). In this behavioral study, we evaluated the effect of aging on the inter-hemispheric processing of semantic information, as well as the mechanisms explaining this effect. Two theoretical models have been considered, the HAROLD model (Hemispheric Asymmetry Reduction in Older adults) (Cabeza, 2002) and the Right Hemisphere (RH) decline theory (Brown and Jaffe, 1975). Experimentally, we used the divided visual field (DVF) procedure (Bourne, 2006), with words and pictures as stimuli. The DVF consists of presenting stimuli very briefly ( $< 180$  ms) (Viviani and Swenson, 1982) in the left visual field (LVF) or in the right visual field (RVF) in respect to a central fixation cross. This technique is based on the anatomic-functional properties of visual pathways which are crossed, meaning that a stimulus presented in one visual field (LVF or RVF) will be processed first by the opposite hemisphere (RH or Left Hemisphere, LH, respectively). The procedure is based on the assumption that a stimulus is processed faster and more efficiently by the specialized hemisphere. Moreover, the DVF procedure allows for a bilateral presentation of stimuli, each visual field (VF) being presented with the same item (Bourne, 2006). To determine which of the above mentioned models fits the best with our data, we used three measures of inter-hemispheric processing: (a) the *hemispheric specialization* which results from the comparison of performances for the LH and for the RH ( $HS_{LH/RH}$ ), (b) the *inter-hemispheric cooperation* (IHC) and (c) the *hemispheric specialization* resulting from the comparison of performances for the bilateral visual field (BVF, B) presentation and for the unilateral (U) presentation ( $HS_{B/U}$ , Hemispheric Specialization<sub>Bilateral/Unilateral</sub>). In sum, the unilateral DVF presentation (RVF, LVF) was used to evaluate the  $HS_{LH/RH}$ ; the bilateral presentation (BVF) was used to evaluate the IHC and the  $HS_{B/U}$ .

The notion of  $HS_{LH/RH}$  suggests that the processing of a specific cognitive process depends on one hemisphere. For language, the LH is predominant in 90% of right-handed individuals (Herve et al., 2013). By using the DVF procedure, the LH advantage is reflected by shorter response latencies and higher accuracy level when items are presented to the RVF, compared to the LVF. We know that the LH specialization for language processing changes with age (Dolcos et al., 2002) but the direction of change (*i.e.*, stronger/weaker left-hemispheric specialization) and the underlying mechanisms (*e.g.*, maturational processes, accumulated knowledge, dedifferentiation, or compensation) are still under debate. Whereas some authors observed decreased LH specialization with age (Szafarski et al., 2006); (Cabeza, 2002), others suggested stronger LH specialization for language processing in aged compared to younger adults (Kave et al., 2014); (Westerhausen et al., 2015); (Hirnstein et al., 2013); (Taki et al., 2009). A decreased HS degree is often explained by the HAROLD model, which posits that the preserved cognitive functioning in older individuals is explained by supplementary recruitment of the contralateral hemisphere (RH) and bilateral involvement of hemispheres with age (Cabeza, 2002); (Cotelli et al., 2012). Indeed, the HAROLD model assumes a compensatory role of the RH, as suggested by studies showing that the bilateral patterns of activation observed in aged participants is usually correlated with successful performance (Reuter-Lorenz, et al., 2000) and is more frequently observed in high than in low performers (Cabeza et al., 2002). However, the supplementary recruitment of the RH can be also explained by the cognitive dedifferentiation with aging (de Frias et al., 2007); (Dennis and Cabeza, 2011) resulting from a reduced distinctiveness of mental representations and/or from the increased neural noise (Li, 2002); (Li and Lindenberger, 1999). The dedifferentiation phenomenon is generally based on structural and functional

modifications of the aged brain (Madden et al., 2009); (Davis et al., 2012), altering the effective communication between regions. The consequence of it might be the decrease of the HS and the decline in performance. In contrast, stronger HS with aging, could be explained by the RH decline theory (Brown and Jaffe, 1975) claiming that functions depending on the RH (*i.e.*, visuo-spatial abilities, (Thiebaut de Schotten et al., 2011)) decline faster than functions depending on the LH (*i.e.*, language functions; (Tzourio-Mazoyer et al., 2004)). Even if language processing is mainly LH-lateralized, the RH is not completely useless for language (van Ettinger-Veenstra et al., 2010); (Kahlaoui and Joannette, 2008). Evidence for the RH participation during semantic processing was reported by weaker inter-hemispheric asymmetry observed during semantic compared to phonological tasks (Baciu et al., 2001); (Bahn et al., 1997) and by lexico-semantic impairment consecutive to right-brain damages (Krishnan et al., 2015); (Gainotti et al., 1981); (Joannette et al., 1988). Nevertheless, the specificity of the RH contribution to semantic processing is a matter of debate (Vigneau et al., 2011); (Coslett and Saffran, 1998). Some authors consider that the RH involvement during semantic tasks reflects mainly attentional and working memory processes (*i.e.*, non-semantic role) (Vigneau et al., 2011); (Just et al., 1996); (Drager et al., 2004). Some others (Gainotti, 2013); (Bright et al., 2004); (Thierry and Price, 2006) suggested that semantic representations depend on the left or on the right hemisphere, according to the type of material, verbal or nonverbal. Indeed, verbal (words) semantic representations are mostly LH-lateralized while nonverbal (pictures) are mostly RH-lateralized (Gainotti, 2013); (Krishnan et al., 2015); (Butler et al., 2009). In this framework, one goal of our current study was to provide further evidence of the semantic or non-semantic role of the RH during categorization. According to the RH decline theory of aging, a stronger decline of the RH (*i.e.*, increased response latencies in LVF) than of the LH should be observed in aged compared to younger participants. If the RH decline is explained by the semantic (language) component of processing, we expect increased LH specialization in aged participants to compensate for the RH decline, in association with poorer RH accuracy performance in aged than in younger participants. Furthermore, we expect that the RH decline for pictures is greater than for words, as picture categorization is more RH lateralized. On the contrary, the absence of age-related effect on the RH accuracy (and on the degree of HS in general) can be rather explained by a non-semantic (attention, etc.) component of semantic processing. Finally, as word processing is more demanding than picture processing (Kiefer, 2001); (Carr et al., 1982), we expect greater RH decline for words than for pictures.

The second measure to evaluate the effect of aging on the inter-hemispheric processing of semantic information was the IHC. Although this notion is strongly related to the HS, it mostly refers to the cooperation between hemispheres. The degree of IHC could be also determined by means of the DVF procedure. In this case, identical stimuli are presented simultaneously and bilaterally in both visual fields (bilateral visual field, BVF procedure). It has been reported that a semantic task is processed more accurately and faster in BVF than in unilateral RVF-LH (stimuli presented first to the predominant hemisphere for language) presentation (Mohr et al., 1994); (Mohr et al., 1994); (Perrone-Bertolotti et al., 2013) and this effect is reflected by a gain in performance. This gain in performance usually called Bilateral Gain (BG), suggests that processing is more efficient if both hemispheres receive simultaneously the information. The BG is explained by the co-activation postulated by the Hebb's theory of cortical processing (Mohr et al., 1994); (Mohr et al., 1994). The co-activation posits that learned/familiar items (high amount of semantic processing) are cortically represented as large interconnected neuronal populations constituting functional units distributed across hemispheres

(Pulvermuller and Mohr, 1996); (Pulvermuller, 1996). If the same item is presented simultaneously in each visual field (*i.e.*, BVF), the activation of its cortical representation is twice stronger according to the neuronal summation mechanism, with increased performances. As the BG is not observed in split-brain patients, this suggests that the activation of functional units across hemispheres needs the inter-hemispheric anatomical connections (Mohr et al., 1994). Results reported in terms of aging effect on the IHC and BG are not always in agreement, as some authors observed stronger BG in older than in younger participants (Reuter-Lorenz et al., 1999), whereas others observed that the better performances in aged participants are associated with decrease in the BG (Cherry et al., 2010); (Colcombe et al., 2005). According to the HAROLD model, we expect obtaining greater BG in older than in younger participants. Indeed, the HAROLD model suggests that the RH is compensatory in aging individuals, leading to a greater advantage when both hemispheres are simultaneously stimulated. According to the RH decline theory, the RH involvement might be detrimental for maintaining performances at a correct level, leading to lower performances when both hemispheres are simultaneously stimulated (BVF). If the RH decline is explained by the semantic component of processing, a decreased BG in older participants associated with a preference or predominance of the LH during BVF, is expected. On the contrary, if the RH decline is explained by the non-semantic component of processing, a lack of age-related effect on the BG and no specific preferred or predominant hemisphere during BVF is expected.

Indeed, the third measure used in this study consisted of comparing the effect of the type of material on BVF (bilateral, B) performances to the same effect on unilateral (Unilateral, U) VF (RVF, LVF), indicated as  $HS_{B/U}$ . This measure is complementary to the  $HS_{LH/RH}$  as provides a more dynamic view of the HS. The  $HS_{B/U}$  indicates the hemisphere which controls (or predominates) the processing of information if stimuli are presented bilaterally (van der Knaap and van der Ham, 2011). Compared to the notion of IHC/BG which refers to the dynamic interaction between hemispheres, the  $HS_{B/U}$  indicates the hemisphere which drives the BVF processing (Hasbrooke and Chiarello, 1998). In other words, the  $HS_{B/U}$  notion can be seen as a more detailed description of the  $HS_{LH/RH}$  (Levy et al., 1972).  $HS_{B/U}$  is evaluated by comparing the effect of the type of material on performances when BVF is compared to RVF and when BVF is compared to LVF. Similar effects resulting from these comparisons suggest LH predominance (BVF vs. RVF) or RH predominance (BVF vs. LVF). Similarly to the  $HS_{LH/RH}$ , we expect that the LH predominance during BVF in younger participants decreases with aging, according to the HAROLD model. We suggest that the 'bilateral pattern' generally observed in aging in agreement with the HAROLD model, is associated with the implication of both hemispheres for the bilaterally presented items. On the contrary, according to the RH decline theory, a preserved semantic processing would be related to a decrease of RH and increase of LH participation. If aging effect on semantic processing is related to a semantic RH decline, we assumed that the LH is predominant during bilateral presentation. The non-semantic RH decline would not support a specific pattern for the  $HS_{B/U}$ , but only increase of RH-latencies in older adults.

We additionally controlled for other processes involved in our task. Specifically, a control condition consisting of a color categorization (*i.e.*, participants had to decide whether a geometrical figure was blue or red) was included to control for low-level perceptual and motor processing, as well as for decision-making and other basic attentional processes. As the color categorization requires automatic processes without any HS (Franklin et al., 2008), we assumed that using this task in DVF, we control for possible aging affects for perceptual, motor, attentional and decision making processes. Our hypothesis was that for this control condition

we do not observe significant inter-hemispheric asymmetry and no aging effect.

To summarize, the objective of this behavioral study was to evaluate the effect of normal aging on the inter-hemispheric processing (*i.e.*,  $HS_{LH/RH}$ , IHC, and  $HS_{B/U}$ ) of semantic information during a categorization task of words and pictures. Two theoretical models were considered, the HAROLD model and the RH decline. According to the HAROLD model and in terms of both  $HS_{LH/RH}$  and  $HS_{B/U}$ , older participants should preserve semantic abilities by recruiting both hemispheres, effect reflected by a weaker hemispheric asymmetry in older compared to younger participants. In terms of IHC and according to the HAROLD model, greater BG should be obtained for aged than for younger participants. The RH decline theory can additionally evaluate the effect of aging on task categorization considering two dimensions, semantic and non-semantic. According to the semantic RH decline model, we hypothesize stronger LH involvement in older in terms of  $HS_{LH/RH}$ , preserved LH-dominance in terms of  $HS_{B/U}$ , and decreased of the BG. According to the non-semantic RH decline model, no aging effect is expected, neither for the HS ( $HS_{LH/RH}$  and  $HS_{B/U}$ ) nor for the IHC, but we expect greater RH disengagement for words compared to pictures.

## 2. Material and methods

### 2.1. Participants

Twenty-seven participants were included in two groups according to age, a Young Group (YG;  $N=14$ ; 5 females,  $Min=31y$   $Max=64y$ ,  $M=45.57y$ ,  $SD=\pm 11.04$ ) and an Old Group (OG;  $N=13$ ; 3 females,  $Min=67y$   $Max=85y$ ,  $M=73.61$ ,  $SD=\pm 5.78$ ). All were right handed according to the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971), had no neurological disorders and showed normal or corrected to normal vision. Other inclusion criteria were the lack of cognitive impairment (*Mini Mental State Examination*, MMSE) and of psychiatric symptoms such as anxiety and depression (*Hospital Anxiety and Depression scale*, HAD). Moreover, we checked for the absence of objective episodic memory deficit ('5 words' of Dubois test). Participants were all native French speakers and highly educated according to the Pointraud questionnaire (Kalafat et al., 2003). The demographic data is summarized in Table 1. Subjects provided informed consent to participate to the study. This research was part of a larger project (Ethics Committee approval SEMVIE: RCB: 2014-A00569-38).

**Table 1**

Synthesizes demographic information of participants in terms of Age, Gender, Handedness (Edinburgh inventory), as well as cognitive (MMSE), psychiatric (anxiety/depression HAD) and episodic memory (5 words of Dubois, 5wD) scores. Statistical values for comparisons between groups (Young Group, YG; Old Group, OG) are also mentioned (mean; standard deviation, SD). Abbreviations: M= male; F=female; MMSE=Mini-Mental State Evaluation; HAD= Hospital Anxiety and Depression scale.

Group features	Young group		Old group	
<b>Gender ratio (M/F)</b>	9/5		10/3	
	Mean	SD	Mean	SD
<b>Age</b>	45.57	11.01	73.61	5.78
<b>Handedness</b>	0.89	0.11	0.90	0.12
<b>MMSE</b>	28.92	1.84	29.30	0.85
<b>Anxiety/depression</b>	5.61/2.38	2.29/1.55	6.51/4.15	2.07/2.79
<b>5 words of 'Dubois'</b>	9.92	0.27	9.92	0.27
<b>Education level</b>	4	0	3.67	0.94



## 2.2. Procedure, stimuli and tasks

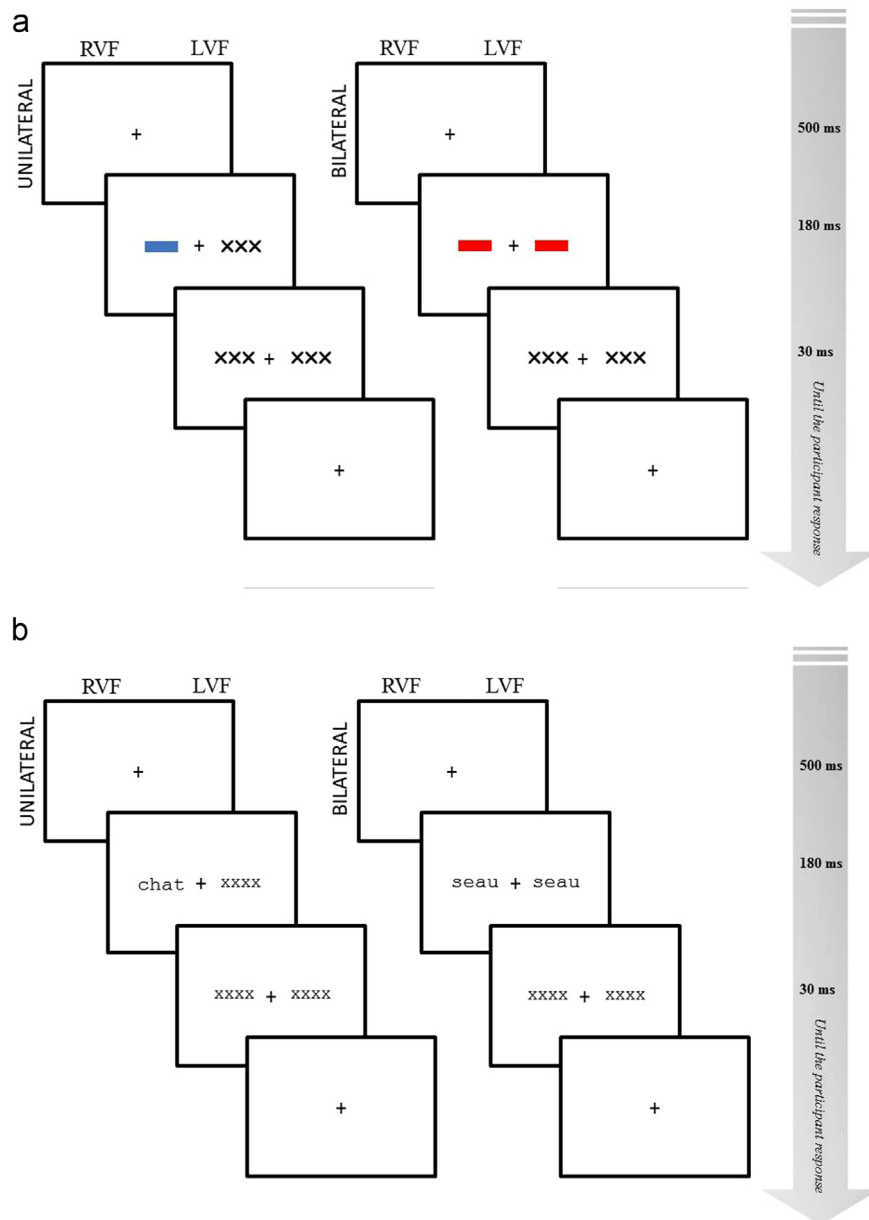
### 2.2.1. Control task (color categorization)

To control for the sensorimotor processing speed (Salthouse, 1996) and for other non-semantic processes (e.g. decision making, perceptual analysis, basic attention), participants were required to perform a color categorization task. A DVF presentation (Bourne, 2006) has been used to explore the hemispheric specialization (HS) and inter-hemispheric cooperation (IHC) during the task execution. Specifically, participants judged if geometrical forms (full squares, 'Webdings' font size 24) presented either in the right visual field (RVF, items processed first by the LH), left visual field (LVF, items processed first by the RH) or in both visual fields (bilateral presentation, BVF, simultaneous RVF and LVF presentation of identical/redundant items; the items are processed concomitantly

by the LH and RH), were blue (manual response keyboard 1) or red (manual response keyboard 2). 23 red and 23 blue squares were shown. A trial began with a fixation cross (500 ms) followed by the stimulus (180 ms), a mask (30 ms) and a fixation cross. In unilateral condition (RVF, LVF), distractors (crosses written in 'Webdings' font) were presented in the VF contralateral to the item presentation (Marks and Hellige, 1999); (Friedman et al., 1982). A schematic illustration of the control categorization task is shown in Fig. 1a.

### 2.2.2. Semantic categorization tasks (word and picture)

The semantic categorization tasks were performed in DVF presentation, through two behavioral sessions, one with words and another one with pictures. All participants started by performing the word semantic categorization. An experimental



**Fig. 1.** a. Schematic illustration of the experimental design for Control condition. The trial is composed of: fixation cross for 500ms at the centre of the screen; stimulus (color rectangle) presented in RVF-LH, LVF-RH (during unilateral presentation, distractors are presented in the contralateral VF) or simultaneously in both visual fields (BVF); two masks for 30 ms; fixation cross. Responses were provided manually, 1 for blue; 2 for red. b. Schematic illustration of the experimental design for Task (semantic categorization) condition. The trial is composed of: fixation cross for 500 ms at the centre of the screen; stimulus (word or picture) presentation in RVF-LH, LVF-RH (during the unilateral presentation, distractors are presented in the contralateral VF) or simultaneously in both visual fields (BVF); two masks for 30 ms; fixation cross. Responses were provided manually, 1 for living; 2 for non-living. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

session included three conditions: unilateral RVF, unilateral LVF and bilateral BVF. Participants were instructed to decide whether a visually presented stimulus was a 'living' or a 'non-living' entity. 46 stimuli were selected from the DO-80 database (Metz-Lutz et al., 1991) including 23 'living' (animal, trees and fruits) and 23 'non-living' (manufactured objects) items. Each 'living' was matched with a 'non-living' item in terms of frequency of occurrence (Voyer, 2003), number of letters (Hunter and Brysbaert, 2008), number of syllables, and uniqueness of phonological point (Luce, 1986); (Marslen-Wilson and Welsh, 1978). The Lexique3 database (<http://lexique.org/>) to select the items according to variables, has been used. Words were composed of 4–9 letters ( $M=6$ ;  $SD=1.42$ ) written in black 'Courier New' font size 24 presented on a white screen. For each session (word or picture), 92 trials–46 in unilateral presentation (half RVF and half LVF) and 46 in BVF presentation–have been included. During the unilateral presentation, stimuli were presented equally in the RVF and LVF (*i.e.*, half of the participants saw 'ZEBRE' (zebra) in the RVF and 'AVION' (plane) in the LVF, and half saw 'ZEBRE' in the LVF and 'AVION' in the RVF). Each trial begun with a 500 ms fixation cross on the center of the screen, followed by the stimulus presented for 180 ms to make sure that it is processed first by the opposite hemisphere, only. A mask was presented immediately after the stimulus, to avoid the retinal persistence. A schematic representation of a semantic trial is illustrated in Fig. 1b. Similar to the control task, distractors were presented in the contralateral VF of the item presentation, during the unilateral visual conditions. Participants were required to maintain their gaze at the center of the screen during the entire experiment and provide responses by pressing two numerical keys, '1' for living and '2' for non-living items. Each participant was tested individually in a darkened quiet room. Participants were seated in front of a computer monitor (screen resolution 1024 by 768 pixels) located 110 cm from them. The experimental protocol was implemented using E-Prime software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). The inner and the outer edges of the lateralized stimuli subtended a visual angle of 2° and 6° off center, respectively. Before testing, participants underwent a short training session composed of items not presented during the trials.

### 2.3. Data processing

Manual responses were recorded and the task performance was evaluated in terms of Accuracy (%CR) and response speed or latency (mean Response Time, RT ms). We retained for analysis only the correct responses. Three participants were excluded from the analysis due to a global performance (%CR) lower than 50%. Data was processed using ANOVA analyses (F1 per participant and F2 per item) to evaluate the effect of aging on the degree of HS and IHC, for the two categorization conditions, color and semantic (word and picture) tasks. We ensured that the main assumptions and hypothesis statements were met. The significance threshold was  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed with SPSS (IBM

Corp. Released 2011; IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

## 3. Results

### 3.1. Control task (color categorization)

A two-way 2 (BVF, RVF-, LVF) x 2 (YG, OG) ANOVA was conducted on %CR and RTs. The between-subject variable was Age group (YG, OG) and the within-subject variable was the Visual field (BVF, RVF, LVF). No significant difference was observed between the unilateral VF presentations neither for %CR ( $F_{(2,44)}=1.36$ ,  $p=0.267$ ) nor for RTs ( $F_{(2,44)}=1.03$ ,  $p=0.365$ ). Moreover, no significant difference was observed between the YG and OG ( $F_{(1,22)}=0.68$ ,  $p=0.417$ ) for %CR but the difference was significant in terms of RTs ( $F_{(1,22)}=10.248$ ,  $p=0.004$ ,  $\eta^2_{\text{partial}}=0.318$ ); the YG (mean=311.74,  $SD=34.58$ ) were faster than OG (mean=481.65,  $SD=40.92$ ). No BG was observed for the YG and OG, neither for RTs ( $F_{(1,22)}=1.04$ ,  $p=0.017$  for YG;  $F_{(1,22)}=0.22$ ,  $p=0.730$  for OG) nor for %CR ( $F_{(1,22)}=0.85$ ,  $p=0.598$  for YG;  $F_{(1,22)}=2.81$ ,  $p=0.204$  for OG).

### 3.2. Statistical analyses: Semantic categorization task (word and picture)

A three-way 3 (BVF, RVF-LH, LVF-RH) x 2 (words, pictures) x 2 (YG, OG) ANOVA on the %CR and on the RTs, with *Visual Field* (BVF, RVF-LH, LVF-RH) and *Type of Material* (words, pictures) as within-subject factors, and the *Age Group* (YG, OG) as between-subject factor, were performed to evaluate the aging effect on the degree of HS and IHC during the two semantic categorization tasks. Results for ANOVAs on %CR (3.2.1) and on RTs (3.2.2) were divided into three parts, the first part (A) for the Hemispheric Specialization based on RVF/LVF comparison ( $HS_{LH/RH}$ ), the second part (B) for the Inter-Hemispheric Cooperation (IHC), and the third part (C) for the Hemispheric Specialization based on Bilateral/Unilateral comparison ( $HS_{B/U}$ ). We reminded that the  $HS_{LH/RH}$  analysis was performed to show if there was an aging effect on the hemisphere that dominates the semantic processing; the IHC analysis was performed to show if there was an aging effect on the Bilateral Gain (BG); and the  $HS_{B/U}$  analysis was performed to show if there was an aging effect on the hemisphere that dominates the bilateral processing during the semantic categorization of words and pictures. Behavioral results are presented in Table 2.

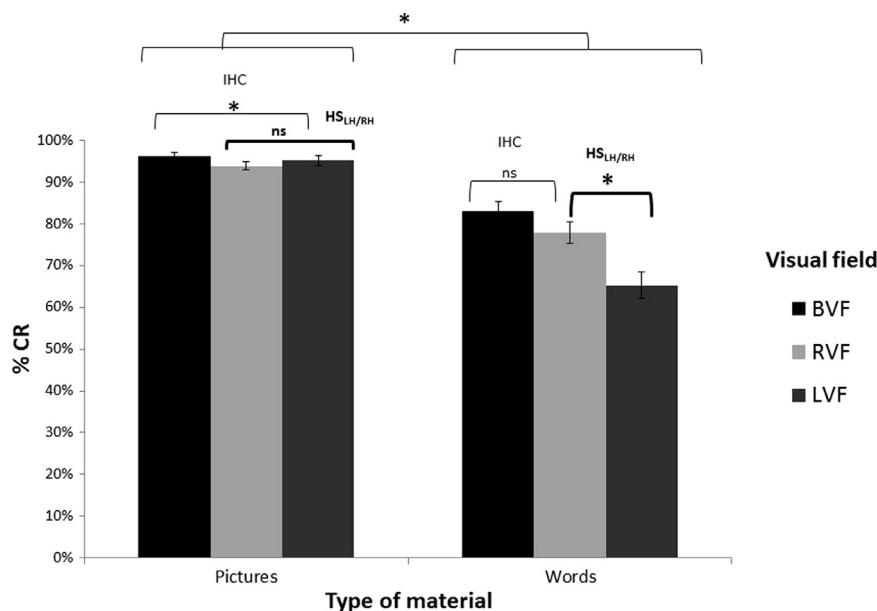
#### 3.2.1. ANOVA on %CR (Accuracy)

A main effect of the *Type of material* was observed ( $F_{(1,22)}=131.26$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}}=0.856$ ;  $F_{2(1,45)}=255.39$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}}=0.850$ ), participants being more accurate for picture (mean=0.945,  $SD=0.010$ ) than for word (mean=0.715,  $SD=0.017$ ) categorization. The main effect of the *Age Group* was not significant ( $F_{(1,22)}=2.214$   $p=0.102$ ;  $F_{2(1,45)}=1.929$   $p=0.172$ ).

**Table 2**

Shows behavioral performances in YG and OG for picture and word categorization in terms of accuracy (%CR) and response times (RTs). Abbreviations: BVF= bilateral visual field; RVF= right visual field; LVF= left visual field; %CR= percentage of correct response; RTs= response times; SD= standard deviation.

Behavioral performances		Pictures YG mean (SD)	OG mean (SD)	Words YG mean (SD)	OG mean (SD)
BVF	%CR	96.3 (± 1.1)	96.1 (± 1.3)	86.0 (± 3.0)	80.2 (± 3.6)
	RTs	416.17 (± 33.84)	617.90 (± 40.05)	808.33 (± 86.01)	1211.48 (± 101.76)
RVF	%CR	93.8 (± 1.3)	93.9 (± 1.5)	79.0 (± 3.2)	76.8 (± 3.8)
	RTs	485.62 (± 42.51)	671.01 (± 50.30)	1053.05 (± 115.19)	1211.34 (± 136.29)
LVF	%CR	97.2 (± 1.6)	93.0 (± 1.9)	69.9 (± 4.1)	60.5 (± 4.9)
	RTs	468.34 (± 43.77)	640.45 (± 51.79)	1065.83 (± 128.87)	1705.93 (± 152.48)



**Fig. 2.** Graphic illustration of the interaction effect between the Type of Material (word, picture) and the Visual Field of presentation (BVF, RVF and LVF) in terms of accuracy (%CR). Results show better accuracy level for pictures than for words. For pictures, results show no hemispheric specialization based on RVF/LVF comparisons (RVF = LVF) but significant bilateral gain, BG (BVF > RVF/LVF). For words, results show left-hemispheric specialization (RVF > LVF) but no bilateral gain, BG (BVF = RVF). In bold are presented the hemispheric specialization results based on RVF/LVF comparison, in plain are presented interhemispheric cooperation results. Abbreviations: BVF = bilateral visual field; RVF = right visual field; LVF = left visual field; ns = non-significant; \* = significant at  $p < 0.05$ ; %CR = percentage of correct responses.

The main effects of the *Type of Material* and of *VF* are illustrated in Fig. 2. The main effect of *VF* ( $F_{(2, 44)} = 12.88$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.369$ ;  $F_{(2, 45)} = 19.48$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.302$ ) and the interaction between the *VF* and the *Type of material* ( $F_{(1,44)} = 11.52$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.344$ ;  $F_{(2,90)} = 19.07$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.298$ ) were significant. Implications for HS and IHC are presented below.

**A. Hemispheric specialization (RH vs. LH).** Stimuli presented in the RVF were processed more accurately (mean = 0.859, SD = 0.014) than stimuli presented in the LVF (mean = 0.801, SD = 0.017) ( $F_{(1,22)} = 5.38$ ,  $p < 0.05$ ), suggesting left-hemispheric specialization regardless of the *Age Group* and the *Type of Material*. When considering the *Type of Material*, no significant difference between the RVF and the LVF was observed for picture ( $F_{(1,22)} = 2.80$ ,  $p = 0.108$ ) but the difference was significant for word ( $F_{(1,22)} = 7.74$ ,  $p < 0.05$ ) categorization, with better performances for items presented in the RVF than in the LVF. These results suggest that contrary to pictures, the semantic processing of words is left hemisphere lateralized. Results are illustrated in Fig. 2.

**B. Inter-hemispheric Cooperation.** Our results show higher accuracy for the BVF (mean = 0.896, SD = 0.014) than for RVF (mean = 0.859, SD = 0.014), ( $F_{(1,22)} = 6.26$ ,  $p < 0.05$ ) and for LVF (mean = 0.801, SD = 0.017) ( $F_{(1,22)} = 32.37$ ,  $p < 0.05$ ). This is a classical IHC pattern observed for the semantic processing by other studies (Perrone-Bertolotti et al., 2013). The accuracy level for the BVF presentation was higher during picture (mean = 0.932, SD = 0.009) than during word categorization (mean = 0.831, SD = 0.023), ( $F_{(1,22)} = 31.04$ ,  $p < 0.05$ ). Given that there was no inter-hemispheric asymmetry for picture categorization regardless of the *Age Group*, we compared the accuracy level for BVF with the accuracy level for the mean of RVF and LVF (i.e., [%CR RVF + %CR LVF] / 2) for picture categorization. The difference between the accuracy level for BVF and the accuracy level for the mean of RVF and LVF, was significant ( $F_{(1,22)} = 4.59$ ,  $p < 0.05$ ) for picture categorization, suggesting significant BG (bilateral gain), compared to unilateral presentations. For word categorization, we compared the accuracy level for the

BVF with the the accuracy level for the RVF, given that an inter-hemispheric asymmetry was observed during word categorization. This difference was not significant ( $p = 0.059$ ), suggesting that words were more accurately proceed when they were presented to the RVF than when they were presented to both hemispheres (BVF). Results are illustrated in Fig. 2.

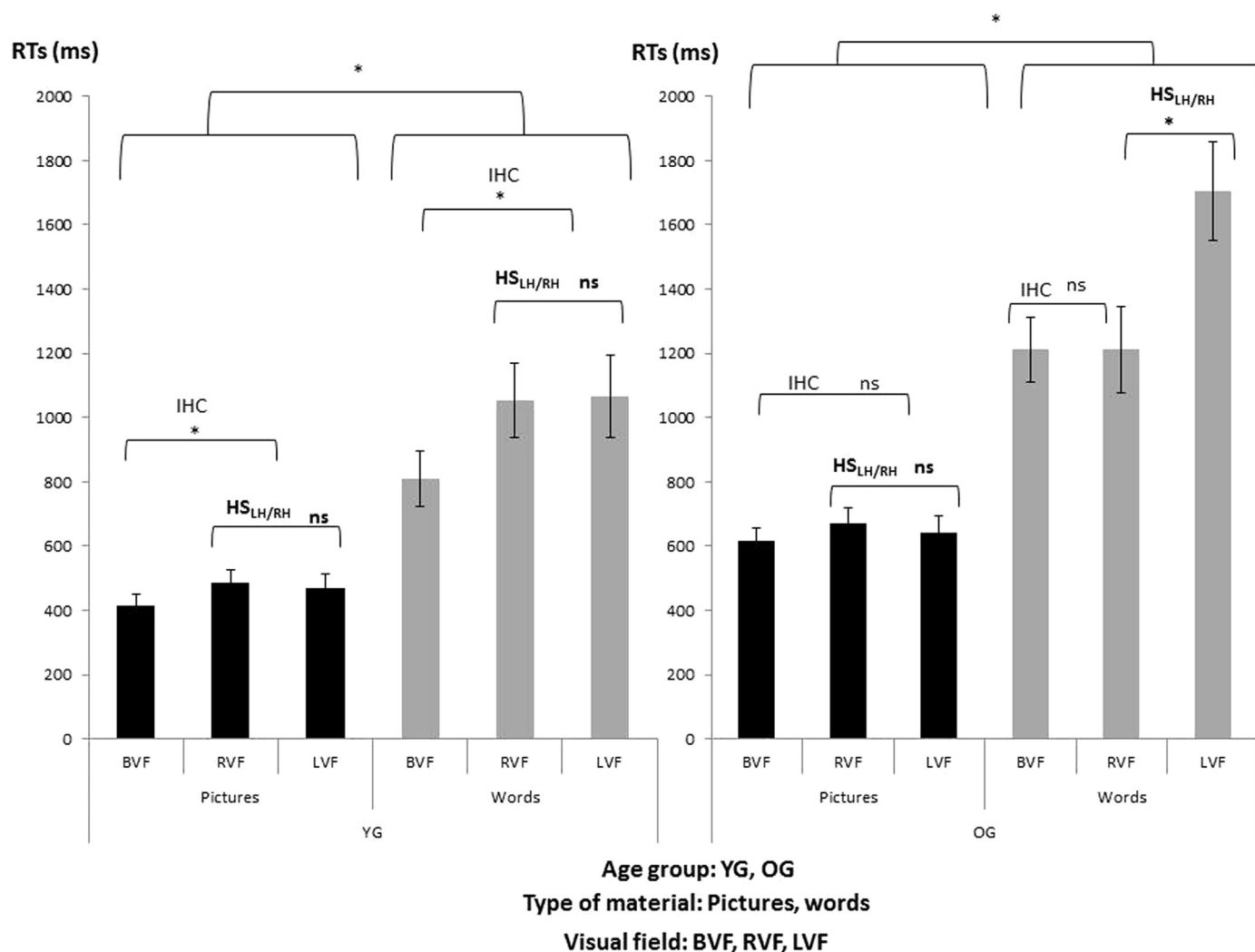
**C. Hemispheric specialization (Bilateral vs. Unilateral).** The effect of the *Type of Material* (i.e., higher accuracy level for pictures than for words) was significantly smaller for the BVF compared to RVF presentation ( $F_{(1,22)} = 6.259$ ,  $p = 0.02$ ). This effect was also smaller for the BVF compared to LVF presentation ( $F_{(1,22)} = 32.374$ ,  $p < 0.05$ ). These results suggested that neither the LVF nor the RVF controls the BVF processing in terms of accuracy, regardless of the *Age Group*. We did not perform separate analyses for YG and for OG, given that none effect of the *Age Group* was observed on the accuracy performance.

### 3.2.2. ANOVA on RTs (latencies)

The main effect of the *Type of material* was significant ( $F_{(1,22)} = 105.61$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.828$ ;  $F_{(2,128)} = 110.35$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.798$ ), participants being faster for categorizing pictures (mean = 566.35, SD = 32.081) than words (mean = 970.137, SD = 56.79). The main effect of *Age group* was significant ( $F_{(1,22)} = 11.92$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.351$ ;  $F_{(2,128)} = 12.28$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.305$ ), the YG being faster (mean = 768.208, SD = 59.49) than OG (mean = 1259.037, SD = 77.36). The main effects are illustrated in Fig. 3.

The main effect of the *VF* was significant ( $F_{(1,244)} = 9.49$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.301$ ;  $F_{(1,56)} = 7.82$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.287$ ). The interaction between the *Age-group* and the *VF* showed significant trend ( $F_{(1,22)} = 3.05$ ,  $p = 0.057$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.122$ ,  $F_{(2,56)} = 5.45$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.163$ ). The interaction between the *VF* and the *Type of material* ( $F_{(2,44)} = 7.46$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.253$ ;  $F_{(2,56)} = 7.86$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.219$ ) and between the *Age-group* (YG, OG), *VF* (RVF, LVF) and the *Type of material* (word, picture) ( $F_{(2,44)} = 3.52$ ,  $p < 0.05$ ,  $\eta^2_{\text{partial}} = 0.138$ ), were significant. Implications in terms of HS and IHC are presented below.





**Fig. 3.** Shows results (response latencies, RTs) evaluating the degree of hemispheric specialization (based on RVF/LVF comparison) and interhemispheric cooperation (Bilateral Gain) by considering the Visual Field of presentation (BVF, RVF and LVF), the Type of Material (picture, word), and the Age Group (YG, OG). The left side of the graph illustrates results obtained in YG; the right side illustrates results obtained in OG. In terms of hemispheric specialization based on RVF/LVF comparisons (bold), results show no inter-hemispheric asymmetry in YG, neither for pictures nor for words (RVF=LVF). OG revealed lack of hemispheric specialization for pictures and left-hemispheric dominance for words (RVF < LVF). In terms of interhemispheric cooperation (plain), our results show gain in performance (pictures and words) during the BVF in YG but not in OG. Moreover, the latency was shorter for pictures compared to words. Abbreviations: YG= Young group; OG= Old group; BVF= bilateral visual field; RVF= right visual field; LVF= left visual field; IHC= inter-hemispheric cooperation; HS<sub>LH/RH</sub>=hemispheric specialization left hemisphere/right hemisphere; ns=non-significant; \*=significant at  $p < 0.05$ ; RTs= response times (msec).

**A. Hemispheric specialization (RH vs. LH).** Regardless of the Age Group and the Type of Material, the RTs for the RVF (mean=855.25, SD=51.084) was shorter than for the LVF (mean=970.137, SD=77.361) ( $F_{(1,22)}=4.16$ ,  $p < 0.05$ ), suggesting left-hemispheric specialization for the semantic categorization. When considering the Type of Material, the difference in terms of latency between the LVF and the RVF, was significant during word categorization ( $F_{(1,22)}=5.40$ ,  $p < 0.05$ ) with shorter RTs for RVF. The difference was not significant during picture categorization ( $F_{(1,22)}=1.63$ ,  $p > 0.05$ ). These results suggest that unlike picture categorization, word categorization is LH lateralized. Furthermore, our results show age-related difference between picture and word categorization in terms of HS. During picture categorization the difference of latency (RTs) between the LVF and the RVF was not significant for YG ( $F_{(1,22)}=0.51$ ,  $p=0.482$ ) or for OG ( $F_{(1,22)}=1.14$ ,  $p=0.297$ ). Moreover, OG were slower than YG during picture categorization for both LVF ( $F_{(1,22)}=6.44$ ,  $p < 0.05$ ) and RVF ( $F_{(1,22)}=7.92$ ,  $p < 0.05$ ). During word categorization, there was no difference in terms of latency (RTs) between the LVF and the RVF for YG ( $F_{(1,22)}=0.008$ ,  $p=0.928$ ), but this difference was significant for the

OG ( $F_{(1,22)}=8.80$ ,  $p < 0.05$ ) who processed slower the items presented in the LVF (mean=1705.93, SD=561.87) than in the RVF (mean=1211.33, SD=254.92). No significant difference was observed between the YG and OG ( $F_{(1,22)}=2.83$ ,  $p=0.384$ ) for items presented in the RVF, but the difference between groups was significant if the items were presented in the LVF ( $F_{(1,22)}=10.28$ ,  $p < 0.05$ ); in this case, the YG processed faster (mean=1605.83, SD=128.86) than the OG (mean=1705.93, SD=152.47). These results suggested increased HS in the OG for word categorization with decreased RTs for LVF and similar RTs for RVF compared to the YG, whereas no age-related changes on HS was observed for picture categorization (only a slowdown of response latencies). Results are illustrated in Fig. 3.

**B. Inter-hemispheric cooperation.** Our results show shorter RTs for BVF than for RVF ( $F_{(1,22)}=4.63$ ,  $p < 0.05$ ) and LVF ( $F_{(1,22)}=23.95$ ,  $p < 0.05$ ). This is a classical IHC pattern observed for the semantic processing, participants being faster to process stimuli presented simultaneously to both hemispheres than for stimuli presented to the predominant hemisphere for language (Perrone-Bertolotti

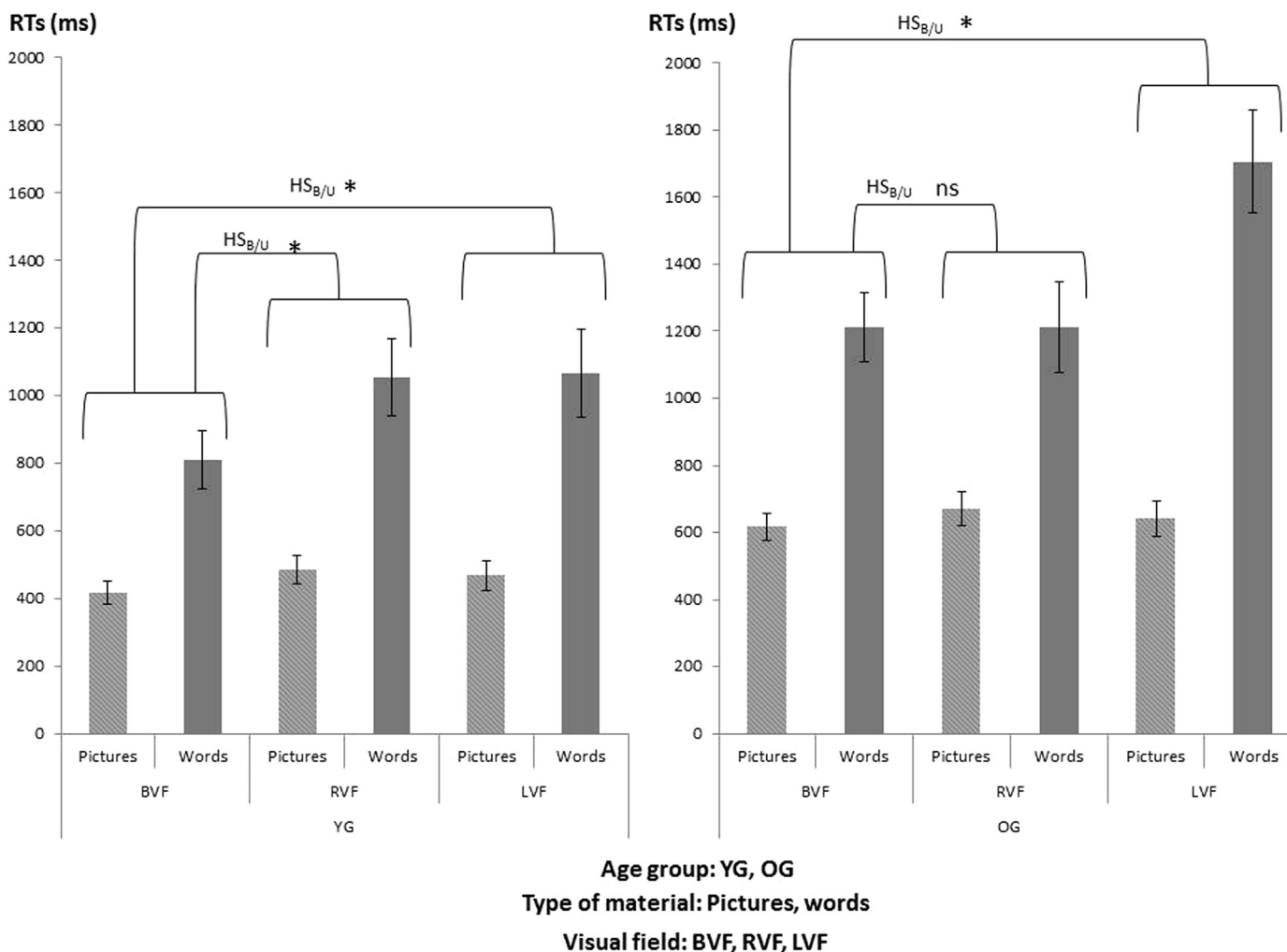
et al., 2013). The RTs for BVF were shorter for picture (mean=517.03, SD=26.21) than word (mean=1009.9, SD=66.61) ( $F_{(1,22)}=84.14$ ,  $p < 0.05$ ) categorization. Given the lack of inter-hemispheric asymmetry in YG for both picture and word categorization, we compared the RTs for BVF with the mean RTs for RVF and LVF (i.e.,  $[RTs_{RVF} + RTs_{LVF}]/2$ ) for picture and for word categorization. Results indicated that RTs for BVF were shorter than the mean RTs (RVF-LVF) for picture ( $F_{(1,22)}=11.97$ ,  $p < 0.05$ ) and for word ( $F_{(1,22)}=9.59$ ,  $p < 0.05$ ) categorization. Our results suggest a BG in YG during the BVF, for both types of material. In OG, we compared (a) the RTs for BVF with the RTs for RVF during word categorization, and (b) the RTs for BVF with the mean RTs for RVF and LVF during picture categorization. In OG participants, the difference between RTs BVF and RTs RVF was not significant for word categorization ( $F_{(1,22)}=0.00001$ ,  $p=0.99$ ). Similarly, no significant difference was obtained for picture categorization ( $F_{(1,22)}=3.31$ ,  $p=0.08$ ) between the RTs for BVF and the mean RTs for RVF and LVF. These results suggest that OG do not show BG during the BVF. The results are illustrated in Fig. 3.

**C. Hemispheric specialization (Bilateral vs. Unilateral).** For YG, the effect of the *Type of Material* (i.e., shorter RTs for pictures than for words) during BVF was smaller than the same effect observed

during RVF ( $F_{(1,22)}=8.13$ ,  $p=0.009$ ) and during LVF ( $F_{(1,22)}=8.06$ ,  $p=0.009$ ). These results suggest no hemispheric dominance during BVF in YG participants. For OG, the effect of the *Type of Material* during BVF was not significantly different from the same effect observed during RVF ( $F_{(1,22)}=0.16$ ,  $p=0.68$ ). The effect of the *Type of Material* during BVF was smaller than the same effect during LVF ( $F_{(1,22)}=16.05$ ,  $p < 0.05$ ). These results suggest in OG participants, that the RVF (LH) dominates or controls the BVF processing. The results are illustrated in Fig. 4.

#### 4. Discussion

First of all, our results showed that older performed as accurate as younger participants even if they were significantly slower. Additionally, older showed a different pattern of inter-hemispheric processing ( $HS_{LH/RH}$ ,  $HS_{B/U}$ , and IHC), suggesting that they might use different strategies to perform a semantic categorization task. Starting from this main result, we aimed to evaluate the possible mechanisms recruited by older according to the above-mentioned theoretical models. In the first step, we used the unilateral DVF (RVF, LVF) to evaluate how the degree of  $HS_{LH/RH}$  varies with age; in the second step, we used the bilateral visual field presentation



**Fig. 4.** Shows the interaction effect between the Type of Material (picture, word), the Visual Field (BVF, RVF and LVF) and the Age Group (YG, OG) to evaluate the hemispheric specialization based on bilateral/unilateral comparison. Results show significant difference between the effect of Type of Material on BVF presentation and on both RVF and LVF presentations in YG (left side of the graph). In OG (right side of the graph), results show non-significant difference between the effect of Type of Material on BVF and on RVF; and significant difference between the effect of the Type of Material on BVF and on LVF, suggesting that RVF (LH) controls for semantic processing in OG. Abbreviations: BVF= bilateral visual field; RVF= right visual field; LVF= left visual field; YG= Young group; OG= Old group;  $HS_{B/U}$ = hemispheric specialization bilateral/unilateral; RTs= response times (msec).

(BVF) to evaluate the effect of aging on the IHC, measured in terms of bilateral gain (BG). Finally, in a third step, based on BVF results, we evaluated the effect of age on the HS<sub>B/U</sub> during the bilateral processing. Our main expectations in older compared to younger participants were: (a) decreased HS<sub>LH/RH</sub> degree, increased IHC reflected by BG, and decreased HS<sub>B/U</sub> if the HAROLD model explains our data, (b) increased HS<sub>LH/RH</sub> degree, decreased IHC reflected by lack of BG, and preserved HS<sub>B/U</sub> if the semantic RH decline explains our results, and (c) no aging effect for HS (HS<sub>LH/RH</sub> and HS<sub>B/U</sub>) and IHC if the non-semantic RH decline explains our findings.

Our results indicated that regardless of the age group and the type of material, the performance of processing stimuli presented first in the RVF/LH was significantly better than for stimuli presented first in the LVF/RH. This result is in agreement with the literature suggesting a LH advantage for the semantic categorization (Binder et al., 2009); (Cousin et al., 2006); (Cousin et al., 2007) and more generally, for language processing (Herve et al., 2006); (Herve et al., 2013); (Josse et al., 2006); (Vigneau et al., 2006). Our results for the color categorization, revealed a lack of HS. According to other authors (Franklin et al., 2008) the results obtained for the control condition suggest that the low-level sensory-motor processes, decision making and basic attention processes recruited during the control, do not explain the aging effects observed in semantic categorization. However, older were slower than younger participants during color categorization, suggesting a general unspecific slowdown in sensori-motor processing during aging (Salthouse, 1996).

In terms of aging effect, our results suggesting that older participants tend to maintain the LH specialization for semantic processing with a specific RH disengagement are in line with the RH decline theory. However, this pattern (LH predominance associated with RH disengagement) was observed in aged participants only for words and not for picture categorization. Additionally, older performed word categorization as accurately as younger participants, even when items were presented in the LVF/RH. This might suggest that the RH decline in aging does not affect the semantic processing *per se* but affects the attentional processes, as suggested by a non-semantic RH decline theory. However, given that we observed that the BVF processing was mainly driven by the LH in older participants, we suggest that aging is associated with stronger LH involvement during semantic processing, what is in disagreement with the non-semantic RH decline, and suggests instead, a compensatory recruitment of the LH.

The HAROLD model is often cited to explain the aging effect on cognitive functions (for a review see (Cabeza, 2002)) including semantic memory (Stebbins et al., 2002); (Abbassi and Joannette, 2011). For language processing, some authors observed decreased participation of the predominant hemisphere (and decreased HS<sub>LH/RH</sub> degree) in older participants (Collins and Mohr, 2013); (Hatta et al., 2015); (Abbassi and Joannette, 2011), in agreement with the HAROLD model. However, our results did not show the expected HS<sub>LH/RH</sub> decrease in older participants. These apparently discordant results could have several explanations. First, the reduction of inter-hemispheric asymmetry with supplementary recruitment of the RH, was generally observed for the prefrontal regions (Cabeza, 2002), (Reuter-Lorenz et al., 2000). It has been suggested that depending on the cerebral areas involved in a given function, the aging effect can vary (Dolcos et al., 2002); (Raz et al., 2005); (Dennis and Cabeza, 2008). Specifically, Dolcos et al. (2002) suggested that the HAROLD model applies to prefrontal regions, whereas the RH decline theory applies mainly to occipital and temporal regions. Furthermore, a particular attention should be focused on the cognitive functions preserved longer during the lifespan, such as the semantic processing and semantic knowledge (Verhaeghen, 2003). The HAROLD model was proposed mainly to

explain inter-individual differences across aged participants, suggesting that the RH recruitment might compensate for a possible decrease in performance with aging. Indeed, the RH involvement was generally observed in highly performing older individuals (Cabeza et al., 2002). However, considering that semantic processing remains stable longer during the lifespan, the term 'strategy change' could be more appropriate than 'compensatory mechanisms', based on the preservation of accuracy in aged participants (Lacombe et al., 2015); (Federmeier et al., 2002). Language depends on a large left fronto-temporo-parietal distributed network (Tyler and Marslen-Wilson, 2008); (Almairac et al., 2015) that seems to be preserved during normal aging (Tyler et al., 2010); (Wingfield and Grossman, 2006); (Light, 1992); (Perry et al., 2015). Age-related deficits on language were generally explained by a loss of primary sensory abilities or working memory limitations, instead of reduction of language abilities *per se* (Wingfield and Stine-Morrow, 2000); (Dennis and Cabeza, 2008). Several authors observed during semantic tasks that compared to younger, older adults show stronger temporal but similar frontal activation (Ansaldo et al., 2013); (Lacombe et al., 2015). This result suggests that the strategy used by aged participants can rely more on posterior temporo-parietal (semantic memory, improved knowledge with age) than anterior frontal (executive functions) regions. Secondly, the supplementary recruitment of the RH observed in several neuroimaging studies in older participants, would not always indicate a compensatory role and may be even detrimental for the performance (Logan et al., 2002); (Colcombe et al., 2005); (Meinzer et al., 2009). Antonenko et al. (Antonenko et al., 2013) observed for a syntactic processing task that a greater inter-hemispheric structural connectivity correlated to better language performances, while a greater inter-hemispheric functional connectivity correlated to poorer language performances. They explained the poorer performances associated to greater inter-hemispheric functional connectivity by a reduction of inhibitory processes associated with decreased inter-hemispheric structural connectivity. Thirdly, the supplementary recruitment of the RH according to the HAROLD model can be explained by several other factors, which modulate the cognitive functioning under the effect of aging (for a review, see (Kramer et al., 2004)). For instance, the high education level may preserve cognitive functioning in older participants (Sattler et al., 2012); (Albert et al., 1995). In our study, all participants were highly educated that could facilitate the maintaining of LH specialization in older participants. Finally, we also posit that the DVF results need to be validated with complementary neuroimaging data (Hunter and Brysbaert, 2008), which can reveal the hemispheric participation at a more regional level, information that the DVF approach does not provide.

The RH decline suggests inter-hemispheric reorganization of language with LH predominance. Even if our results tend to support the RH decline theory with increased LH predominance in aging, they also suggest that the RH plays a role in language, as other authors mentioned (Vigneau, et al., 2011); (Iturria-Medina, et al., 2011); (Duffau, et al., 2008); (Krishnan, et al., 2015). Nevertheless, when we focus on the type of material (words, pictures), our interpretation in terms of RH decline, should be more nuanced. Indeed, picture categorization did not induce aging effect on the degree of HS, but only a slowdown in response latencies. Furthermore, older performed word categorization as accurately as younger participants if stimuli were presented in the LVF. These results call into question the RH decline theory because they suggest that the RH can still be efficient in older participants if the categorization is performed with pictures. They also suggest that the increased response latencies of the RH was not related to the decreased accuracy performance in older participants for word categorization, given that we did not obtain significant difference in terms of accuracy performance between older and younger

participants for the RH, during word categorization. This result can be potentially interpreted in terms of task demands. Indeed, we observed that the performance was better for pictures than for words, in agreement with other studies (Azizian et al., 2006); (Kiefer, 2001); (Bajo, 1988). This, in turn, suggests the existence of a faster and more automatic access to conceptual and semantic representations for pictures than for words. For example, one study (Krieger-Redwood et al., 2015) found that the semantic control would be more attention-demanding for words than for pictures. If word categorization requires more attentional resources than picture categorization, the RH decline in older participants during word categorization could be rather associated with attentional decline, rather than with semantic decline *per se*. It has been shown that the RH is predominant for attentional processes (Thiebaut de Schotten et al., 2011); (Asanowicz et al., 2012). One study (McDowd and Craik, 1988) found in older adults that higher is the attentional demand, greater is the cognitive decline. Some authors posit that the RH participation in language processing is more satisfactorily explained by such attentional processes (Kahlaoui and Joannette, 2008), and that the language decline observed in older participants (Huang et al., 2012); (Madhavan et al., 2014) and in patients with right-hemisphere stroke (for a review see (Joannette, 2004)); (Faure, 1993) is not attributable to a direct impairment of the language networks, but rather to an indirect decline of executive functions (West, 1996); (Bak et al., 2014); (Salthouse et al., 2003) and attentional processes (Davis et al., 2014). An important result reported by several studies (Sullivan et al., 2002); (Weis et al., 1993) is the anatomical modification of the corpus callosum with age which might correlate with the hemispheric functional asymmetry (Gootjes et al., 2006). This can alter the inter-hemispheric communication in aging, explaining the change of inter-hemispheric asymmetry, rather than an effective RH decline (Daselaar and Cabeza, 2004). For example, longer response latencies with similar accuracy observed in our study for stimuli processed in the LVF by the older participants, can be explained by a longer duration of the inter-hemispheric communication. Nevertheless, our results indicating that the BVF processing was mainly driven by the LH, might suggest inhibitory processes from the LH to the RH during the BVF (van der Knaap and van der Ham, 2011); (Baciu and Perrone-Bertolotti, 2015).

## 5. Conclusions

We used the DVF procedure to evaluate the hemispheric specialization and the inter-hemispheric cooperation during the semantic processing, according to age. Our results suggest that (a) older participants use different strategies to process the semantic information within and between hemispheres, and (b) changes suggest that several mechanisms might come into play during normal aging, that cannot be subsumed within a single theory or model. Specifically, our results suggest two possible additional aging mechanisms, enriching the HAROLD and the classical RH decline predictions, (a) the non-semantic RH decline, and (b) the supplementary LH control of the bilaterally presented information. Supplementary neuroimaging data, as well as functional and structural connectivity information is required to complete and affine these findings at an intra- and inter-hemispheric level.

## Acknowledgments

This work has been funded by the 'ARC 2 Qualité de Vie et Vieillessement', Région Rhône Alpes, France and by IUF (Institut Universitaire de France).

## References

- Abbasi, E., Joannette, Y., 2011. The time course of access to semantic information in high-performing older adults: Behavioral evidence for the hemispheric asymmetry reduction in OLDER individuals. *Aging, Neuropsychol. Cogn.* 18, 452–470.
- Albert, M.S., Jones, K., Savage, C.R., Berkman, L., Seeman, T., Blazer, D., Rowe, J.W., 1995. Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol. Aging* 10, 578–589.
- Almairac, F., Herbet, G., Moritz-Gasser, S., de Champfleury, N.M., Duffau, H., 2015. The left inferior fronto-occipital fasciculus subserves language semantics: a multilevel lesion study. *Brain Struct. Funct.* 220, 1983–1995.
- Andres, P., Parmentier, F.B., Escera, C., 2006. The effect of age on involuntary capture of attention by irrelevant sounds: a test of the frontal hypothesis of aging. *Neuropsychologia* 44, 2564–2568.
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., Joannette, Y., 2013. The adaptive aging brain: Evidence from the preservation of communication abilities with age. *Eur. J. Neurosci.* 37, 1887–1895.
- Antonenko, D., Brauer, J., Meinzer, M., Fengler, A., Kerti, L., Friederici, A.D., Floel, A., 2013. Functional and structural syntax networks in aging. *Neuroimage* 83, 513–523.
- Asanowicz, D., Marzecova, A., Jaskowski, P., Wolski, P., 2012. Hemispheric asymmetry in the efficiency of attentional networks. *Brain Cogn.* 79, 117–128.
- Azizian, A., Watson, T.D., Parvaz, M.A., Squires, N.K., 2006. Time course of processes underlying picture and word evaluation: an event-related potential approach. *Brain Topogr.* 18, 213–222.
- Baciu, M., Boudiaf, N., Cousin, E., Perrone-Bertolotti, M., Pichat, C., Fournet, N., Chainay, H., Lamalle, L., Krainik, A., 2015. Functional MRI evidence for the decline of word retrieval and generation during normal aging. *Age, J. Am. Aging Assoc.* <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-015-9857-y>, in press.
- Baciu, M., Kahane, P., Minotti, L., Charnallet, A., David, D., Le Bas, J.F., Segebarth, C., 2001. Functional MRI assessment of the hemispheric predominance for language in epileptic patients using a simple rhyme detection task. *Epileptic Disord.* 3, 117–124.
- Baciu, M., Perrone-Bertolotti, M., 2015. What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. *Rev. Neurosci.* 26, 323–341.
- Bahn, M.M., Lin, W., Silbergeld, D.L., Miller, J.W., Kuppusamy, K., Cook, R.J., Hammer, G., Wetzel, R., Cross 3rd, D., 1997. Localization of language cortices by functional MR imaging compared with intracarotid amobarbital hemispheric sedation. *AJR Am. J. Roentgenol.* 169, 575–579.
- Bajo, M.T., 1988. Semantic facilitation with pictures and words. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 14, 579–589.
- Bak, T.H., Nissan, J.J., Allerhand, M.M., Deary, I.J., 2014. Does bilingualism influence cognitive aging? *Ann. Neurol.* 75, 959–963.
- Binder, J.R., Desai, R.H., Graves, W.W., Conant, L.L., 2009. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb. Cortex* 19, 2767–2796.
- Bourne, V.J., 2006. The divided visual field paradigm: methodological considerations. *Laterality* 11, 373–393.
- Bright, P., Moss, H., Tyler, L.K., 2004. Unitary vs multiple semantics: PET studies of word and picture processing. *Brain Lang.* 89, 417–432.
- Brown, J.W., Jaffe, J., 1975. Hypothesis on cerebral dominance. *Neuropsychologia* 13, 107–110.
- Butler, C.R., Brambati, S.M., Miller, B.L., Gorno-Tempini, M.L., 2009. The neural correlates of verbal and nonverbal semantic processing deficits in neurodegenerative disease. *Cogn. Behav. Neurol.* 22, 73–80.
- Cabeza, R., 2002. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol. Aging* 17, 85–100.
- Cabeza, R., Anderson, N.D., Locantore, J.K., McIntosh, A.R., 2002. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage* 17, 1394–1402.
- Carr, T.H., McCauley, C., Sperber, R.D., Parmelee, C.M., 1982. Words, pictures, and priming: on semantic activation, conscious identification, and the automaticity of information processing. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 8, 757–777.
- Charlton, R.A., Barrick, T.R., Markus, H.S., Morris, R.G., 2013. Verbal working and long-term episodic memory associations with white matter microstructure in normal aging investigated using tract-based spatial statistics. *Psychol. Aging* 28, 768–777.
- Cherry, B.J., Yamashiro, M., Anderson, E., Barrett, C., Adamson, M.M., Hellige, J.B., 2010. Exploring interhemispheric collaboration in older compared to younger adults. *Brain Cogn.* 72, 218–227.
- Colcombe, S.J., Kramer, A.F., Erickson, K.I., Scalf, P., 2005. The implications of cortical recruitment and brain morphology for individual differences in inhibitory function in aging humans. *Psychol. Aging* 20, 363–375.
- Collins, K., Mohr, C., 2013. Performance of younger and older adults in lateralised right and left hemisphere asymmetry tasks supports the HAROLD model. *Laterality* 18, 491–512.
- Coslett, H.B., Saffran, E.M., 1998. Reading and the right hemisphere: evidence from acquired dyslexia. *Right Hemisph. Lang. Compr.*, 105–132.
- Cotelli, M., Manenti, R., Brambilla, M., Zanetti, O., Miniussi, C., 2012. Naming ability changes in physiological and pathological aging. *Front. Neurosci.* 6, 120.
- Cousin, E., Peyrin, C., Baciu, M., 2006. Hemispheric predominance assessment of phonology and semantics: a divided visual field experiment. *Brain Cogn.* 61, 298–304.
- Cousin, E., Peyrin, C., Pichat, C., Lamalle, L., Le Bas, J.F., Baciu, M., 2007. Functional MRI approach for assessing hemispheric predominance of regions activated by



- a phonological and a semantic task. *Eur. J. Radiol.* 63, 274–285.
- Daselaar, S., Cabeza, R., 2004. Age-related changes in hemispheric organization. *Cognitive Neuroscience of Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging: Linking Cognitive and Cerebral Aging*, pp. 325.
- Davis, S.W., Kragel, J.E., Madden, D.J., Cabeza, R., 2012. The architecture of cross-hemispheric communication in the aging brain: linking behavior to functional and structural connectivity. *Cereb. Cortex* 22, 232–242.
- Davis, S.W., Zhuang, J., Wright, P., Tyler, L.K., 2014. Age-related sensitivity to task-related modulation of language-processing networks. *Neuropsychologia* 63, 107–115.
- de Frias, C.M., Lövdén, M., Lindenberger, U., Nilsson, L.-G., 2007. Revisiting the dedifferentiation hypothesis with longitudinal multi-cohort data. *Intelligence* 35, 381–392.
- Dennis, N.A., Cabeza, R., 2008. Neuroimaging of healthy cognitive aging. *Handb. aging Cogn.* 3, 1–54.
- Dennis, N.A., Cabeza, R., 2011. Age-related dedifferentiation of learning systems: an fMRI study of implicit and explicit learning. *Neurobiol. Aging* 32 (2318), e2317–e2330.
- Dolcos, F., Rice, H.J., Cabeza, R., 2002. Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 819–825.
- Drager, B., Jansen, A., Bruchmann, S., Forster, A.F., Pleger, B., Zwitserlood, P., Knecht, S., 2004. How does the brain accommodate to increased task difficulty in word finding? A functional MRI study. *Neuroimage* 23, 1152–1160.
- Duffau, H., Leroy, M., Gatignol, P., 2008. Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia* 46, 3197–3209.
- Faure, S., 1993. Perturbations du langage après lésion de l'hémisphère cérébral droit. *L'année Psychol.* 93, 85–112.
- Federmeier, K.D., McLennan, D.B., De Ochoa, E., Kutas, M., 2002. The impact of semantic memory organization and sentence context information on spoken language processing by younger and older adults: an ERP study. *Psychophysiology* 39, 133–146.
- Franklin, A., Drivonikou, G.V., Bevis, L., Davies, I.R., Kay, P., Regier, T., 2008. Categorical perception of colour is lateralized to the right hemisphere in infants, but to the left hemisphere in adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 3221–3225.
- Friedman, A., Polson, M.C., Dafoe, C.G., Gaskill, S.J., 1982. Dividing attention within and between hemispheres: testing a multiple resources approach to limited-capacity information processing. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 8, 625–650.
- Gainotti, G., 2013. The contribution of language to the right-hemisphere conceptual representations: a selective survey. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 35, 563–572.
- Gainotti, G., Caltagirone, C., Miceli, G., Masullo, C., 1981. Selective semantic-lexical impairment of language comprehension in right-brain-damaged patients. *Brain Lang.* 13, 201–211.
- Geerligns, L., Saliassi, E., Maurits, N.M., Renken, R.J., Lorist, M.M., 2014. Brain mechanisms underlying the effects of aging on different aspects of selective attention. *Neuroimage* 91, 52–62.
- Gootjes, L., Bouma, A., Van Strien, J.W., Van Schijndel, R., Barkhof, F., Scheltens, P., 2006. Corpus callosum size correlates with asymmetric performance on a dichotic listening task in healthy aging but not in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 44, 208–217.
- Hasbrooke, R.E., Chiarello, C., 1998. Bihemispheric processing of redundant bilateral lexical information. *Neuropsychology* 12, 78–94.
- Hatta, T., Iwahara, A., Hatta, T., Ito, E., Hatta, J., Hotta, C., Nagahara, N., Fujiwara, K., Hamajima, N., 2015. Developmental trajectories of verbal and visuospatial abilities in healthy older adults: comparison of the hemisphere asymmetry reduction in older adults model and the right hemi-ageing model. *Laterality* 20, 69–81.
- Herve, P.Y., Crivello, F., Perchey, G., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2006. Hand-ness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *Neuroimage* 29, 1066–1079.
- Herve, P.Y., Zago, L., Petit, L., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2013. Revisiting human hemispheric specialization with neuroimaging. *Trends Cogn. Sci.* 17, 69–80.
- Hirnstein, M., Westerhausen, R., Korsnes, M.S., Hugdahl, K., 2013. Sex differences in language asymmetry are age-dependent and small: a large-scale, consonant-vowel dichotic listening study with behavioral and fMRI data. *Cortex* 49, 1910–1921.
- Huang, H.W., Meyer, A.M., Federmeier, K.D., 2012. A “concrete view” of aging: event related potentials reveal age-related changes in basic integrative processes in language. *Neuropsychologia* 50, 26–35.
- Hunter, Z.R., Brysbaert, M., 2008. Visual half-field experiments are a good measure of cerebral language dominance if used properly: evidence from fMRI. *Neuropsychologia* 46, 316–325.
- Iturria-Medina, Y., Perez Fernandez, A., Morris, D.M., Canales-Rodriguez, E.J., Haroon, H.A., Garcia Penton, L., Augath, M., Galan Garcia, L., Logothetis, N., Parker, G.J., Melie-Garcia, L., 2011. Brain hemispheric structural efficiency and interconnectivity rightward asymmetry in human and nonhuman primates. *Cereb. Cortex* 21, 56–67.
- Joanette, Y., 2004. Impacts d'une lésion cérébrale droite sur la communication verbale. *Rééducation Orthophonique* 42, 9–26.
- Joanette, Y., Goulet, P., Le Dorze, G., 1988. Impaired word naming in right-brain-damaged right-handers: error types and time-course analyses. *Brain Lang.* 34, 54–64.
- Josse, G., Herve, P.Y., Crivello, F., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2006. Hemispheric specialization for language: Brain volume matters. *Brain Res.* 1068, 184–193.
- Just, M.A., Carpenter, P.A., Keller, T.A., Eddy, W.F., Thulborn, K.R., 1996. Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science* 274, 114–116.
- Kahlouai, K., Joannette, Y., 2008. [Semantic processing and right hemisphere]. *Med. Sci. (Paris)* 24, 72–76.
- Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., Poitrenaud, J., 2003. Standardisation et étalonnage français du “Mini Mental State”(MMS) version GRECO. *Rev. De Neuropsychol.* 13, 209–236.
- Kave, G., Gavrieli, R., Mashal, N., 2014. Stronger left-hemisphere lateralization in older versus younger adults while processing conventional metaphors. *Laterality* 19, 705–717.
- Kave, G., Samuel-Enoch, K., Adiv, S., 2009. The association between age and the frequency of nouns selected for production. *Psychol. Aging* 24, 17–27.
- Kennedy, K.M., Rodrigue, K.M., Head, D., Gunning-Dixon, F., Raz, N., 2009. Neuroanatomical and cognitive mediators of age-related differences in perceptual priming and learning. *Neuropsychology* 23, 475–491.
- Kiefer, M., 2001. Perceptual and semantic sources of category-specific effects: event-related potentials during picture and word categorization. *Mem. Cogn.* 29, 100–116.
- Kramer, A.F., Bherer, L., Colcombe, S.J., Dong, W., Greenough, W.T., 2004. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 59, M940–M957.
- Krieger-Redwood, K., Teige, C., Davey, J., Hymers, M., Jefferies, E., 2015. Conceptual control across modalities: graded specialisation for pictures and words in inferior frontal and posterior temporal cortex. *Neuropsychologia* 76, 92–107.
- Krishnan, G., Bellur, R., Karanth, P., 2015. Lexico-semantic deficits in people with right hemisphere damage: Evidence from convergent naming tasks. *J. Neuro-linguistics* 35, 13–24.
- Lacombe, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Pineault, J., Joubert, S., 2015. Neural changes associated with semantic processing in healthy aging despite intact behavioral performance. *Brain Lang.* 149, 118–127.
- Lecouvey, G., Quinette, P., Kalpouzos, G., Guillery-Girard, B., Bejanin, A., Gonneaud, J., Abbas, A., Viader, F., Eustache, F., Desgranges, B., 2015. Binding in working memory and frontal lobe in normal aging: is there any similarity with autism? *Front. Hum. Neurosci.* 9, 90.
- Levy, J., Trevarthen, C., Sperry, R.W., 1972. Reception of bilateral chimeric figures following hemispheric deconnection. *Brain* 95, 61–78.
- Li, S.-C., 2002. Connecting the many levels and facets of cognitive aging. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 11, 38–43.
- Li, S.-C., Lindenberger, U., 1999. Cross-level unification: a computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. In: Nelson, L.G., Markowitsch, H.J. (Eds.), *Cognitive Neuroscience of Memory*. Hogrefe & Huber, Seattle, pp. 103–146.
- Light, L.L., 1992. The organization of memory in old age.
- Logan, J.M., Sanders, A.L., Snyder, A.Z., Morris, J.C., Buckner, R.L., 2002. Under-recruitment and nonselective recruitment: dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron* 33, 827–840.
- Luce, P.A., 1986. A computational analysis of uniqueness points in auditory word recognition. *Percept. Psychophys.* 39, 155–158.
- Madden, D.J., Spaniol, J., Costello, M.C., Bucur, B., White, L.E., Cabeza, R., Davis, S.W., Dennis, N.A., Provenzale, J.M., Huettel, S.A., 2009. Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 289–302.
- Madhavan, K.M., McQueeny, T., Howe, S.R., Shear, P., Szaflarski, J., 2014. Superior longitudinal fasciculus and language functioning in healthy aging. *Brain Res.* 1562, 11–22.
- Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Miniussi, C., Cotelli, M., 2013. Compensatory networks to counteract the effects of ageing on language. *Behav. Brain Res.* 249, 22–27.
- Marks, N.L., Hellige, J.B., 1999. Effects of bilateral stimulation and stimulus redundancy on interhemispheric interaction. *Neuropsychology* 13, 475–487.
- Marslen-Wilson, W.D., Welsh, A., 1978. Processing interactions and lexical access during word recognition in continuous speech. *Cognit. Psychol.* 10, 29–63.
- McDowd, J.M., Craik, F.I., 1988. Effects of aging and task difficulty on divided attention performance. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 14, 267–280.
- Meinzer, M., Flaisch, T., Wilser, L., Eulitz, C., Rockstroh, B., Conway, T., Gonzalez-Rothi, L., Crosson, B., 2009. Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 2007–2018.
- Metz-Lutz, M., Kremin, H., Deloche, G., Hannequin, D., Ferrand, I., Perrier, D., Quint, S., Dordain, M., Bunel, G., Cardebat, D., 1991. Standardisation d'un test de dénomination orale: contrôle des effets de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité chez les sujets adultes normaux. *Rev. Neuropsychol.* 1, 73–95.
- Meyer, A.M., Federmeier, K.D., 2010. Event-related potentials reveal the effects of aging on meaning selection and revision. *Psychophysiology* 47, 673–686.
- Mohr, B., Pulvermuller, F., Rayman, J., Zaidel, E., 1994. Interhemispheric cooperation during lexical processing is mediated by the corpus callosum: evidence from the split-brain. *Neurosci. Lett.* 181, 17–21.
- Mohr, B., Pulvermuller, F., Zaidel, E., 1994. Lexical decision after left, right and bilateral presentation of function words, content words and non-words: evidence for interhemispheric interaction. *Neuropsychologia* 32, 105–124.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Perrone-Bertolotti, M., Dohen, M., Loevenbruck, H., Sato, M., Pichat, C., Baci, M., 2013. Neural correlates of the perception of contrastive prosodic focus in

- French: a functional magnetic resonance imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 34, 2574–2591.
- Perry, A., Wen, W., Lord, A., Thalamuthu, A., Roberts, G., Mitchell, P.B., Sachdev, P.S., Breakspear, M., 2015. The organisation of the elderly connectome. *Neuroimage* 114, 414–426.
- Piolino, P., Coste, C., Martinelli, P., Mace, A.L., Quinette, P., Guillery-Girard, B., Belleville, S., 2010. Reduced specificity of autobiographical memory and aging: do the executive and feature binding functions of working memory have a role? *Neuropsychologia* 48, 429–440.
- Pulvermuller, F., 1996. Hebb's concept of cell assemblies and the psychophysiology of word processing. *Psychophysiology* 33, 317–333.
- Pulvermuller, F., Mohr, B., 1996. The concept of transcortical cell assemblies: a key to the understanding of cortical lateralization and interhemispheric interaction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 20, 557–566.
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., Acker, J.D., 2005. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb. Cortex* 15, 1676–1689.
- Reuter-Lorenz, P.A., Jonides, J., Smith, E.E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., Koeppel, R.A., 2000. Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 174–187.
- Reuter-Lorenz, P.A., Stanczak, L., Miller, A.C., 1999. Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one, especially as you age. *Psychol. Sci.* 10, 494–500.
- Salthouse, T.A., 1996. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol. Rev.* 103, 403–428.
- Salthouse, T.A., 2009. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol. Aging* 30, 507–514.
- Salthouse, T.A., Atkinson, T.M., Berish, D.E., 2003. Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *J. Exp. Psychol. Gen.* 132, 566–594.
- Sattler, C., Toro, P., Schonknecht, P., Schroder, J., 2012. Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 196, 90–95.
- Shafto, M.A., Burke, D.M., Stamatakis, E.A., Tam, P.P., Tyler, L.K., 2007. On the tip-of-the-tongue: neural correlates of increased word-finding failures in normal aging. *J. Cogn. Neurosci.* 19, 2060–2070.
- Stebbins, G.T., Carrillo, M.C., Dorfman, J., Dirksen, C., Desmond, J.E., Turner, D.A., Bennett, D.A., Wilson, R.S., Glover, G., Gabrieli, J.D., 2002. Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychol. Aging* 17, 44–55.
- Sullivan, E.V., Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Swan, G.E., Carmelli, D., 2002. Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: a 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cereb. Cortex* 12, 438–445.
- Szafarski, J.P., Holland, S.K., Schmithorst, V.J., Byars, A.W., 2006. fMRI study of language lateralization in children and adults. *Hum. Brain Mapp.* 27, 202–212.
- Takio, F., Koivisto, M., Jokiranta, L., Rashid, F., Kallio, J., Tuominen, T., Laukka, S.J., Hamalainen, H., 2009. The effect of age on attentional modulation in Dichotic listening. *Dev. Neuropsychol.* 34, 225–239.
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Forkel, S.J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D.G., Catani, M., 2011. A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat. Neurosci.* 14, 1245–1246.
- Thierry, G., Price, C.J., 2006. Dissociating verbal and nonverbal conceptual processing in the human brain. *J. Cogn. Neurosci.* 18, 1018–1028.
- Turner, G.R., Spreng, R.N., 2012. Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiol. Aging* 33 (826), e821–813.
- Tyler, L.K., Marslen-Wilson, W., 2008. Fronto-temporal brain systems supporting spoken language comprehension. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 363, 1037–1054.
- Tyler, L.K., Shafto, M.A., Randall, B., Wright, P., Marslen-Wilson, W.D., Stamatakis, E.A., 2010. Preserving syntactic processing across the adult life span: the modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy. *Cereb. Cortex* 20, 352–364.
- Tzourio-Mazoyer, N., Josse, G., Crivello, F., Mazoyer, B., 2004. Interindividual variability in the hemispheric organization for speech. *Neuroimage* 21, 422–435.
- van der Knaap, L.J., van der Ham, I.J., 2011. How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behav. Brain Res.* 223, 211–221.
- van Ettinger-Veenstra, H.M., Ragnehed, M., Hallgren, M., Karlsson, T., Landtblom, A.M., Lundberg, P., Engstrom, M., 2010. Right-hemispheric brain activation correlates to language performance. *Neuroimage* 49, 3481–3488.
- Verhaeghen, P., 2003. Aging and vocabulary scores: a meta-analysis. *Psychol. Aging* 18, 332–339.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Herve, P.Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2006. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage* 30, 1414–1432.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Herve, P.Y., Jobard, G., Petit, L., Crivello, F., Mellet, E., Zago, L., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2011. What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and sentence processing? Insights from a meta-analysis. *Neuroimage* 54, 577–593.
- Viviani, P., Swenson, R.G., 1982. Saccadic eye movements to peripherally discriminated visual targets. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 8, 113–126.
- Voyer, D., 2003. Reliability and magnitude of visual laterality effects: further examination of the endogenous cueing procedure. *Laterality* 8, 25–37.
- Weis, S., Kimbacher, M., Wenger, E., Neuhold, A., 1993. Morphometric analysis of the corpus callosum using MR: correlation of measurements with aging in healthy individuals. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 14, 637–645.
- West, R.L., 1996. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol. Bull.* 120, 272–292.
- Westerhausen, R., Bless, J., Kompus, K., 2015. Behavioral laterality and aging: the free-recall dichotic-listening right-ear advantage increases with age. *Dev. Neuropsychol.* 40, 313–327.
- Wingfield, A., Grossman, M., 2006. Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *J. Neurophysiol.* 96, 2830–2839.
- Wingfield, A., Stine-Morrow, E.A., 2000. *Lang. Speech.*

## ANNEXE C

### *Matériel supplémentaire de l'Étude 3*

**C1 - Contrôle des stimuli présentés lors de la tâche de dénomination orale d'objets en IRM fonctionnelle sur l'agrément du nom, la fréquence lexicale, la complexité, ainsi que le nombre de lettre et de syllabes.**

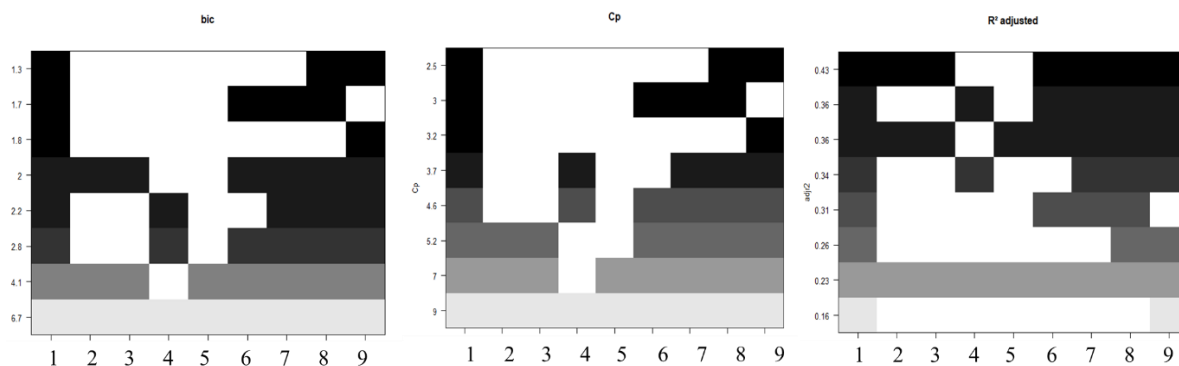
**Tableau 20.** Statistiques descriptives des stimuli du groupe A.

	N	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
Agrément du nom	96	0,57	0,00	1,96	0,57
Fréquence	96	7,64	0,03	518,05	52,83
Complexité	96	3,98	1,06	43,59	4,20
Nombre de lettres	96	6,26	3,00	13,00	1,93
Nombre de syllabes	96	1,80	1,00	5,00	0,87

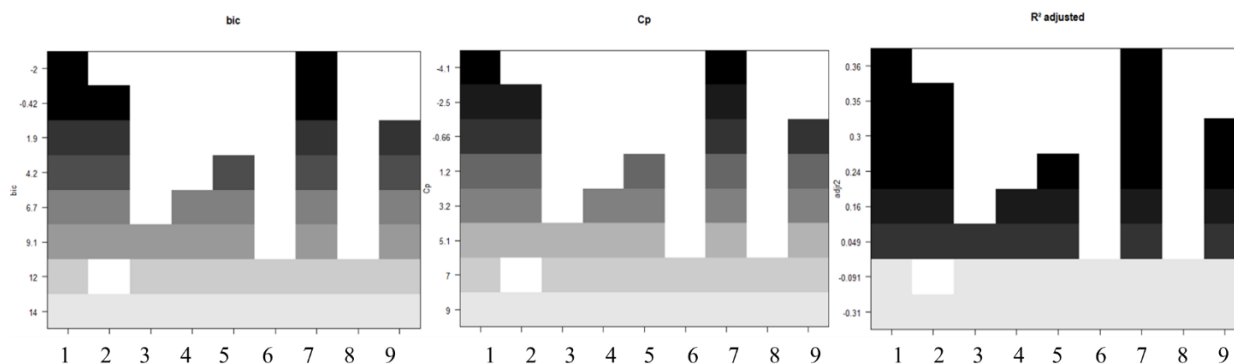
**Tableau 21.** Statistiques descriptives des stimuli du groupe B.

	N	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
Agrément du nom	96	0,61	0,00	2,44	0,58
Fréquence	96	8,83	0,03	518,05	53,17
Complexité	96	3,53	1,06	5,00	1,02
Nombre de lettres	96	6,29	3,00	12,00	1,75
Nombre de syllabes	96	1,83	1,00	4,00	0,74

## C2 - Résultats des analyses de régression multiple par recherche exhaustive et régression de Lasso, pour les TR<sub>DO</sub> et le %BR<sub>DO</sub>, respectivement.

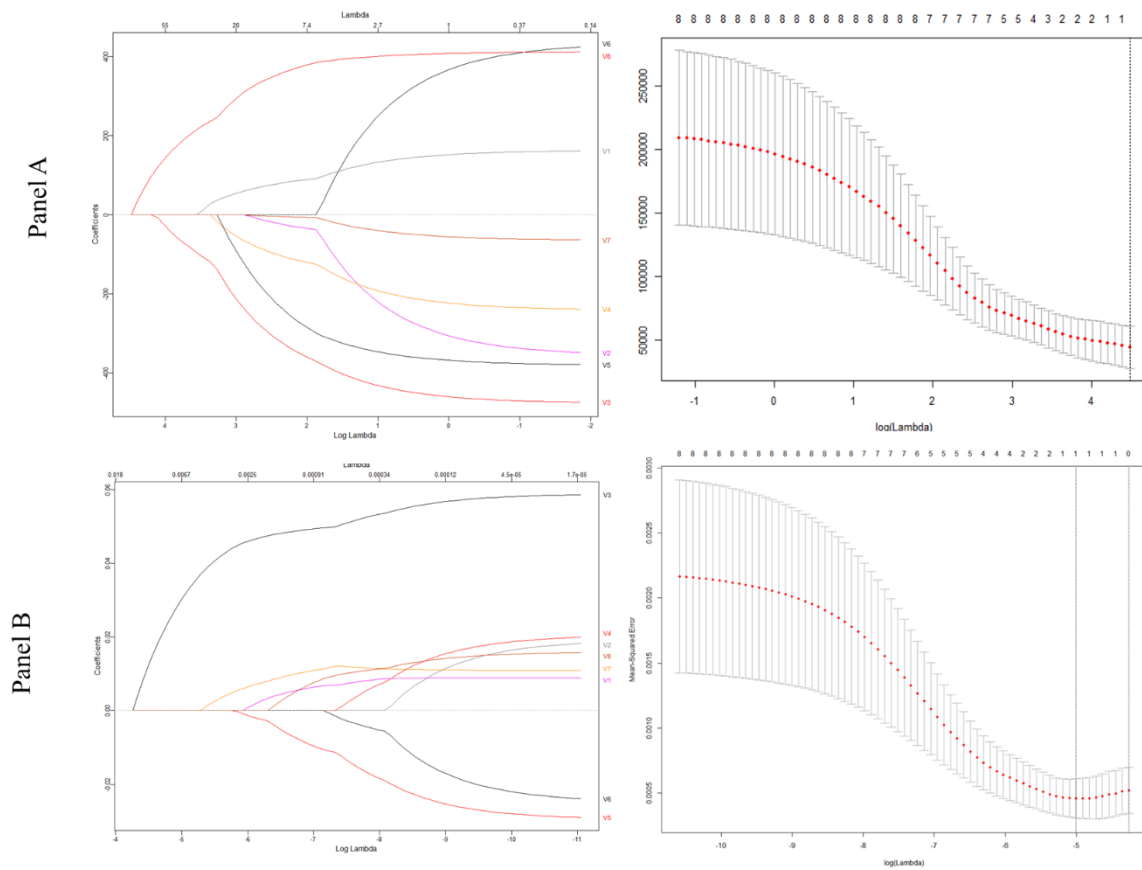


**Figure 45.** Recherche exhaustive par utilisation du critère BIC, Cp de Mallows et  $r^2$  ajusté pour les TR<sub>DO</sub>. La première ligne en partant du bas représente le modèle dans lequel toutes les variables sont prises en compte simultanément. En blanc les variables exclues du modèle. Le graphique se lit de bas en haut. *Légende : 1 = intercepte ; 2 = aire motrice supplémentaire gauche ; 3 et 4 = gyrus frontal supérieur droit ; 5 et 6 = gyrus temporal moyen gauche ; 7 = gyrus temporal supérieur gauche ; 8 = vermis IV-V ; 9 = gyrus cingulaire.*



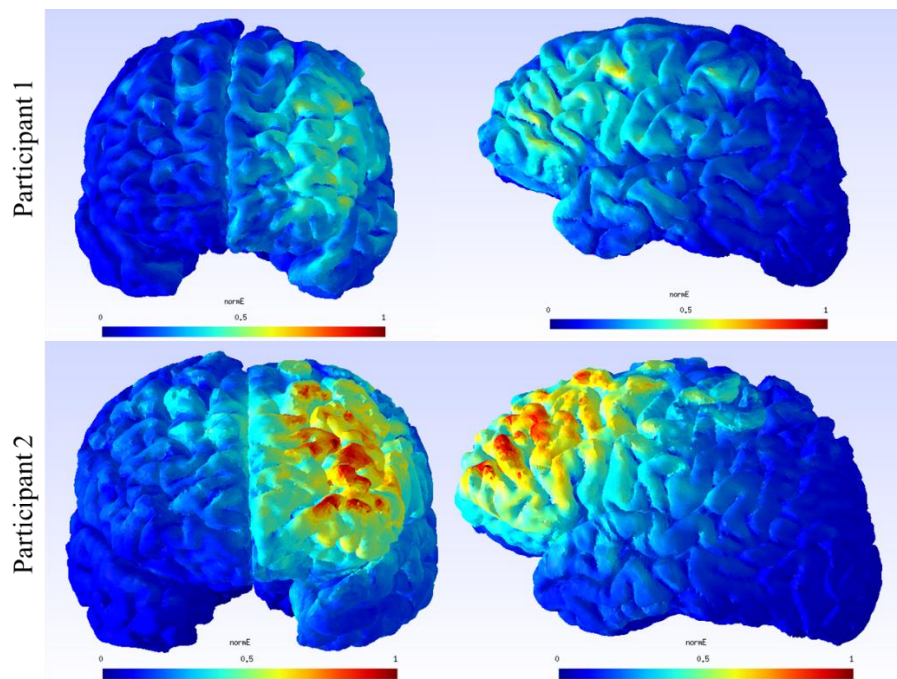
**Figure 46.** Recherche exhaustive par utilisation du critère BIC, Cp de Mallows et  $r^2$  ajusté pour les %BR<sub>DO</sub>. La première ligne en partant du bas représente le modèle dans lequel toutes les variables sont prises en compte simultanément. En blanc les variables exclues du modèle. Le graphique se lit de bas en haut. *Légende : 1 = intercepte ; 2 = aire motrice supplémentaire gauche ; 3 et 4 = gyrus frontal supérieur droit ; 5 et 6 = gyrus temporal moyen gauche ; 7 = gyrus temporal supérieur gauche ; 8 = vermis IV-V ; 9 = gyrus cingulaire.*





**Figure 47.** Régression de Lasso sur les  $TR_{D0}$  (panel A) et sur les  $\%BR_{D0}$  (panel B). Le graphique à gauche représente les coefficients de régression des variables en fonction de la valeur de lambda. Le graphique à droite représente l'erreur moyenne au carré en fonction du log de lambda. *Légende* : V1= Gyrus temporal moyen gauche {-60 ; -14 ; -4} ; V2= Gyrus temporal moyen gauche {-48 ; -40 ; 4} ; V3= GTS gauche ; V4= GFS droit {22 ; 38 ; 28} ; V5= GFS droit {24 ; -2 ; 74} ; V6= Gyrus postcentral gauche ; V7= aire motrice supplémentaire gauche ; V8= Gyrus cingulaire gauche.

### C3 - Simulation de stimulation anodale



**Figure 48.** Simulation de la stimulation anodale du GFI gauche à partir des paramètres appliqués dans l'Étude 3 chez deux participants, à l'aide du logiciel SimNIBS. L'échelle est en volt par mètre.

## ANNEXE D

### *Matériel supplémentaire de l'Etude 4 & 5*

#### Questionnaire des activités de la vie quotidienne

Nous vous demandons d'indiquer la fréquence des différentes activités et la difficulté mentale ressentie lors de la réalisation de ces activités. Nous vous demandons aussi de répondre à quelques questions relatives à vos relations avec votre entourage.

Ci-dessous vous trouverez une liste d'activités de la vie de tous les jours. Pour chacune de ces activités veuillez indiquer la fréquence à laquelle vous les pratiquez, en cochant dans la case correspondante, allant de "1" à "5".

- 1 = Jamais
- 2 = Occasionnellement
- 3 = Une fois par mois
- 4 = Une fois par semaine
- 5 = Tous les jours

	1	2	3	4	5
Aller au cinéma, théâtre, concerts					
Jouer aux échecs, jeux de plateau					
Jouer d'un instrument de musique					
Lire des livres, magazines, journaux					
Ecrire pour le plaisir					
Faire des mots croisés, sudoku, etc.					
Jouer aux cartes					
Participer à des discussions en groupes					
Regarder la télévision					
Ecouter la radio/musique					
Utiliser l'ordinateur					
Se réunir avec des amis/famille pour le repas					
Visiter des musées, expositions, etc. (excursions culturelles)					
Assister à des événements sportifs					
Organiser un événement à caractère social					
Faire du bénévolat					
Prendre soin d'animaux, de plantes					
Dessiner, peindre					
Bricolage, jardinage					
Appeler des amis/famille au téléphone ou autres moyens de télécommunications (ex., Skype)					
Engagement dans des activités politiques					
Activités de relaxation, méditation					
Balades en plein air de détente (non sportives)					

Veillez indiquer ci-dessous les activités que vous pratiquez et qui ne sont pas présentes dans la liste précédente, ainsi que leur fréquence.

## Informations complémentaires

\* Veillez indiquer votre sexe en cochant dans la case correspondante :

Femme

Homme

\* Veillez indiquer votre âge : Cliquez ici pour taper du texte.

\* Veillez indiquer votre statut professionnel en cochant dans la case correspondante :

En activité

A la retraite

\* Veillez indiquer votre profession actuelle (si en activité) ou passée (si à la retraite) :

Cliquez ici pour taper du texte.

\* Veillez indiquer votre statut marital en cochant dans la case correspondante :

Marié(e)

Divorcé(e)

Veuf(ve)

Célibataire

Vie maritale (PACS, concubinage)

## ANNEXE E

### *Matériel supplémentaire de l'Etude 5*

Chacun d'entre nous exprime différemment ce qu'il ressent. Pour chacune des propositions suivantes, ENTOUREZ la réponse qui correspond le plus à ce que vous pensez faire.

Le chiffre 1 signifie que vous n'êtes pas du tout d'accord avec la proposition.

Le chiffre 7 signifie que vous êtes tout à fait d'accord avec la proposition.

Entre les 2, vous avez la possibilité de choisir une réponse plus nuancée.

EN GENERAL...

1. Lorsque je veux ressentir *d'avantage d'émotions positives* (comme la joie ou l'amusement), *je m'arrange pour modifier ce à quoi je suis en train de penser.*

Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

2. Je garde mes émotions pour moi.

Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

3. Lorsque je veux ressentir moins *d'émotions négatives* (comme la tristesse ou la colère), *je m'arrange pour modifier ce à quoi je suis en train de penser.*

Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

4. Quand je ressens des émotions *positives*, je fais attention à ne pas les exprimer.

Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

5. Lorsque je suis confronté(e) à une situation stressante, je fais en sorte *d'y penser* de manière à ce que cela m'aide à rester calme.

Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

6. Je contrôle mes émotions *en ne les exprimant pas*.

Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

7. Lorsque je veux ressentir *d'avantage d'émotions positives, je change ma façon de voir la situation*.

Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

8. Je contrôle mes émotions *en changeant ma façon de voir la situation* dans laquelle je suis.

Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

9. Lorsque je ressens des *émotions négatives*, je fais en sorte de ne pas les exprimer.

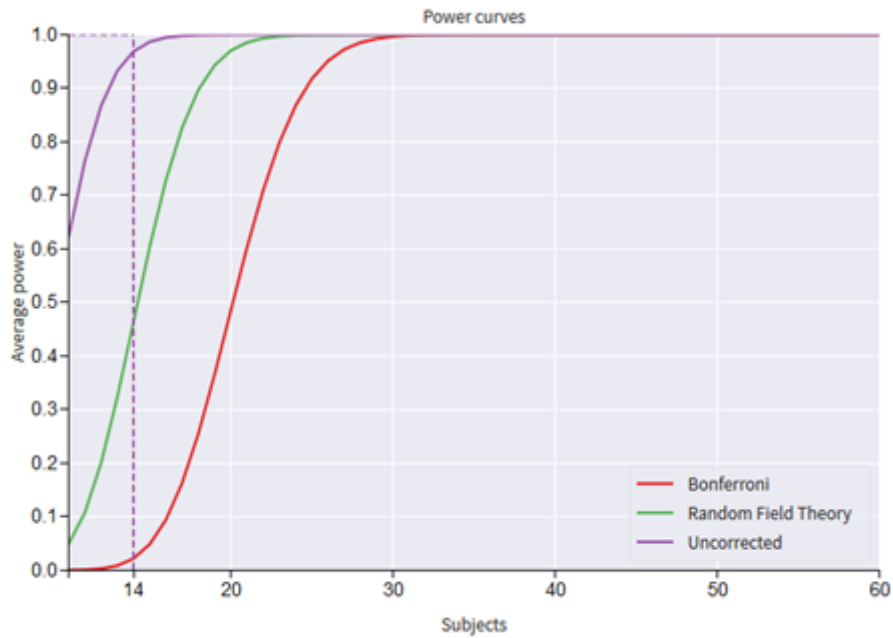
Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

10. Quand je veux ressentir *moins d'émotions négatives, je change ma façon de voir la situation*.

Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord	
1	2	3	4	5	6	7

## ANNEXE F

### *Analyse de puissance conduite sur la dénomination orale d'objets*



**Figure 49.** Analyse de puissance en fonction du nombre de participants réalisée à l'aide de la toolbox disponible sur le site [www.neuropowertools.org](http://www.neuropowertools.org).

## ANNEXE G

### *Valorisation scientifique du lien entre les habitudes de vie et le fonctionnement cognitif lors du vieillissement*

Dans le cadre de la Journée Bien Vieillir 2016, organisée par l'ARC 2 « Qualité de vie et vieillissement » de la région Auvergne Rhône-Alpes, nous avons proposé une interface à partir de laquelle les participants pouvaient s'exercer à plusieurs exercices évaluant le fonctionnement cognitif. Les exercices proposés évaluaient les processus attentionnels, les processus exécutifs, la mémoire et le langage. Pour chaque fonction cognitive, et à la fin des exercices proposés, nous avons présenté de manière vulgarisée les résultats d'études scientifiques évaluant l'effet des facteurs de qualité de vie sur le fonctionnement cognitif. Nous avons considéré l'alimentation, les activités physiques, les activités mentales et les activités sociales comme facteur de qualité de vie. L'objectif était alors de sensibiliser les personnes présentes lors de cette journée à l'impact des habitudes de vie sur le fonctionnement cognitif lors du vieillissement. Nous avons appelé l'interface HABCO pour « HABitudes de vie et fonctionnement COgnitif ». Pour des raisons d'ordres divers, cette page n'est actuellement pas accessible. Ci-dessous quelques captures d'écran présentant ce travail.

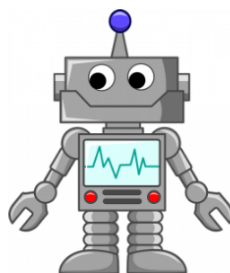
#### HABCO

Habitudes de vie et fonctionnement Cognitif

21 MARS 2016 NON CLASSÉ, TÂCHES

#### Bienvenue sur le site de HABCO !

HABCO est un jeune robot qui souhaite apprendre à bien vieillir.



Mais que signifie « **Bien vieillir** » au juste ? La notion de bien vieillir est très dépendante du ressenti subjectif de chaque individu, et il n'existe pas de définition consensuelle objective. Cependant, il semblerait que certains facteurs aient plus d'importance que d'autres, comme par exemple le maintien de performances cognitives à un bon niveau. En effet, un fonctionnement cognitif normal (ou préservé) serait associé à un vieillissement réussi, et à un meilleur bien-être.

HABCO a observé que pour maintenir un fonctionnement cognitif normal, il est important de **maintenir de bonnes habitudes de vie** tout au long de la vie.

Pour vous apprendre le lien qu'il existe entre Bien Vieillir et Habitudes de vie, HABCO vous propose de voir, au travers 4 fonctions cognitives, quelles sont les implications qu'il existe entre fonctionnement cognitive et habitude de vie.

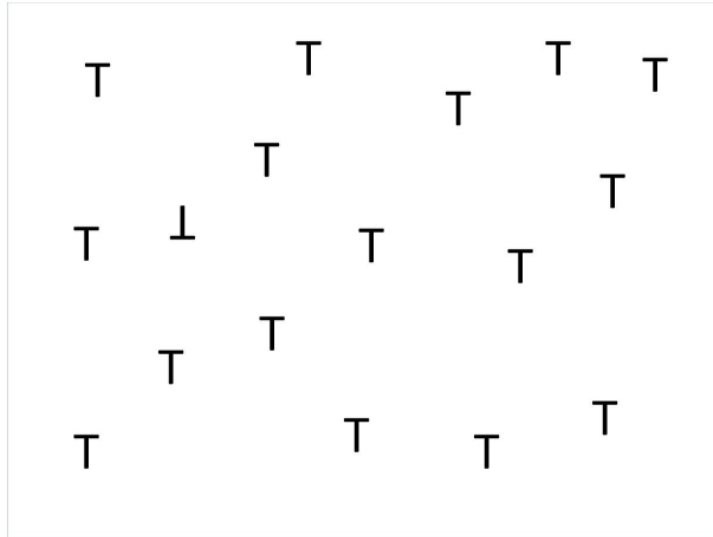
Êtes-vous prêt ?

**Figure 50.** Capture d'écran de la page d'accueil.



### Attention #1

Vous devez cliquer sur le symbole qui est différent des autres.



**Figure 51.** Exemple d'exercice évaluant les processus attentionnels. Dans cet exercice, les participants devaient cliquer sur le symbole différent des autres.

### Fonctions attentionnelles

Vous venez de réaliser des exercices mettant en jeu les **fonctions attentionnelles**.

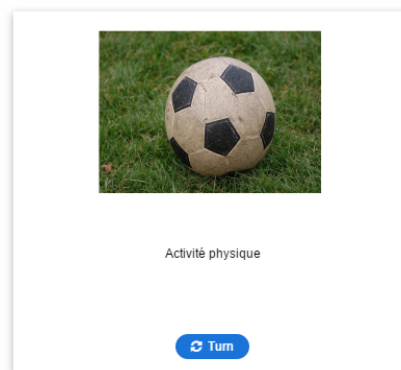
Les fonctions attentionnelles sont à l'oeuvre dans de nombreuses situations de la vie quotidienne. Elles permettent par exemple de détecter un élément nouveau dans l'environnement, d'être concentré sur une tâche en particulier, ou encore de pouvoir faire plusieurs choses en même temps.



Au cours du vieillissement, les fonctions attentionnelles déclinent. Cependant, des études mettent en évidence que l'on peut améliorer le fonctionnement attentionnel des personnes âgées par l'intermédiaire d'exercices d'entraînement par exemple.

Habitudes de vie et fonctionnement cognitif #1

Derrière chacune des cartes ci-dessous vous pourrez découvrir fait en rapport avec les habitudes de vie et le fonctionnement cognitif au cours du vieillissement.



Card 1 of 4



**Figure 52.** Explication succincte des fonctions attentionnelles (à gauche) et système de cartes proposant, pour chaque facteur de qualité de vie, les résultats d'études scientifiques menées sur le fonctionnement cognitif (à droite). Pour chaque facteur de qualité de vie, les participants devaient cliquer sur la carte pour la tourner et découvrir le texte.

# Bibliographie

---

- Abrahams, S., Goldstein, L. H., Simmons, A., Brammer, M. J., Williams, S. C. R., Giampietro, V. P., ... Leigh, P. N. (2003). Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses. *Hum. Brain Mapping, 20*(1), 29-40. <https://doi.org/10.1002/hbm.10126>
- Adam, S., Bonsang, E., Grotz, C., & Perelman, S. (2013). Clinical interventions in aging occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging, 8*, 377-390. <https://doi.org/10.2147/CIA.S39921>
- Addis, D. R., Leclerc, C. M., Muscatell, K. A., & Kensinger, E. A. (2010). There are age-related changes in neural connectivity during the encoding of positive, but not negative, information. *Cortex, 46*(4), 425-433. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2009.04.011>
- Agarwal, S., Stamatakis, E. A., Geva, S., & Warburton, E. A. (2016). Dominant hemisphere functional networks compensate for structural connectivity loss to preserve phonological retrieval with aging. *Brain and Behavior, 6*(9), e00495. <https://doi.org/10.1002/brb3.495>
- Akaike, H. (1974). A New Look at the Statistical Model Identification. *IEEE Transactions on Automatic Control, 19*(6), 716-723. <https://doi.org/10.1109/TAC.1974.1100705>
- Akbaraly, T. N., Portet, F., Fustini, S., Dartigues, J.-F., Artero, S., Rouaud, O., ... Berr, C. (2009). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. Results from the Three-City Study. *Neurology, 73*(11), 854-861. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181b7849b>
- Alario, F.-X., Chainay, H., Lehericy, S., & Cohen, L. (2006). The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. *Brain Research, 1076*(1), 129-143. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.104>
- Alexander, G. E., Furey, M. L., Grady, C. L., Pietrini, P., Brady, D. R., Mentis, M. J., & Schapiro, M. B. (1997). Association of premorbid intellectual function with cerebral metabolism in Alzheimer's disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *The American journal of psychiatry, 154*(2), 165-172. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.2.165>
- Allès, B. (2013). *Profils de comportement alimentaire et déclin cognitif chez les personnes âgées en Aquitaine et au Québec*. Bordeaux.
- Allès, B., Samieri, C., Féart, C., Jutand, M.-A., Laurin, D., & Barberger-Gateau, P. (2012). Dietary patterns: a novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals. *Nutrition Research Reviews, 25*(2), 207-222. <https://doi.org/10.1017/S0954422412000133>
- Amodio, D. M., & Frith, C. D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience, 7*(4), 268-277. <https://doi.org/10.1038/nrn1884>
- Andrés, P., Guerrini, C., Phillips, L. H., & Perfect, T. J. (2008). Differential effects of aging on executive and automatic inhibition. *Developmental Neuropsychology, 33*(2), 1-23. <https://doi.org/10.1080/87565640701884212>
- Andrews-Hanna, J. R. (2012, juin). The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1177/1073858411403316>
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J. J., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews, 3*(3), 1-73. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub3>
- Ansado, J., Marsolais, Y., Methqal, I., Alary, F., & Joannette, Y. (2013). The adaptive aging brain: Evidence from the preservation of communication abilities with age. *European Journal of Neuroscience, 37*(12), 1887-1895. <https://doi.org/10.1111/ejn.12252>
- Ansado, J., Monchi, O., Ennabil, N., Deslauriers, J., Jubault, T., Faure, S., & Joannette, Y. (2013). Coping with task demand in aging using neural compensation and neural reserve triggers primarily intra-hemispheric-based neurofunctional reorganization. *Neuroscience Research, 75*(4), 295-304. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.01.012>
- Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X. J., & Krystal, J. H. (2012). The role

- of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Current Trends. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.008>
- Antonenko, D., Brauer, J., Meinzer, M., Fengler, A., Kerti, L., Friederici, A. D., & Flöel, A. (2013). Functional and structural syntax networks in aging. *NeuroImage*, *83*, 513-523. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.018>
- Antonenko, D., & Flöel, A. (2014). Healthy aging by staying selectively connected: a mini-review. *Gerontology*, *60*(1), 3-9. <https://doi.org/10.1159/000354376>
- Apps, M. A. J., Lockwood, P. L., & Balsters, J. H. (2013). The role of the midcingulate cortex in monitoring others' decisions. *Frontiers in Neuroscience*, *7*, 251. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00251>
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F., Rosselli, M., & Gómez, C. (2000). Age-related cognitive decline during normal aging: The complex effect of education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *15*(6), 495-513. <https://doi.org/10.1093/arclin/15.6.495>
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*, 129-137. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2007.11.005>
- Baciu, M., Boudiaf, N., Cousin, E., Perrone-Bertolotti, M., Pichat, C., Fournet, N., ... Krainik, A. (2016). Functional MRI evidence for the decline of word retrieval and generation during normal aging. *Age*, *38*(1), 3. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9857-y>
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, *255*(5044), 556-559. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1736359>
- Bailey, P. E., & Henry, J. D. (2008). Growing less empathic with age: Disinhibition of the self-perspective. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, *63*(4), P219-P226. <https://doi.org/10.1093/geronb/63.4.P219>
- Baldo, J. V., Arévalo, A., Patterson, J. P., & Dronkers, N. F. (2013). Grey and white matter correlates of picture naming: Evidence from a voxel-based lesion analysis of the Boston Naming Test. *Cortex*, *49*(3), 658-667. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.03.001>
- Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: A new window to the study of cognitive aging? *Psychology and Aging*, *12*(1), 12-21. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0882-7974.12.1.12>
- Barresi, B. A., Nicholas, M., Tabor Connor, L., Obler, L. K., & Albert, M. L. (2000). Semantic degradation and lexical access in age-related naming failures. *Neuropsychology and Cognition*, *73*(3), 169-178. [https://doi.org/10.1076/1382-5585\(200009\)7:3;1-Q;FT169](https://doi.org/10.1076/1382-5585(200009)7:3;1-Q;FT169)
- Bartrés-Faz, D., & Arenaza-Urquijo, E. M. (2011). Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topogr*, *24*, 340-357. <https://doi.org/10.1007/s10548-011-0195-9>
- Bartzokis, G., Beckson, M., Lu, P. H., Nuechterlein, K. H., Edwards, N., & Mintz, J. (2001). Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *58*(5), 461. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.461>
- Barulli, D. J., Rakitin, B. C., Lemaire, P., & Stern, Y. (2013). The influence of cognitive reserve on strategy selection in normal aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(7), 841-844. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.02.012>
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(10), 502-509. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
- Bassuk, S. S., Glass, T. A., & Berkman, L. F. (1999). Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, *131*(3), 165-173. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-3-199908030-00002>
- Baxendale, S., Thompson, P., Harkness, W., & Duncan, J. (2006). Predicting memory decline following epilepsy surgery: A multivariate approach. *Epilepsia*, *47*(11), 1887-1894. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00810.x>
- Bayard, S., Erkes, J., & Moroni, C. (2011). Test du Stroop Victoria - Adaptation francophone. *Archives of Neuropsychology*, *26*(7), 653-661.
- Beauregard, A. (1971). *Le Test des Automatismes Verbaux*. Issy-Les-Moulineaux: Editions Scientifiques et Psychotechniques.

- Beeman, M. (1993). Semantic processing in the right hemisphere may contribute to drawing inferences from discourse. *Brain and Language*, *44*, 80-120. <https://doi.org/10.1006/brln.1993.1006>
- Behzadi, Y., Restom, K., Liao, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, *37*(1), 90-101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>
- Bell, B. D., Hermann, B. P., Woodard, A. R., Jones, J. E., Rutecki, P. A., Sheth, R., ... Seidenberg, M. (2001). Object naming and semantic knowledge in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology*, *15*(4), 434-443. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.15.4.434>
- Benetti, S., Mechelli, A., Picchioni, M., Broome, M., Williams, S., & McGuire, P. (2009). Functional integration between the posterior hippocampus and prefrontal cortex is impaired in both first episode schizophrenia and the at risk mental state. *Brain*, *132*(9), 2426-2436. <https://doi.org/10.1093/brain/awp098>
- Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.026>
- Berlingeri, M., Danelli, L., Bottini, G., Sberna, M., & Paulesu, E. (2013). Reassessing the HAROLD model: Is the hemispheric asymmetry reduction in older adults a special case of compensatory-related utilisation of neural circuits? *Experimental Brain Research*, *224*(3), 393-410. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3319-x>
- Bernal, B., & Ardila, A. (2014). Bilateral representation of language: A critical review and analysis of some unusual cases. *Journal of Neurolinguistics*, *28*, 63-80. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2013.10.002>
- Bernard, J. A., & Mittal, V. A. (2014). Cerebellar-motor dysfunction in schizophrenia and psychosis-risk: the importance of regional cerebellar analysis approaches. *Frontiers in psychiatry*, *5*, 160. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00160>
- Bialystok, E., Craik, F. I. M., & Luk, G. (2008). Lexical access in bilinguals: Effects of vocabulary size and executive control. *Journal of Neurolinguistics*, *21*(6), 522-538. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2007.07.001>
- Bielak, A. A., Hughes, T. F., Small, B. J., & Dixon, R. A. (2007). It's never too late to engage in lifestyle activities: Significant concurrent but not change relationships between lifestyle activities and cognitive speed. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *62*(6), 331-339. <https://doi.org/10.1093/geronb/62.6.P331>
- Bielak, A. A. M., Anstey, K. J., Christensen, H., & Windsor, T. D. (2012). Activity engagement is related to level, but not change in cognitive ability across adulthood. *Psychology and Aging*, *27*(1), 219-228. <https://doi.org/10.1037/a0024667>
- Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends in cognitive sciences*, *15*(11), 527-536. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.001>
- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, *19*(12), 2767-2796. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055>
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S. F., Rao, S. M., & Cox, R. W. (1999). Conceptual Processing during the Conscious Resting State: A Functional MRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *11*(1), 80-93. <https://doi.org/10.1162/089892999563265>
- Binder, J. R., Gross, W. L., Allendorfer, J. B., Chapin, J., Edwards, J. C., Thomas, J., ... Kurt, E. (2012). Mapping anterior temporal lobe language areas with fMRI: a multi-center normative study. *NeuroImage*, *54*(2), 1465-1475. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.048>
- Binder, J. R., Sabsevitz, D. S., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Raghavan, M., & Mueller, W. M. (2008). Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*, *49*(8), 1377-1394. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01625.x>
- Biswal, B. B., Van Kylen, J., & Hyde, J. S. (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR in Biomedicine*, *10*(4-5), 165-170. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1492\(199706/08\)10:4/5<165::AID-NBM454>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1492(199706/08)10:4/5<165::AID-NBM454>3.0.CO;2-7)
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., Glud, L. L., Simonetti, R. G., & Glud, C. (2008). Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systemic review and meta-analysis. *JAMA*, *297*(8), 842-857. <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.842>

- Boersma, P. (2001). Praat, a system for doing phonetics by computer. *Glott International*, 5(9/10), 341-347. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31821473f7>
- Boersma, P., & Weenink, D. (2001). Praat speech processing software. Institute of Phonetics Sciences of the University of Amsterdam.
- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., ... Mann, J. J. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*, 22(4), 589-599. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>
- Boling, W., Reutens, D. C., & Olivier, A. (2002). Functional topography of the low postcentral area. *Journal of neurosurgery*, 97(2), 388-395. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.2.0388>
- Bolla, K. I., Lindgren, K. N., Bonaccorsy, C., & Bleecker, M. L. (1991). Memory Complaints in Older Adults. *Archives of Neurology*, 48(1), 61-64. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530130069022>
- Bonelli, S. B., Powell, R., Thompson, P. J., Yogarajah, M., Focke, N. K., Stretton, J., ... Koepp, M. J. (2011). Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: fMRI findings in controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 95(3), 246-254. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.007>
- Bonin, P. (2002). Chapitre 1. Les différentes méthodes d'étude de la production verbale de mots. In P. Bonin (Éd.), *Production verbale de mots : Approche cognitive* (De Boeck S, p. 23-41). Louvain-la-Neuve, Belgique.
- Bonner, M. F., & Price, A. R. (2013). Where is the anterior temporal lobe and what does it do? *Journal of Neuroscience*, 33(10), 4213-4215. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0041-13.2013>
- Bonnici, H. M., Richter, F. R., Yazar, Y., & Simons, J. S. (2016). Multimodal Feature Integration in the Angular Gyrus during Episodic and Semantic Retrieval. *Journal of Neuroscience*, 36(20), 5462-5471. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4310-15.2016>
- Borich, M. R., Brodie, S. M., Gray, W. A., Ionta, S., & Boyd, L. A. (2015). Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. *Neuropsychologia*, 79(Pt B), 246-255. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.007>
- Borod, J. C., Goodglass, H., & Kaplan, E. (1980). Normative data on the Boston diagnostic aphasia examination, parietal lobe battery, and the Boston Naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 2(3), 209-215. <https://doi.org/10.1080/01688638008403793>
- Boudiaf, N., Laboissière, R., Cousin, E., Fournet, N., Krainik, A., & Baciú, M. (2018). Behavioral evidence for a differential modulation of semantic processing and lexical production by aging: a full linear mixed-effects modeling approach. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 25(1), 1-22. <https://doi.org/10.1080/13825585.2016.1257100>
- Bourne, V. J. (2006). The divided visual field paradigm: Methodological considerations. *Laterality*, 11(4), 373-393. <https://doi.org/10.1080/13576500600633982>
- Bowles, N. L. (1989). Age and semantic inhibition in word retrieval. *Journal of Gerontology: PSYCHOLOGICAL SCIENCES*, 44(3), 88-90.
- Bowles, N. L., Obler, L. K., & Albert, M. L. (1987). Naming errors in healthy aging and dementia of the Alzheimer type. *Cortex*, 23(3), 519-524. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(87\)80012-6](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(87)80012-6)
- Bowles, N. L., Williams, D., & Poon, L. W. (1983). On the use of word association norms in aging research. *Experimental Aging Research*, 9(3), 175-177. <https://doi.org/10.1080/03610738308258448>
- Bowles, R. P., & Salthouse, T. A. (2008). Vocabulary Test Format and Differential Relations to Age. *Psychology and Aging*, 23(2), 366-376. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.2.366>
- Bozeat, S., Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Garrard, P., & Hodges, J. R. (2000). Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38(9), 1207-1215. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00034-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00034-8)
- Brass, M., & Haggard, P. (2007). To do or not to do: the neural signature of self-control. *The Journal of neuroscience*, 27(34), 9141-9145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0924-07.2007>
- Breitenstein, C., Jansen, A., Deppe, M., Foerster, A. F., Sommer, J., Wolbers, T., & Knecht, S. (2005). Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon. *NeuroImage*, 25(3), 958-968. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.019>
- Britt, A. E., Ferrara, C., & Mirman, D. (2016). Distinct effects of lexical and semantic competition during picture naming in younger adults, older adults, and people with aphasia. *Frontiers in*

- Psychology*, 7, 813. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00813>
- Brown, C. L., Gibbons, L. E., Kennison, R. F., Robitaille, A., Lindwall, M., Mitchell, M. B., ... Piccinin, A. M. (2012). Social activity and cognitive functioning over time: A coordinated analysis of four longitudinal studies. *Journal of Aging Research*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/287438>
- Brown, J. W., & Jaffe, J. (1975). Hypothesis on cerebral dominance. *Neuropsychologia*, 13(1), 107-110. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(75\)90054-8](https://doi.org/10.1016/0028-3932(75)90054-8)
- Büchel, C., Coull, J. T., & Friston, K. J. (1999). The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science*, 283(5407), 1538-1541. <https://doi.org/10.1126/science.283.5407.1538>
- Buchsbaum, B. R., Hickok, G., & Humphries, C. (2001). Role of left posterior superior temporal gyrus in phonological processing for speech perception and production. *Cognitive Science*, 25, 663-678. [https://doi.org/10.1207/s15516709cog2505\\_2](https://doi.org/10.1207/s15516709cog2505_2)
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wage, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., ... Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: A meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2981-2990. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht154>
- Burgmans, S., Gronenschild, E. H. B. M., Fandakova, Y., Shing, Y. L., van Boxtel, M. P. J., Vuurman, E. F. P. M., ... Raz, N. (2011). Age differences in speed of processing are partially mediated by differences in axonal integrity. *NeuroImage*, 55(3), 1287-1297. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.002>
- Burgund, E. D., Lugar, H. M., Miezin, F. M., & Petersen, S. E. (2003). Sustained and transient activity during an object-naming task: a mixed blocked and event-related fMRI study. *NeuroImage*, 19, 29-41. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00061-2)
- Burianova, H., & Grady, C. L. (2007). Common and unique neural activations in autobiographical, episodic, and semantic retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(9), 1520-1534. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.9.1520>
- Burianova, H., McIntosh, A. R., & Grady, C. L. (2010). A common functional brain network for autobiographical, episodic, and semantic memory retrieval. *NeuroImage*, 49(1), 865-874. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.066>
- Burke, D. M., Mackay, D. G., & Wade, E. (1991). On the tip of the tongue: What causes word finding failures in young and old adults? *Journal of Memory and Language*, 30(5), 542-579. [https://doi.org/10.1016/0749-596X\(91\)90026-G](https://doi.org/10.1016/0749-596X(91)90026-G)
- Burke, D. M., & Peters, L. (1986). Word associations in old age: evidence for consistency in semantic encoding during adulthood. *Psychology and aging*, 1(4), 283-292. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.1.4.283>
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2004). Aging and language production. *Current directions in psychological science*, 13(1), 21-24. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.01301006.x>
- Burke, D. M., & Shafto, M. A. (2008). Language and Aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Éd.), *The handbook of aging and cognition* (3<sup>e</sup> éd., p. 373-443). New York, NY: Psychology Press.
- Butterworth, B. (1992). Disorders of phonological encoding\*. *Cognition*, 42(1-3), 261-286. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(92\)90045-J](https://doi.org/10.1016/0010-0277(92)90045-J)
- Button, K. S., Ioannidis, J. P. A., Mokrysz, C., Nosek, B. A., Flint, J., Robinson, E. S. J., & Munafò, M. R. (2013). Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(5), 365-376. <https://doi.org/10.1038/nrn3475>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.85>
- Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, 17(3), 1394-1402. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1280>
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Olson, I. R., & Moscovitch, M. (2008, août). The parietal cortex and episodic memory: An attentional account. *Nature Reviews Neuroscience*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1038/nrn2459>
- Cabeza, R., Daselaar, S. M., Dolcos, F., Prince, S. E., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-

- independent and Task-specific Age Effects on Brain Activity during Working Memory, Visual Attention and Episodic Retrieval. *Cerebral Cortex*, 14(4), 364-375. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg133>
- Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., ... Craik, F. I. M. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: A positron emission tomography study. *Journal of Neuroscience*, 17(1), 391-400. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1703-96.1997>
- Cameron, L. D., & Overall, N. C. (2018). Suppression and expression as distinct emotion-regulation processes in daily interactions: Longitudinal and meta-analyses. *Emotion*, 18(4), 465-480. <https://doi.org/10.1037/emo0000334>
- Campbell, K. L., & Schacter, D. L. (2017). Ageing and the resting state: is cognition obsolete? *Language, Cognition and Neuroscience*. Routledge. <https://doi.org/10.1080/23273798.2016.1227858>
- Cansino, S., Maquet, P., Dolan, R. J., & Rugg, M. D. (2002). Brain activity underlying encoding and retrieval of source memory. *Cerebral Cortex*, 12(10), 1048-1056. <https://doi.org/10.1093/cercor/12.10.1048>
- Caplan, D., & Waters, G. (2005). The relationship between age, processing speed, working memory capacity, and language comprehension. *Memory*, 13(3-4), 403-413. <https://doi.org/10.1080/09658210344000459>
- Cappell, K. A., Gmeindl, L., & Reuter-Lorenz, P. A. (2010). Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex*, 46(4), 462-473. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2009.11.009>
- Caramazza, A. (1997). How many levels of processing are there in lexical access? *Cognitive Neuropsychology*, 14(1), 177-208. <https://doi.org/10.1080/026432997381664>
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurologica Belgica*, 90, 207-217.
- Carstensen, L. L., Hartel, C. R., & National Research Council. (2006). Social Engagement and Cognition. In *When I'm 64* (p. 68-79). Washington, D.C.: National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/11474>
- Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., & Jones, D. K. (2002). Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage*, 17(1), 77-94. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1136>
- Catani, M., Jones, D. K., Donato, R., & ffytche, D. H. (2003). Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, 126(9), 2093-2107. <https://doi.org/10.1093/brain/awg203>
- Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Bernard, C., Duperron, M. G., Helmer, C., ... Allard, M. (2015). Semantic retrieval over time in the aging brain: Structural evidence of hippocampal contribution. *Hippocampus*, 25(9), 1008-1016. <https://doi.org/10.1002/hipo.22423>
- Cato, M. A., Crosson, B., Gökçay, D., Soltysik, D., Wierenga, C., Gopinath, K., ... Briggs, R. W. (2004). Processing Words with Emotional Connotation: An fMRI Study of Time Course and Laterality in Rostral Frontal and Retrosplenial Cortices. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(2), 167-177. <https://doi.org/10.1162/089892904322984481>
- Cattaneo, Z., Pisoni, A., & Papagno, C. (2011). Transcranial direct current stimulation over Broca's region improves phonemic and semantic fluency in healthy individuals. *Neuroscience*, 183, 64-70. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2011.03.058>
- Cavanaugh, J. C., Grady, J. G., & Perlmuter, M. (1983). Forgetting and use of memory aids in 20 to 70 year olds everyday life. *The International Journal of Aging and Human Development*, 17, 113-122. <https://doi.org/10.2190/H7L2-K3XK-H32K-VW89>
- Ceci, S. J. (1991). How much does schooling influence general intelligence and its cognitive components? A reassessment of the evidence. *Developmental Psychology*, 27(5), 703-722. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.27.5.703>
- Cepeda, N. J., Kramer, A. F., & Gonzalez de Sather, J. C. M. (2001). Changes in executive control across the life span: Examination of task-switching performance. *Developmental Psychology*, 37(5), 715-730. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.37.5.715>
- Cerella, J., Birren, J. E., & Schaie, K. W. (1990). Aging and Information-Processing Rate. *Handbook*

- of the *Psychology of Aging*, 201-221. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-101280-9.50018-8>
- Chang, E. F., Raygor, K. P., & Berger, M. S. (2015). Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons. *Journal of Neurosurgery*, 122(2), 250-261. <https://doi.org/10.3171/2014.10.JNS132647>
- Chao, L. L., Haxby, J. V., & Martin, A. (1999). Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. *Nature Neuroscience*, 2(10), 913-919. <https://doi.org/10.1038/13217>
- Charles, S. T., & Carstensen, L. L. (2010). Social and emotional aging. *Annual Review of Psychology*, 61(1), 383-409. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.093008.100448>
- Charlton, R. A., Barrick, T. R., Markus, H. S., & Morris, R. G. (2009). Theory of mind associations with other cognitive functions and brain imaging in normal aging. *Psychology and Aging*, 24(2), 338-348. <https://doi.org/10.1037/a0015225>
- Chee, M. W. L., Goh, J. O. S., Venkatraman, V., Tan, J. C., Gutchess, A., Sutton, B., ... Park, D. (2006). Age-related changes in object processing and contextual binding revealed using fMR adaptation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(4), 495-507. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.4.495>
- Chen, J. M., & Morrison, A. B. (2010). Expanding the mind's workspace: Training and transfer effects with a complex working memory span task. *Psychonomic Bulletin and Review*, 17(2), 193-199. <https://doi.org/10.3758/PBR.17.2.193>
- Chen, N. -, Chou, Y. -, Song, A. W., & Madden, D. J. (2009). Measurement of spontaneous signal fluctuations in fMRI: adult age differences in intrinsic functional connectivity. *Brain Structure and Function*, 213(6), 571-585. <https://doi.org/10.1007/s00429-009-0218-4>
- Chen, Y., Shimotake, A., Matsumoto, R., Kunieda, T., Kikuchi, T., Miyamoto, S., ... Lambon Ralph, M. A. (2016). The 'when' and 'where' of semantic coding in the anterior temporal lobe: Temporal representational similarity analysis of electrocorticogram data. *Cortex*, 79, 1-13. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2016.02.015>
- Cheng, H. G., & Phillips, M. R. (2014). Secondary analysis of existing data: opportunities and implementation. *Shanghai Archives of Psychiatry*, 26(6), 371-375. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.214171>
- Cheng, S.-T. (2016). Cognitive reserve and the prevention of dementia: the role of physical and cognitive activities. *Current Psychiatry Reports*, 18(9), 85. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>
- Chew, T., Ho, K. A., & Loo, C. K. (2015). Inter- and intra-individual variability in response to transcranial direct current stimulation (tDCS) at varying current intensities. *Brain Stimulation*, 8(6), 1130-1137. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.031>
- Chopra, S., Shaw, M., Shaw, T., Sachdev, P. S., Anstey, K. J., & Cherbuin, N. (2018). More highly myelinated white matter tracts are associated with faster processing speed in healthy adults. *NeuroImage*, 171, 332-340. <https://doi.org/10.1101/152546>
- Chouinard, P. A., Whitwell, R. L., & Goodale, M. A. (2009). The lateral-occipital and the inferior-frontal cortex play different roles during the naming of visually presented objects. *Human Brain Mapping*, 30(12), 3851-3864. <https://doi.org/10.1002/hbm.20812>
- Christensen, H., Mackinnon, A. J., Korten, A., & Jorm, A. F. (2001). The « common cause hypothesis » of cognitive aging: Evidence for not only a common factor but also specific associations of age with vision and grip strength in a cross-sectional analysis. *Psychology and Aging*, 16(4), 588-599. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.16.4.588>
- Christmas, C., & Andersen, R. A. (2000). Exercise and older patients: guidelines for the clinician. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(3), 318-324. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb02654.x>
- Christophe, V., Antoine, P., Leroy, T., & Delelis, G. (2009). Évaluation de deux stratégies de régulation émotionnelle: la suppression expressive et la réévaluation cognitive. *Revue européenne de psychologie appliquée*, 59(1), 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.erap.2008.07.001>
- Cohen, G., & Faulkner, D. (1986). Memory for proper names: Age differences in retrieval. *British Journal of Developmental Psychology*, 4, 187-197. <https://doi.org/10.1111/j.2044-835X.1986.tb01010.x>
- Colcombe, S. J., Kramer, A. F., Erickson, K. I., Scalf, P., McAuley, E., Cohen, N. J., ... Elavsky, S. (2004). Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proceedings of the National*



- Academy of Sciences*, 101(9), 3316-3321. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400266101>
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). *Fitness effects on the cognitive function of older adults: A Meta-Analytic Study*. *Psychological science* (Vol. 14). <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
- Collins, K., & Mohr, C. (2013). Performance of younger and older adults in lateralised right and left hemisphere asymmetry tasks supports the HAROLD model. *Laterality*, 18(4), 491-512. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2012.724072>
- Comijs, H. C., Jonker, C., Beekman, A. T. F., & Deeg, D. J. H. (2001). The association between depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(4), 361-367. <https://doi.org/10.1002/gps.343>
- Connor, L. T., Spiro, A., Obler, L. K., & Albert, M. L. (2004). Change in Object Naming Ability During Adulthood. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 59(5), P203-P209. <https://doi.org/10.1093/geronb/59.5.P203>
- Constantinidou, F., Christodoulou, M., & Prokopiou, J. (2012). The effects of age and education on executive functioning and oral naming performance in greek cypriot adults : the neurocognitive study for the aging. *Folia Phoniatr Logop*, 64, 187-198. <https://doi.org/10.1159/000340015>
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron*. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>
- Corral, M., Rodriguez, M., Amenedo, E., Sanchez, J. L., & Diaz, F. (2006). Cognitive reserve, age, and neuropsychological performance in healthy participants. *Developmental Neuropsychology*, 29(3), 479-491. [https://doi.org/10.1207/s15326942dn2903\\_6](https://doi.org/10.1207/s15326942dn2903_6)
- Corrigan, J. D., & Hinkeldey, N. S. (1987). Relationships between Parts A and B of the Trail Making Test. *Journal of Clinical Psychology*, 43(4), 402-409. [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198707\)43:4<402::AID-JCLP2270430411>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198707)43:4<402::AID-JCLP2270430411>3.0.CO;2-E)
- Cotelli, M., Manenti, R., Rosini, S., Calabria, M., Brambilla, M., Bisiacchi, P. S., ... Miniussi, C. (2010). Action and Object Naming in Physiological Aging: An rTMS Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2, 151. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00151>
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L.-A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, 30(9), 464-472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
- Craik, F. I. M., & Byrd, M. (1982). Aging and Cognitive Deficits. In F. I. M. Craik & S. Trehub (Éd.), *Aging and Cognitive Processes* (p. 191-211). New York, NY: Plenum Press. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4178-9_11)
- Crosson, B., Cato, M. A., Sadek, J. R., Gökçay, D., Bauer, R. M., Fischler, I. S., ... Briggs, R. W. (2002). Semantic monitoring of words with emotional connotation during fMRI: Contribution of anterior left frontal cortex. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(5), 607-622. <https://doi.org/10.1017/S1355617702801394>
- Curlik, D. M., & Shors, T. J. (2013). Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology*, 64(1), 506-514. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.027>
- Czernochowski, D., Fabiani, M., & Friedman, D. (2008). Use it or lose it? SES mitigates age-related decline in a recency/recognition task. *Neurobiology of aging*, 29(6), 945-958. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.12.017>
- D'Argembeau, A., Ruby, P., Collette, F., Degueldre, C., Balteau, E., Luxen, A., ... Salmon, E. (2007). Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(6), 935-944. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.6.935>
- D'Esposito, M., Deouell, L. Y., & Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: A challenge for neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(11), 863-872. <https://doi.org/10.1038/nrn1246>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37), 13848-13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- Dartinet, V., & Martinaud, O. (2005). La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 5(29), 43-46.

- [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1627-4830\(05\)82606-6](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1627-4830(05)82606-6)
- Davey, J., Cornelissen, P. L., Thompson, H. E., Sonkusare, S., Hallam, G., Smallwood, J., & Jefferies, E. (2015). Automatic and controlled semantic retrieval: TMS reveals distinct contributions of posterior middle temporal gyrus and angular gyrus. *Journal of Neuroscience*, *35*(46), 15230-15239. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4705-14.2015>
- Davies, K. G., Bell, B. D., Bush, A. J., Hermann, B. P., Curtis Dohan, G. F., & Jaap, A. S. (1998). Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus. *Epilepsia*, *39*(4), 407-419. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01393.x>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Buchler, N. G., White, L. E., Madden, D. J., & Cabeza, R. (2009). Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *NeuroImage*, *46*(2), 530-541. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.01.068>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Qué PASA? the posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1201-1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- de la Vega, A., Chang, L. J., Banich, M. T., Wager, T. D., & Yarkoni, T. (2016). Large-scale meta-analysis of human medial frontal cortex reveals tripartite functional organization. *The Journal of Neuroscience*, *36*(24), 6553-6562. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4402-15.2016>
- de Zubicaray, G. I., Rose, S. E., & McMahon, K. L. (2011). The structure and connectivity of semantic memory in the healthy older adult brain. *NeuroImage*, *54*(2), 1488-1494. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.058>
- Dell, G. S. (1986). A spreading-activation Theory of retrieval in sentence production. *Psychological Review*, *93*(3), 283-321. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.93.3.283>
- Dell, G. S., & O'Seaghdha, P. G. (1992). Stages of lexical access in language production. *Cognition*, *42*(1-3), 287-314. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(92\)90046-K](https://doi.org/10.1016/0010-0277(92)90046-K)
- Deltour, J. J. (1993). Echelle de vocabulaire Mill Hill de JC Raven. In *Adaptation française et normes européennes du Mill Hill et du Standard Progressive Matrices de Raven (PM38)*. Braine-le-Château: Editions l'application des techniques modernes.
- Demonet, J.-F., Thierry, G., & Cardebat, D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiological Reviews*, *85*(1), 49-95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2003>
- Dennis, N. A., Daselaar, S., & Cabeza, R. (2007). Effects of aging on transient and sustained successful memory encoding activity. *Neurobiology of aging*, *28*(11), 1749-1758. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.07.006>
- Dennis, N. A., Hayes, S. M., Prince, S. E., Madden, D. J., Huettel, S. A., & Cabeza, R. (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. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.34.4.791>
- Deschamps, I., Baum, S. R., & Gracco, V. L. (2014). On the role of the supramarginal gyrus in phonological processing and verbal working memory: Evidence from rTMS studies. *Neuropsychologia*, *53*, 39-46. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2013.10.015>
- Desmond, J. E., & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: Statistical power analyses. *Journal of Neuroscience Methods*, *118*(2), 115-128. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(02\)00121-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(02)00121-8)
- Desseilles, M., Schwartz, S., Dang-Vu, T. T., Sterpenich, V., Anseau, M., Maquet, P., & Phillips, C. (2011). Depression alters "top-down" visual attention: A dynamic causal modeling comparison between depressed and healthy subjects. *NeuroImage*, *54*(2), 1662-1668. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.08.061>
- Diamond, M. C., Krech, D., & Rosenzweig, M. R. (1964). The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*, *123*(1), 111-119. <https://doi.org/10.1002/cne.901230110>
- Diaz, M. T., Rizio, A. A., & Zhuang, J. (2016). The neural language systems that support healthy aging: integrating function, structure, and behavior. *Language and Linguistics Compass*, *10*(7), 314-334. <https://doi.org/10.1111/lnc3.12199>
- Dillon, D. G., Ritchey, M., Johnson, B. D., & LaBar, K. S. (2007). Dissociable effects of conscious

- emotion regulation strategies on explicit and implicit memory. *Emotion*, 7(2), 354-365. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.354>
- Ding, J., Chen, K., Chen, Y., Fang, Y., Yang, Q., Lv, Y., ... Han, Z. (2016). The left fusiform gyrus is a critical region contributing to the core behavioral profile of semantic dementia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 215. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00215>
- Dolan, R. J. (2002). Emotion, cognition, and behavior. *Science*, 298(5596), 1191-1194. <https://doi.org/10.1126/science.1076358>
- Dolcos, F., Iordan, A. D., & Dolcos, S. (2011). Neural correlates of emotion–cognition interactions: A review of evidence from brain imaging investigations. *Journal of Cognitive Psychology*, 23(6), 669-694. <https://doi.org/10.1080/20445911.2011.594433>
- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging : Right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 819-825. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00068-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00068-4)
- Donnelly, K. M., Allendorfer, J. B., & Szaflarski, J. P. (2011). Right hemispheric participation in semantic decision improves performance. *Brain research*, 1419, 105-116. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.08.065>
- Drag, L. L., Light, S. N., Langenecker, S. A., Hazlett, K. E., Wilde, E. A., Welsh, R., ... Bieliauskas, L. A. (2016). Patterns of frontoparietal activation as a marker for unsuccessful visuospatial processing in healthy aging. *Brain Imaging and Behavior*, 10(3), 686-696. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9428-y>
- du Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., ... Dubois, B. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: A lesion study. *Brain*, 129(12), 3315-3328. <https://doi.org/10.1093/brain/awl244>
- Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P. J., Vellas, B., & Michel, B. (2002). "The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 31(36), 1696-1699.
- Duffau, H., Gatignol, P., Mandonnet, E., Peruzzi, P., Tzourio-Mazoyer, N., & Capelle, L. (2005). New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain*, 128(4), 797-810. <https://doi.org/10.1093/brain/awh423>
- Duffau, H., Gatignol, P., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2009). Is the left uncinate fasciculus essential for language? : AA cerebral stimulation study. *Journal of Neurology*, 256(3), 382-389. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0053-9>
- Duffau, H., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2014). A re-examination of neural basis of language processing: Proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain and Language*, 131, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.011>
- Ebner, N. C., & Fischer, H. (2014). Emotion and aging: evidence from brain and behavior. *Frontiers in Psychology*, 5, 1007. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00996>
- Eckert, M. A. (2011). Slowing down: Age-related neurobiological predictors of processing speed. *Frontiers in Neuroscience*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2011.00025>
- Eichenbaum, H. (2017). Memory: organization and control. *Annual review of psychology*, 68, 19-45. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044131>
- Erickson, K. I., Leckie, R. L., & Weinstein, A. M. (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of Aging*, 35, S20-S28. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2014.03.034>
- Esterman, M., Tamber-Rosenau, B. J., Chiu, Y.-C., & Yantis, S. (2010). Avoiding non-independence in fMRI data analysis: Leave one subject out. *NeuroImage*, 50, 572-576. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.10.092>
- Etard, O., Mellet, E., Papathanassiou, D., Benali, K., Houdé, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2000). Picture naming without Broca's and Wernicke's area. *Neuroreport*, 11(3), 617-622. <https://doi.org/10.1097/00001756-200002280-00036>
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(2), 85-93. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2010.11.004>
- Evans, D. A., Hebert, L. E., Beckett, L. A., Scherr, P. A., Albert, M. S., Chown, M. J., ... Taylor, J. O.

- (1997). Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Archives of Neurology*, 54(11), 1399-1405. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550230066019>
- Evrard, M. (2002). Ageing and lexical access to common and proper names in picture naming. *Brain and Language*, 81(1-3), 174-179. <https://doi.org/10.1006/brln.2001.2515>
- Farias, S. T., Harrington, G., Broomand, C., & Seyal, M. (2005). Differences in functional MR imaging activation patterns associated with confrontation naming and responsive naming. *American Journal of Neuroradiology*, 26(10), 2492-2499.
- Farmer, J., Zhao, X., Van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. H., & Christie, B. R. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male sprague-dawley rats in vivo. *Neuroscience*, 124(1), 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.09.029>
- Federmeier, K. D., McLennan, D. B., Ochoa, E., & Kutas, M. (2002). The impact of semantic memory organization and sentence context information on spoken language processing by younger and older adults: An ERP study. *Psychophysiology*, 39(2), 133-146. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3920133>
- Ferrand, L. (1997). La dénomination d'objets : théories et données. *L'année psychologique*, 97(1), 113-146. <https://doi.org/10.3406/psy.1997.28939>
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(3), 384-400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Ferreira, L. K., Regina, A. C. B., Kovacevic, N., Martin, M. da G. M., Santos, P. P., Carneiro, C. de G., ... Busatto, G. F. (2016). Aging effects on whole-brain functional connectivity in adults free of cognitive and psychiatric disorders. *Cerebral Cortex*, 26(9), 3851-3865. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv190>
- Ferris, L. T., Williams, J. S., & Shen, C.-L. (2007). The Effect of Acute Exercise on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels and Cognitive Function. *Med. Sci. Sports Exerc*, 39(4), 728-734. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31802f04c7>
- Fertonani, A., Brambilla, M., Cotelli, M., & Miniussi, C. (2014). The timing of cognitive plasticity in physiological aging: A tDCS study of naming. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 131. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00131>
- Fertonani, A., Rosini, S., Cotelli, M., Rossini, P. M., & Miniussi, C. (2010). Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behavioural Brain Research*, 208(2), 311-318. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2009.10.030>
- Feyereisen, P. (1997). A meta-analytic procedure shows an age-related decline in picture naming: comments on Goulet, Ska, and Kahn (1994). *Journal of speech, language, and hearing research*, 40(6), 1328-1333. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4006.1328>
- Feyereisen, P., Demaeght, N., & Samson, D. (1998). Why do picture naming latencies increase with age: General slowing, greater sensitivity to interference, or task-specific deficits? *Experimental Aging Research*, 24(1), 21-51. <https://doi.org/10.1080/036107398244346>
- Fillmore, P. T., Phillips-Meek, M. C., & Richards, J. E. (2015). Age-specific MRI brain and head templates for healthy adults from 20 through 89 years of age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 44. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00044>
- Fink, G. R., Marshall, J. C., Weiss, P. H., Toni, I., & Zilles, K. (2002). Task instructions influence the cognitive strategies involved in line bisection judgements: evidence from modulated neural mechanisms revealed by fMRI. *Neuropsychologia* (Vol. 40). [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00087-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00087-2)
- Fiori, V., Coccia, M., Marinelli, C. V., Vecchi, V., Bonifazi, S., Gabriella Ceravolo, M., ... Marangolo, P. (2011). Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(9), 2309-2323. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21579>
- Fisk, J. E., & Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting, and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(7), 874-890. <https://doi.org/10.1080/13803390490510680>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). « Mini-mental state ». A practical method for

- grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Foubert-Samier, A., Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Helmer, C., Allard, M., & Dartigues, J.-F. (2012). Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: A population-based study. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 423.e15. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.09.023>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673-9678. <https://doi.org/10.2307/3376032>
- Frässle, S., Paulus, F. M., Krach, S., Schweinberger, S. R., Stephan, K. E., & Jansen, A. (2016). Mechanisms of hemispheric lateralization: Asymmetric interhemispheric recruitment in the face perception network. *NeuroImage*, 124, 977-988. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.055>
- Fratiglioni, L., Paillard-borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *The Lancet Neurology*, 3(6), 343-353. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00767-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00767-7)
- Friederici, A. D. (2009). Pathways to language: fiber tracts in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Current Trends. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.01.001>
- Frier, B., Yang, P., & Taylor, A. W. (2006). Diabetes, aging and physical activity. *European Review of Aging and Physical Activity*, 3(2), 63-73. <https://doi.org/10.1007/s11556-006-0010-x>
- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 19(4), 1273-1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7)
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Poline, J.-B., Grasby, P. J., Williams, S. C., Frackowiak, R. S. J., & Turner, R. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage*, 2, 45-53. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1007>
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2(4), 189-210. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020402>
- Froger, C., Taconnat, L., Landré, L., Beigneux, K., & Isingrini, M. (2009). Effects of level of processing at encoding and types of retrieval task in mild cognitive impairment and normal aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31(3), 312-321. <https://doi.org/10.1080/13803390802112554>
- Furnival, G. M., & Wilson, R. W. (1974). Regressions by leaps and bounds. *Technometrics*, 42(1), 69-79. <https://doi.org/10.1080/00401706.2000.10485982>
- Gable, S. L., Reis, H. T., Impett, E. A., & Asher, E. R. (2004). What do you do when things go right? The intrapersonal and interpersonal benefits of sharing positive events. *Journal of personality and social psychology*, 87(2), 228-245. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.87.2.228>
- Gabrieli, J. D., Poldrack, R. A., & Desmond, J. E. (1998). The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 95(3), 906-913. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.906>
- Gajewski, P. D., & Falkenstein, M. (2016). Physical activity and neurocognitive functioning in aging - a condensed updated review. *European Review of Aging and Physical Activity*, 13(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s11556-016-0161-3>
- Galdo-Alvarez, S., Lindín, M., & Díaz, F. (2009). Age-related prefrontal over-recruitment in semantic memory retrieval: Evidence from successful face naming and the tip-of-the-tongue state. *Biological Psychology*, 82(1), 89-96. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCHO.2009.06.003>
- Galinsky, A. D., Ku, G., & Wang, C. S. (2005). Perspective-taking and self-other overlap: Fostering social bonds and facilitating social coordination. *Group Processes and Intergroup Relations*, 8(2), 109-124. <https://doi.org/10.1177/1368430205051060>
- Gallagher, H. L., Happé, F., Brunswick, N., Fletcher, P. C., Frith, U., & Frith, C. D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, 38(1), 11-21. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(99\)00053-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00053-6)

- Gandini, D., Lemaire, P., Anton, J.-L., & Nazarian, B. (2008). Neural correlates of approximate quantification strategies in young and older adults: An fMRI study. *Brain Research, 1246*, 144-157. <https://doi.org/10.1016/J.BRAINRES.2008.09.096>
- Garrett, M. F. (1988). Processes in language production. In F. J. Newmeyer (Éd.), *Linguistics The Cambridge Survey: III. Language : Psychological and biological aspects* (p. 69-96). Cambridge: Cambridge University Press.
- Gazzaley, A., Clapp, W., Kelley, J., McEvoy, K., Knight, R. T., & D'Esposito, M. (2008). Age-related top-down suppression deficit in the early stages of cortical visual memory processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 105*(35), 13122-13126. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806074105>
- Gazzaley, A., Cooney, J. W., Rissman, J., & D'Esposito, M. (2005). Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. *Nature Neuroscience, 8*(10), 1298-1300. <https://doi.org/10.1038/nn1543>
- Geerligs, L., Maurits, N. M., Renken, R. J., & Lorst, M. M. (2014). Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Human Brain Mapping, 35*(1), 319-330. <https://doi.org/10.1002/hbm.22175>
- Geerligs, L., Renken, R. J., Saliassi, E., Maurits, N. M., & Lorst, M. M. (2015). A Brain-Wide Study of Age-Related Changes in Functional Connectivity. *Cerebral Cortex, 25*(7), 1987-1999. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu012>
- Geva, S., Jones, P. S., Crinion, J. T., Price, C. J., Baron, J.-C., & Warburton, E. A. (2012). The effect of aging on the neural correlates of phonological word retrieval. *Journal of cognitive neuroscience, 24*(11), 2135-2146. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00278](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00278)
- Giffard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Piolino, P., & Eustache, F. (2003). The hyperpriming phenomenon in normal aging: A consequence of cognitive slowing? *Neuropsychology, 17*(4), 594-601. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.4.594>
- Gilbert, J. R., & Moran, R. J. (2016). Inputs to prefrontal cortex support visual recognition in the aging brain. *Scientific Reports, 6*(1), 31943. <https://doi.org/10.1038/srep31943>
- Giogkarakis, E., Michaelides, M. P., & Constantinidou, F. (2013). The role of cognitive reserve in cognitive aging: Results from the neurocognitive study on aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 35*(10), 1024-1035. <https://doi.org/10.1080/13803395.2013.847906>
- Glass, T. A., Mendes De Leon, C. F., Bassuk, S. S., & Berkman, L. F. (2006). Social engagement and depressive symptoms in late life: Longitudinal findings. *Journal of Aging and Health, 18*(4), 604-628. <https://doi.org/10.1177/0898264306291017>
- Glisky, E. L. (2007). Changes in Cognitive Function in Human Aging. In D. R. Riddle (Éd.), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms* (CRC Press, p. 3-20). Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1201/9781420005523.sec1>
- Goh, J. O., & Park, D. C. (2009). Neuroplasticity and cognitive aging: The scaffolding theory of aging and cognition. *Restorative Neurology and Neuroscience, 27*(5), 391-403. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0493>
- Goh, J. O., Suzuki, A., & Park, D. C. (2010). Reduced neural selectivity increases fMRI adaptation with age during face discrimination. *NeuroImage, 51*(1), 336-344. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.107>
- Gold, B. T., Andersen, A. H., Jicha, G. A., & Smith, C. D. (2009). Aging influences the neural correlates of lexical decision but not automatic semantic priming. *Cerebral Cortex, 19*(11), 2671-2679. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp018>
- Gold, B. T., Balota, D. A., Jones, S. J., Powell, D. K., Smith, C. D., & Andersen, A. H. (2006). Dissociation of automatic and strategic lexical-semantics: Functional magnetic resonance imaging evidence for differing roles of multiple frontotemporal regions. *Journal of Neuroscience, 26*(24), 6523-6532. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0808-06.2006>
- Goldin, P. R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J. J. (2008). The neural bases of emotion regulation: Reappraisal and suppression of negative emotion. *Biological Psychiatry, 63*(6), 577-586. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.031>
- Goldstein, G., & Shelly, C. (1981). Does the right hemisphere age more rapidly than the left? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 3*(1), 65-78.

- Gollan, T. H., & Brown, A. S. (2006). From tip-of-the-tongue (TOT) data to theoretical implications in two steps: When more TOTs means better retrieval. *Journal of Experimental Psychology: General*, *135*(3), 462-483. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.135.3.462>
- Goral, M., Spito III, A., Albert, M. L., Obler, L. K., & Connor, L. T. (2007). Change in lexical retrieval skills in adulthood. *The Mental Lexicon*, *2*(2), 2-5. <https://doi.org/10.1075/ml.2.2.05gor>
- Gordon, J. K., & Kurczek, J. C. (2014). The aging neighborhood: Phonological density in word retrieval. *Language and cognitive processes*, *29*(3), 326-344. <https://doi.org/10.1080/01690965.2013.837495>
- Gorno Tempini, M., Price, C. J., Josephs, O., Vandenberghe, R., Cappa, S. F., Kapur, N., ... Tempini, M. L. (1998). The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*, *121*(11), 2103-2118. <https://doi.org/10.1093/brain/121.11.2103>
- Goulet, P., Ska, B., & Kahn, H. J. (1994). Is there a decline in picture naming with advancing age? *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *37*(3), 629-644. <https://doi.org/10.1044/jshr.3703.629>
- Gow, A. J., Pattie, A., & Deary, I. J. (2017). Lifecourse activity participation from early, mid, and later adulthood as determinants of cognitive aging: The lothian birth cohort 1921. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, *72*(1), 25-37. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw124>
- Gow, D. W. (2012). The cortical organization of lexical knowledge: A dual lexicon model of spoken language processing. *Brain and Language*, *121*(3), 273-288. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2012.03.005>
- Grady, C. (2012). The cognitive neuroscience of ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(7), 491-505. <https://doi.org/10.1038/nrn3256>
- Grady, C. L. (2000). Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biological Psychology*, *54*(1-3), 259-281. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(00\)00059-4](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(00)00059-4)
- Grady, C. L., Bernstein, L. J., Beig, S., & Siegenthaler, A. L. (2002). The effects of encoding task on age-related differences in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychology and Aging*, *17*(1), 7-23. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.7>
- Grady, C. L., Maisog, J., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., ... Der, M. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *The Journal of Neuroscience*, *14*(3), 1450-1462. <https://doi.org/10.1080/09541440042000304>
- Grady, C., Sarraf, S., Saverino, C., & Campbell, K. (2016). Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks. *Neurobiology of Aging*, *41*, 159-172. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.020>
- Graves, A. B., Mortimer, J. A., Larson, E. B., Wenzlow, A., Bowen, J. D., & McCormick, W. C. (1996). Head circumference as a measure of cognitive reserve. *The British Journal of Psychiatry*, *169*(1), 86-92. <https://doi.org/10.1192/bjp.169.1.86>
- Graves, W. W., Grabowski, T. J., Mehta, S., & Gordon, J. K. (2007). A neural signature of phonological access: distinguishing the effects of word frequency from familiarity and length in overt picture naming. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*(4), 617-631. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.4.617>
- Graves, W. W., Grabowski, T. J., Mehta, S., & Gupta, P. (2008). The left posterior superior temporal gyrus participates specifically in accessing lexical phonology. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(9), 1698-1710. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20113>
- Greenberg, D. L., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(5), 748-753. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000676>
- Greenough, W. T., McDonald, J. W., Parnisari, R. M., & Camel, J. E. (1986). Environmental conditions modulate degeneration and new dendrite growth in cerebellum of senescent rats. *Brain Research*, *380*(1), 136-143. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91437-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91437-X)
- Greenwood, P. M. (2007). Functional plasticity in cognitive aging: Review and hypothesis. *Neuropsychology*, *21*(6), 657-673. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.6.657>
- Grieder, M., Crinelli, R. M., Koenig, T., Wahlund, L. O., Dierks, T., & Wirth, M. (2012). Electrophysiological and behavioral correlates of stable automatic semantic retrieval in aging.

- Neuropsychologia*, 50(1), 160-171. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.11.014>
- Groot, C., van Loenhoud, A. C., Barkhof, F., van Berckel, B. N. M., Koene, T., Teunissen, C. C., ... Ossenkoppele, R. (2018). Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease. *Neurology*, 90(2), e149-e156. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004802>
- Gross, J. J. (1998). The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *General Review in Psychology*, 2(3), 271-299. <https://doi.org/10.1017/S0048577201393198>
- Gross, J. J. (2002). Emotion regulation: Affective, cognitive, and social consequences. *Psychophysiology*, 39(3), 281-291. <https://doi.org/10.1017/S0048577201393198>
- Gross, J. J., Carstensen, L. L., Pasupathi, M., Tsai, J., Skorpen, C. G., & Hsu, A. Y. C. (1998). Emotion and aging: Experience, expression, and control. *Psychology and Aging*, 12(4), 590-599. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.4.590>
- Gross, J. J., & John, O. P. (2003). Individual differences in two emotion regulation processes: Implications for affect, relationships, and well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85(2), 348-362. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.2.348>
- Gross, J. J., Richards, J. M., & John, O. P. (2006). Emotion regulation in everyday life. In D. K. Snyder, J. A. Simpson, & J. N. Hughes (Éd.), *Emotion Regulation in Families: Pathways to Dysfunction and Health* (p. 13-35). Washington, DC: American Psychological Association. <https://doi.org/10.1177/1469540507081630>
- Grossman, M., Cooke, A., DeVita, C., Alsop, D., Detre, J., Chen, W., & Gee, J. (2002). Age-related changes in working memory during sentence comprehension: An fMRI study. *NeuroImage*, 15(2), 302-317. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0971>
- Grossman, M., McMillan, C., Moore, P., Ding, L., Glosser, G., Work, M., & Gee, J. (2004). What's in a name: Voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain*, 127(3), 628-649. <https://doi.org/10.1093/brain/awh075>
- Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: A review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.2087>
- Gutchess, A. H., Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2007). Aging, self-referencing, and medial prefrontal cortex. *Social neuroscience*, 2(2), 117-133. <https://doi.org/10.1080/17470910701399029>
- Gutchess, A. H., Welsh, R. C., Hedden, T., Bangert, A., Minear, M., Liu, L. L., & Park, D. C. (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. <https://doi.org/10.1162/0898929052880048>
- Gyurak, A., Goodkind, M. S., Kramer, J. H., Miller, B. L., & Levenson, R. W. (2012). Executive functions and the down-regulation and up-regulation of emotion. *Cognition & Emotion*, 26(1), 103-118. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.557291>
- Habas, C., Kamdar, N., Nguyen, D., Prater, K., Beckmann, C. F., Menon, V., & Greicius, M. D. (2009). Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *Journal of Neuroscience*, 29(26), 8586-8594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1868-09.2009>
- Haga, S. M., Kraft, P., & Corby, E.-K. (2009). Emotion regulation: antecedents and well-being outcomes of cognitive reappraisal and expressive suppression in cross-cultural samples. *Journal of Happiness Studies*, 10(3), 271-291. <https://doi.org/10.1007/s10902-007-9080-3>
- Hale, S., & Myerson, J. (1996). Experimental evidence for differential slowing in the lexical and nonlexical domains. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 3(2), 154-165. <https://doi.org/10.1080/13825589608256621>
- Hale, S., Myerson, J., Smith, G. A., & Poon, L. W. (1988). Age, variability, and speed: between-subjects diversity. *Psychology and aging*, 3, 407-410. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.3.4.407>
- Hamamé, C. M., Alario, F.-X., Llorens, A., Liégeois-Chauvel, C., & Trébuchon-Da Fonseca, A. (2014). High frequency gamma activity in the left hippocampus predicts visual object naming performance. *Brain and Language*, 135, 104-114. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2014.05.007>
- Hamberger, M. J., Seidel, W. T., Goodman, R. R., & McKhann II, G. M. (2010). Does cortical mapping protect naming if surgery includes hippocampal resection? *Annals of neurology*, 67(3), 345-352.



- <https://doi.org/10.1002/ana.21903>
- Hamberger, M. J., Seidel, W. T., Goodman, R. R., Williams, A., Perrine, K., Devinsky, O., & McKhann, G. M. (2007). Evidence for cortical reorganization of language in patients with hippocampal sclerosis. *Brain*, *130*(11), 2942-2950. <https://doi.org/10.1093/brain/awm187>
- Hampstead, B. M., Brown, G. S., & Hartley, J. F. (2014). Transcranial direct current stimulation modulates activation and effective connectivity during spatial navigation. *Brain Stimulation*, *7*(2), 314-324. <https://doi.org/10.1016/J.BRS.2013.12.006>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med*, *29*(4), 737-752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>.Normal
- Harris, G. J., Chabris, C. F., Clark, J., Urban, T., Aharon, I., Steele, S., ... Tager-Flusberg, H. (2006). Brain activation during semantic processing in autism spectrum disorders via functional magnetic resonance imaging. *Brain and Cognition*, *61*(1), 54-68. <https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2005.12.015>
- Hasbrooke, R. E., & Chiarello, C. (1998). Bihemispheric processing of redundant bilateral lexical information. *Neuropsychology*, *12*(1), 78-94. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.12.1.78>
- Hasher, L., Stoltzfus, E. R., Zacks, R. T., & Rypma, B. (1991). Age and Inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *17*(1), 163-169. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.17.1.163>
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. In G. H. Bower (Éd.), *Psychology of Learning and Motivation* (Academic P, Vol. 22, p. 193-225). San Diego, CA: Academic Press. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60041-9](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60041-9)
- Hayes, J. P., Morey, R. A., Petty, C. M., Seth, S., Smoski, M. J., McCarthy, G., & LaBar, K. S. (2010). Staying cool when things get hot: emotion regulation modulates neural mechanisms of memory encoding. *Frontiers in Human Neuroscience*, *4*, 230. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00230>
- Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., ... Snyder, A. Z. (2004). Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: Evidence from diffusion tensor imaging. *Cerebral Cortex*, *14*(4), 410-423. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh003>
- Heath, S., McMahon, K., Nickels, L., Angwin, A., MacDonald, A., van Hees, S., ... Copland, D. (2012). The neural correlates of picture naming facilitated by auditory repetition. *BMC Neuroscience*, *13*(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-21>
- Hedden, T., Lautenschlager, G., & Park, D. C. (2005). Contributions of processing ability and knowledge to verbal memory tasks across the adult life-span. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology*, *58*(1), 169-190. <https://doi.org/10.1080/02724980443000179>
- Heinzel, S., Metzger, F. G., Ehrlis, A. C., Korell, R., Alboji, A., Haeussinger, F. B., ... the TREND Study Consortium. (2013). Aging-related cortical reorganization of verbal fluency processing: a functional near-infrared spectroscopy study. *Neurobiology of Aging*, *34*(2), 439-450. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.021>
- Helder, E. J., Zuverza-Chavarria, V., & Whitman, R. D. (2016). Executive functioning and lateralized semantic priming in older adults. *Cogent Psychology*, *3*(1). <https://doi.org/10.1080/23311908.2016.1182687>
- Herbet, G., Moritz-Gasser, S., & Duffau, H. (2018). Electrical stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex impairs semantic cognition. *Neurology*, *10*, 1-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005174>
- Hertrich, I., Dietrich, S., & Ackermann, H. (2016). The role of the supplementary motor area for speech and language processing. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Pergamon. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.030>
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2000). Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(4), 131-138. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01463-7](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01463-7)
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The Cortical Organization of Speech Processing Model of Speech Perception and Production View project Mid-level audition View project. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(5), 393. <https://doi.org/10.1038/nrn2113>
- Hodge, S. M., Makris, N., Kennedy, D. N., Caviness, V. S., Howard, J., McGrath, L., ... Harris, G. J. (2010). Cerebellum, language, and cognition in autism and specific language impairment. *Journal*

- of Autism and Developmental Disorders*, 40(3), 300-316. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0872-7>
- Hodzick, S., & Lemaire, P. (2011). Inhibition and shifting capacities mediate adults' age-related differences in strategy selection and repertoire. *Acta Psychologica*, 137(3), 335-344. <https://doi.org/10.1016/J.ACTPSY.2011.04.002>
- Hoffman, P., & Morcom, A. M. (2018). Age-related changes in the neural networks supporting semantic cognition: A meta-analysis of 47 functional neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84, 134-150. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.010>
- Holland, R., Leff, A. P., Josephs, O., Galea, J. M., Desikan, M., Price, C. J., ... Crinion, J. (2011). Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Current Biology*, 21(16), 1403-1407. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2011.07.021>
- Holland, R., Leff, A. P., Penny, W. D., Rothwell, J. C., & Crinion, J. (2016). Modulation of frontal effective connectivity during speech. *NeuroImage*, 140, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.037>
- Holtzman, R. E., Rebok, G. W., Saczynski, J. S., Kouzis, A. C., Wilcox Doyle, K., & Eaton, W. W. (2004). Social Network Characteristics and Cognition in Middle-Aged and Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 59(6), 278-284. <https://doi.org/10.1093/geronb/59.6.P278>
- Howard, D. V., Shaw, R. J., & Heisey, J. G. (1986). Aging and the time course of semantic activation. *Journals of Gerontology*, 41(2), 195-203. <https://doi.org/10.1093/geronj/41.2.195>
- Hoyau, E., Boudiaf, N., Cousin, E., Pichat, C., Fournet, N., Krainik, A., ... Baciú, M. (2017). Aging modulates the hemispheric specialization during word production. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9, 125. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00125>
- Hoyau, E., Cousin, E., Jaillard, A., & Baciú, M. (2016). Modulation of the inter-hemispheric processing of semantic information during normal aging. A divided visual field experiment. *Neuropsychologia*, 93, 425-436. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2015.12.027>
- Huang, C.-M., Lee, S.-H., Hsiao, I.-T., Kuan, W.-C., Wai, Y.-Y., Ko, H.-J., ... Liu, H.-L. (2010). Study-specific EPI template improves group analysis in functional MRI of young and older adults. *Journal of Neuroscience Methods*, 189(2), 257-266. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2010.03.021>
- Hughes, T. F. (2008). *The role of lifestyle factors in cognitive aging and dementia*. University of South Florida.
- Hultsch, D. F., Hammer, M., & Small, B. J. (1993). Age differences in cognitive performance in later life: Relationships to self-reported health and activity life style. *Article in Journal of Gerontology*, 48(1), 1-11. <https://doi.org/10.1093/geronj/48.1.P1>
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., & Dixon, R. A. (1999). Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychology and aging*, 14(2), 245-263. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.14.2.245>
- Hultsch, D. F., Hertzog, C., Small, B. J., McDonald-Miszczak, L., & Dixon, R. A. (1992). Short-term longitudinal change in cognitive performance in later life. *Psychology and aging*, 7(4), 571-584. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.7.4.571>
- Hultsch, D. F., MacDonald, S. W. S., & Dixon, R. A. (2002). Variability in reaction time performance of younger and older adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(2), P101-P115. <https://doi.org/10.1093/geronb/57.2.P101>
- Humphreys, G. W., Riddoch, M. J., & Quinlan, P. T. (1988). Cascade processes in picture identification. *Cognitive Neuropsychology*, 5(1), 67-104. <https://doi.org/10.1080/02643298808252927>
- Hurley, R. S., Bonakdarpour, B., Wang, X., & Mesulam, M. M. (2015). Asymmetric connectivity between the anterior temporal lobe and the language network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(3), 464-473. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00722](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00722)
- Indefrey, P. (2011). The Spatial and Temporal Signatures of Word Production Components: A Critical Update. *Frontiers in Psychology*, 2, 1-16. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00255>
- Indefrey, P., & Levelt, W. J. M. (2000). The neural correlates of language production. In M. Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences* (2nd éd., p. 845-865). Cambridge, MA: MIT Press.
- Indefrey, P., & Levelt, W. J. M. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, 92(1-2), 101-144. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2002.06.001>

- Inui, T. S. (2003). The Need for an Integrated Biopsychosocial Approach to Research on Successful Aging. *Annals of Internal Medicine*, 139((5\_Part\_2)), 391-394. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5\\_Part\\_2-200309021-00002](https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_2-200309021-00002)
- Jack, C. R., Petersen, R. C., Xu, Y. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., ... Kokmen, E. (1999). Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology*, 52(7), 1397-1403. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.7.1397>
- Jaeger, T. F., Furth, K., & Hilliard, C. (2012). Phonological overlap affects lexical selection during sentence production. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 38(5), 1439-1449. <https://doi.org/10.1037/a0027862>
- James, L. E. (2004). Meeting Mr. Farmer versus meeting a farmer: specific effects of aging on learning proper names. *Psychology and Aging*, 19(3), 515-522. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.3.515>
- James, L. E., & Burke, D. M. (2000). Phonological priming effects on word retrieval and tip-of-the-tongue experiences in young and older adults. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 26(6), 1378-1391. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.26.6.1378>
- Jansen, A., Menke, R., Sommer, J., Förster, A. F., Bruchmann, S., Hempleman, J., ... Knecht, S. (2006). The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI-Robustness and reproducibility. *NeuroImage*, 33(1), 204-217. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.019>
- Japee, S., Holiday, K., Satyshur, M. D., Mukai, I., & Ungerleider, L. G. (2015). A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9, 23. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00023>
- Jefferies, E. (2013). The neural basis of semantic cognition: Converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex*, 49(3), 611-625. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2012.10.008>
- Jivraj, S., Nazroo, J., Vanhoutte, B., & Chandola, T. (2014). Aging and subjective well-being in later life. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 69(6), 930-941. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbu006>
- John, O. P., & Gross, J. J. (2004). Healthy and unhealthy emotion regulation: personality processes, individual differences, and life span development. *Journal of Personality*, 72(6), 1301-1334. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.2004.00298.x>
- Jongman, S. R. (2017). Sustained Attention Ability Affects Simple Picture Naming. *Collabra: Psychology*, 3(1), 1-13. <https://doi.org/10.1525/collabra.84>
- Jopp, D., & Hertzog, C. (2007). Activities, self-referent memory beliefs, and cognitive performance: Evidence for direct and mediated relations. *Psychology and Aging*, 22(4), 811-825. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.4.811>
- Jung-Beeman, M. (2005). Bilateral brain processes for comprehending natural language. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(11), 512-518. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.09.009>
- Kalafat, M., Hugonot-Diener, L., & Poitrenaud, J. (2003). Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS), version GRECO. *Revue de neuropsychologie*, 13(2), 209-236.
- Kan, I. P., & Thompson-Schill, S. L. (2004). Selection from perceptual and conceptual representations. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 4(4), 466-482. <https://doi.org/10.3758/CABN.4.4.466>
- Kannurpatti, S. S., Motes, M. A., Rypma, B., & Biswal, B. B. (2010). Neural and vascular variability and the fMRI-BOLD response in normal aging. *Magnetic Resonance Imaging*, 28(4), 466-476. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2009.12.007>
- Karp, A., Paillard-Borg, S., Wang, H.-X., Silverstein, M., Windblad, B., & Fratiglioni, L. (2006). Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(2), 65-73. <https://doi.org/10.1159/000089919>
- Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43(1), 13-20. [https://doi.org/10.1212/WNL.43.1\\_Part\\_1.13](https://doi.org/10.1212/WNL.43.1_Part_1.13)
- Kauffmann, L., Chauvin, A., Pichat, C., & Peyrin, C. (2015). Effective connectivity in the neural network underlying coarse-to-fine categorization of visual scenes. A dynamic causal modeling study. *Brain and Cognition*, 99, 46-56. <https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2015.07.004>
- Kavé, G., Gavrieli, R., & Mashal, N. (2014). Stronger left-hemisphere lateralization in older versus

- younger adults while processing conventional metaphors. *Laterality*, 19(6), 705-717. <https://doi.org/10.1080/1357650X.2014.905584>
- Kavé, G., Knafo, A., & Gilboa, A. (2010). The rise and fall of word retrieval across the lifespan. *Psychology and Aging*, 25(3), 719-724. <https://doi.org/10.1037/a0018927>
- Kavé, G., & Mashal, N. (2012). Age-related differences in word-retrieval but not in meaning generation. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 19(4), 515-529. <https://doi.org/10.1080/13825585.2011.638975>
- Kavé, G., Samuel-Enoch, K., & Adiv, S. (2009). The association between age and the frequency of nouns selected for production. *Psychology and Aging*, 24(1), 17-27. <https://doi.org/10.1037/a0014579>
- Kavé, G., & Yafé, R. (2014). Performance of younger and older adults on tests of word knowledge and word retrieval: Independence or interdependence of skills? *American Journal of Speech-Language Pathology*, 23(1), 36-45. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2013/12-0136\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2013/12-0136))
- Kawashima, R., Roland, P. E., & O'sullivan, B. T. (1995). Functional anatomy of reaching and visuomotor learning: A positron emission tomography study. *Cerebral Cortex*, 5(2), 111-122. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.2.111>
- Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., ... Padberg, F. (2011). Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *Journal of Neuroscience*, 31(43), 15284-15293. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011>
- Kellermann, T., Scholle, R., Schneider, F., & Habel, U. (2017). Decreasing predictability of visual motion enhances feed-forward processing in visual cortex when stimuli are behaviorally relevant. *Brain Structure and Function*, 222(2), 849-866. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1251-8>
- Kelly, M. E., Duff, H., Kelly, S., McHugh Power, J. E., Brennan, S., Lawlor, B. A., & Loughrey, D. G. (2017). The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *Systematic Reviews*, 6(1), 259. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0632-2>
- Kemper, S., & Sumner, A. (2001). The structure of verbal abilities in young and older adults. *Psychology and Aging*, 16(2), 312-322. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.16.2.312>
- Kensinger, E. A. (2009). How emotion affects older adults' memories for event details. *Memory*, 17(2), 208-219. <https://doi.org/10.1080/09658210802221425>
- Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2008). Neural processes supporting young and older adults' emotional memories. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(7), 1161-1173. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20080>
- Kerchner, G. A., Racine, C. A., Hale, S., Wilhelm, R., Laluz, V., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2012). Cognitive processing speed in older adults: relationship with white matter integrity. *PLoS ONE*, 7(11), e50425. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050425>
- Kiefer, M., & Pulvermüller, F. (2012). Conceptual representations in mind and brain: Theoretical developments, current evidence and future directions. *Cortex*, 48(7), 805-825. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.04.006>
- Kiran, S., & Bassetto, G. (2008). Evaluating the effectiveness of semantic-based treatment for naming deficits in aphasia: What works? *Seminars in Speech and Language*. NIH Public Access. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1061626>
- Kirchhoff, B. A., Anderson, B. A., Barch, D. M., & Jacoby, L. L. (2012). Cognitive and neural effects of semantic encoding strategy training in older adults. *Cerebral Cortex*, 22(4), 788-799. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr129>
- Kjaer, T. W., Nowak, M., & Lou, H. C. (2002). Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *NeuroImage*, 17(2), 1080-1086. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)91230-9](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)91230-9)
- Klaus, J., & Schutter, D. J. L. G. (2018). The role of left dorsolateral prefrontal cortex in language processing. *Neuroscience*, 377, 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.03.002>
- Klooster, N. B., & Duff, M. C. (2015). Remote semantic memory is impoverished in hippocampal amnesia. *Neuropsychologia*, 79, 42-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.10.017>
- Koechlin, E., Ody, C., & Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, 302(5648), 1181-1185. <https://doi.org/10.1126/science.1088545>

- Koutstaal, W., Wagner, A. D., Rotte, M., Maril, A., Buckner, R. L., & Schacter, D. L. (2001). Perceptual specificity in visual object priming: functional magnetic resonance imaging evidence for a laterality difference in fusiform cortex. *Neuropsychologia*, *39*(2), 184-199. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00087-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00087-7)
- Koziol, L. F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., ... Yamazaki, T. (2014). Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum*, *13*(1), 151-177. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>
- Kramer, A. F., Humphrey, D. G., Larish, J. F., Logan, G. D., & Strayer, D. L. (1994). Aging and inhibition: Beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychology and Aging*, *9*(4), 491-512. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.9.4.491>
- Krieger-Redwood, K., & Jefferies, E. (2014). TMS interferes with lexical-semantic retrieval in left inferior frontal gyrus and posterior middle temporal gyrus: Evidence from cyclical picture naming. *Neuropsychologia*, *64*, 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.014>
- Kriegeskorte, N., Lindquist, M. A., Nichols, T. E., Poldrack, R. A., & Vul, E. (2010). Everything you never wanted to know about circular analysis, but were afraid to ask. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, *30*, 1551-1557. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2010.86>
- Krueger, K. R., Wilson, R. S., Kamenetsky, J. M., Barnes, L. L., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2009). Social engagement and cognitive function in old age. *Experimental aging research*, *35*(1), 45-60. <https://doi.org/10.1080/03610730802545028>
- Kutas, M., & Iragui, V. (1998). The N400 in a semantic categorization task across 6 decades. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *108*(5), 456-471. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(98\)00023-9](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(98)00023-9)
- Kveraga, K., Boshyan, J., & Bar, M. (2007). Magnocellular projections as the trigger of top-down facilitation in recognition. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *27*(48), 13232-13240. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3481-07.2007>
- Lacombe, J., Jolicoeur, P., Grimault, S., Pineault, J., & Joubert, S. (2015). Neural changes associated with semantic processing in healthy aging despite intact behavioral performance. *Brain and Language*, *149*, 118-127. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.07.003>
- LaGrone, S., & Spieler, D. H. (2006). Lexical competition and phonological encoding in young and older speakers. *Psychology and Aging*, *21*(4), 804-809. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.4.804>
- Laine, M., & Martin, N. (1996). Lexical retrieval deficit in picture naming: Implications for word production models. *Brain and Language*, *53*(3), 283-314. <https://doi.org/10.1006/brln.1996.0050>
- Lambon Ralph, M. A., Cipolotti, L., Manes, F., & Patterson, K. (2010). Taking both sides: do unilateral anterior temporal lobe lesions disrupt semantic memory? *Brain*, *133*(11), 3243-3255. <https://doi.org/10.1093/brain/awq264>
- Lambon Ralph, M. A., McClelland, J. L., Patterson, K., Galton, C. J., & Hodges, J. R. (2001). No right to speak? The relationship between object naming and semantic impairment: Neuropsychological evidence and a computational model. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(3), 341-356. <https://doi.org/10.1162/08989290151137395>
- Laver, G. D., & Burke, D. M. (1993). Why Do Semantic Priming Effects Increase in Old Age? A Meta-Analysis. *Psychology and Aging*, *8*(1), 34-43. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.8.1.34>
- Le Carret, N., Lafont, S., Letenneur, L., Dartigues, J.-F., Mayo, W., & Fabrigoule, C. (2003). The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve. *Developmental Neuropsychology*, *23*(3), 317-337. [https://doi.org/10.1207/S15326942DN2303\\_1](https://doi.org/10.1207/S15326942DN2303_1)
- Lee, J. H. (2003). Genetic evidence for cognitive reserve: Variations in memory and related cognitive functions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 594-613. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.594.14582>
- Lee, Y., Kim, J., & Back, J. H. (2009). The influence of multiple lifestyle behaviors on cognitive function in older persons living in the community. *Preventive medicine*, *48*(1), 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2008.10.021>
- Leisman, G., Mualem, R., & Mughrabi, S. K. (2015). The neurological development of the child with the educational enrichment in mind. *Psicología Educativa*, *21*, 79-96. <https://doi.org/10.1016/j.pse.2015.08.006>

- Lemaire, P. (2010). Cognitive strategy variations during aging. *Current Directions in Psychological Science*, 19(6), 363-369. <https://doi.org/10.1177/0963721410390354>
- Levasseur, M., Richard, L., Gauvin, L., & Raymond, É. (2010). Inventory and analysis of definitions of social participation found in the aging literature: Proposed taxonomy of social activities. *Soc Sci Med*, 71(12), 2141-2149. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.09.041>
- Levelt, (1989). *Speaking. From Intention to Articulation*. Cambridge, MA.: The MIT Press. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90151-Y](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90151-Y)
- Levelt, W. J. M., Roelofs, A., & Meyer, A. S. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behavior and brain sciences*, 22(1), 1-75. <https://doi.org/10.1017/S0140525X99001776>
- Levelt, W. J. M., Schriefers, H., Vorberg, D., Meyer, A. S., Pechmann, T., & Havinga, J. (1991). The time course of lexical access in speech production: A study of picture naming. *Psychological Review*, 98(1), 122-142. <https://doi.org/10.1037//0033-295X.98.1.122>
- Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 181. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181>
- Li, W., Mai, X., & Liu, C. (2014). The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 74. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00074>
- Light, L. L., & Anderson, P. A. (1983). Memory for scripts in young and older adults. *Memory & Cognition*, 11(5), 435-444. <https://doi.org/10.3758/BF03196980>
- Lima, S. D., Hale, S., & Myerson, J. (1991). How general is general slowing? Evidence from the lexical domain. *Psychology and aging*, 6(3), 416-425. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.6.3.416>
- Liu, H., Wang, L., Geng, Z., Zhu, Q., Song, Z., Chang, R., & Lv, H. (2016). A voxel-based morphometric study of age- and sex-related changes in white matter volume in the normal aging brain. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 453-465. <https://doi.org/10.2147/NDT.S90674>
- Logie, R. H., & Morris, R. (2014). *Working memory and ageing*. New York, NY: Psychology Press.
- Long, M. R., Horton, W. S., Rohde, H., & Sorace, A. (2018). Individual differences in switching and inhibition predict perspective-taking across the lifespan. *Cognition*, 170, 25-30. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2017.09.004>
- Lourida, I., Soni, M., Thompson-Coon, J., Purandare, N., Lang, I. A., Ukoumunne, O. C., & Llewellyn, D. J. (2013). Mediterranean diet, cognitive function, and dementia. *Epidemiology*, 24(4), 479-489. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182944410>
- Lövdén, M., Bäckman, L., Lindenberger, U., Schaefer, S., & Schmiedek, F. (2010). A theoretical framework for the study of adult cognitive plasticity. *Psychological Bulletin*, 136(4), 659-676. <https://doi.org/10.1037/a0020080>
- Lowell, S., Beeson, P. M., & Holland, A. L. (1995, novembre 1). The efficacy of a semantic cueing procedure on naming performance of adults with aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology*. American Speech-Language-Hearing Association. <https://doi.org/10.1044/1058-0360.0404.109>
- Lundstrom, B. N., Ingvar, M., & Petersson, K. M. (2005). The role of precuneus and left inferior frontal cortex during source memory episodic retrieval. *NeuroImage*, 27(4), 824-834. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.008>
- Lustig, C., Hasher, L., & Zacks, R. T. (2007). Inhibitory deficit theory: Recent developments in a « new view ». In D. S. Gorfein & C. M. MacLeod (Éd.), *Inhibition in cognition*. (American P, p. 145-162). Washington, DC. <https://doi.org/10.1037/11587-008>
- Lustig, C., Snyder, A. Z., Bhakta, M., O'Brien, K. C., McAvoy, M., Raichle, M. E., ... Buckner, R. L. (2003). Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(24), 14504-14509. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235925100>
- MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*, 288(5472), 1835-1838. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1835>
- MacKay, D. G. (1987). Temporal organization of perception and action. In *The Organization of Perception and Action* (p. 90-110). New York, NY: Springer pub. <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-4754-8>

- MacKay, D. G., & Burke, D. M. (1990). Cognition and aging: a theory of new learning and the use of old connections. In T. M. Hess (Éd.), *Aging and Cognition: knowledge organization and utilization* (p. 213-263). North-Holland: Elsevier Science Publishers. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)60159-4](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)60159-4)
- Madden, D. J., Parks, E. L., Tallman, C. W., Boylan, M. A., Hoagey, D. A., Cocjin, S. B., ... Diaz, M. T. (2017). Sources of disconnection in neurocognitive aging: cerebral white-matter integrity, resting-state functional connectivity, and white-matter hyperintensity volume. *Neurobiology of Aging*, *54*, 199-213. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.027>
- Maddock, R. J., Garrett, A. S., & Buonocore, M. H. (2001). Remembering familiar people: The posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*, *104*(3), 667-676. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00108-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00108-7)
- Mahieux, F. (2003). Sclérose hippocampique et démences. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, *1*(3), 179-186.
- Maillot, P., Perrot, A., & Hartley, A. (2012). Effects of interactive physical-activity video-game training on physical and cognitive function in older adults. Effects of interactive physical-activity video-game training on physical and cognitive function in older adults. *Psychology and Aging*, *27*(3), 589-600. <https://doi.org/10.1037/a0026268>
- Mallows, C. L. (1973). Some Comments on C p. *Technometrics*, *15*(4), 661-675. <https://doi.org/10.1080/00401706.1973.10489103>
- Manard, M., Bahri, M. A., Salmon, E., & Collette, F. (2016). Relationship between grey matter integrity and executive abilities in aging. *Brain Research*, *1642*, 562-580. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.04.045>
- Mandonnet, E., Nouet, A., Gatignol, P., Capelle, L., & Duffau, H. (2007). Does the left inferior longitudinal fasciculus play a role in language? A brain stimulation study. *Brain*, *130*(3), 623-629. <https://doi.org/10.1093/brain/awl361>
- Manenti, R., Brambilla, M., Petesi, M., Miniussi, C., & Cotelli, M. (2013). Compensatory networks to counteract the effects of ageing on language. *Behavioural Brain Research*, *249*, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.04.011>
- Marangolo, P., Fiori, V., Calpagnano, M. A., Campana, S., Razzano, C., Caltagirone, C., & Marini, A. (2013). tDCS over the left inferior frontal cortex improves speech production in aphasia. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 539. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00539>
- Marful, A., Paolieri, D., & Bajo, M. T. (2014). Is naming faces different from naming objects? Semantic interference in a face- and object-naming task. *Memory & Cognition*, *42*(3), 525-537. <https://doi.org/10.3758/s13421-013-0376-8>
- Marklund, P., Fransson, P., Cabeza, R., Petersson, K. M., Ingvar, M., & Nyberg, L. (2007). Sustained and transient neural modulations in prefrontal cortex related to declarative long-term memory, working memory, and attention. In *Cortex* (Vol. 43, p. 22-37). [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70443-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70443-X)
- Marsteller, L., Williams, M., Rich, A., Savage, G., & Burianová, H. (2015). Ageing and large-scale functional networks: White matter integrity, gray matter volume, and functional connectivity in the resting state. *Neuroscience*, *290*, 369-378. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.049>
- Martin, A. (2007). The representation of object concepts in the brain. *Annual Review of Psychology*, *58*(1), 25-45. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.57.102904.190143>
- Martin, A., Wiggs, C. L., & Weisberg, J. (1997). Modulation of human medial temporal lobe activity by form, meaning, and experience. *Hippocampus*, *7*(6), 587-593. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1997\)7:6<587::AID-HIPO1>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:6<587::AID-HIPO1>3.0.CO;2-C)
- Martin, R. C., & Allen, C. M. (2008). A disorder of executive function and its role in language processing. *Seminars in Speech and Language*, *29*(3), 201-215. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082884>
- Martin, R. C., Lesch, M. F., & Bartha, M. C. (1999). Independence of input and output phonology in word processing and short-term memory. *Journal of Memory and Language*, *41*(1), 3-29. <https://doi.org/10.1006/jmla.1999.2637>
- Martínez-González, M. A., García-López, M., Bes-Rastrollo, M., Toledo, E., Martínez-Lapiscina, E. H., Delgado-Rodríguez, M., ... Beunza, J. J. (2011). Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*,

- 21(4), 237-244. <https://doi.org/10.1016/J.NUMECD.2009.10.005>
- Martins, R., Joannette, Y., & Monchi, O. (2015). The implications of age-related neurofunctional compensatory mechanisms in executive function and language processing including the new Temporal Hypothesis for Compensation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 221. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00221>
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315(5810), 393-395. <https://doi.org/10.1126/science.1131295>
- Mayes, A., Montaldi, D., & Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(3), 126-135. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.12.003>
- Mazoyer, B. M., Tzourio, N., Frak, V., Syrota, A., Murayama, N., Levrrier, O., ... Mehler, J. (1993). The cortical representation of speech. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5(4), 467-479. <https://doi.org/10.1162/jocn.1993.5.4.467>
- McDowd, J. M., & Craik, F. I. M. (1988). Effects of aging and task difficulty on divided attention performance. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 14(2), 267-280. <https://doi.org/10.1037//0096-1523.14.2.267>
- McHugh Power, J., Tang, J., Lawlor, B., Kenny, R. A., & Kee, F. (2018). Mediators of the relationship between social activities and cognitive function among older Irish adults: results from the Irish longitudinal study on ageing. *Aging & mental health*, 22(1), 129-134. <https://doi.org/10.1080/13607863.2016.1233935>
- McIntosh, A. R. (2000, novembre 1). Towards a network theory of cognition. *Neural Networks*. Pergamon. [https://doi.org/10.1016/S0893-6080\(00\)00059-9](https://doi.org/10.1016/S0893-6080(00)00059-9)
- McIntosh, A. R., Sekuler, A. B., Penpeci, C., Rajah, M. N., Grady, C. L., Sekuler, R., & Bennett, P. J. (1999). Recruitment of unique neural systems to support visual memory in normal aging. *Current Biology*, 9(21), 1275-S2. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(99\)80512-0](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(99)80512-0)
- McNair, D. M., & Kahn, R. J. (1983). 'Self-assessment of cognitive deficits'. In T. Crook, S. Ferris, & R. Bartus (Éd.), *Assessment in Geriatric Psychopharmacology* (p. 137-143). New Canaan, CT: Mark Powley Associates.
- Meier, E. L., Kapse, K. J., & Kiran, S. (2016). The Relationship between Frontotemporal Effective Connectivity during Picture Naming, Behavior, and Preserved Cortical Tissue in Chronic Aphasia. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 109. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00109>
- Meinzer, M., Antonenko, D., Lindenberg, R., Hetzer, S., Ulm, L., Avirame, K., ... Flöel, A. (2012). Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *The Journal of Neuroscience*, 32(5), 1859-1866. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4812-11.2012>
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Antonenko, D., Fleisch, T., & Flöel, A. (2013). Anodal transcranial direct current stimulation temporarily reverses age-associated cognitive decline and functional brain activity changes. *The Journal of Neuroscience*, 33(30), 12470-12478. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5743-12.2013>
- Meinzer, M., Lindenberg, R., Phan, M. T., Ulm, L., Volk, C., & Floel, A. (2015). Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, 11, 1032-1040. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.159>
- Meinzer, M., Yetim, Ö., McMahon, K., & de Zubicaray, G. (2016). Brain mechanisms of semantic interference in spoken word production: An anodal transcranial Direct Current Stimulation (atDCS) study. *Brain and Language*, 157-158, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.04.003>
- Menec, V. H. (2003). The relation between everyday activities and successful aging: A 6-year longitudinal study. *Journal of Gerontology: SOCIAL SCIENCES*, 58B(2), S74-82.
- Metz-Lutz, M. N., Kremin, H., Deloche, G., Hannequin, D., Ferrand, L., & Perrier, D. (1991). Standardisation d'un test de denomination orale : controle des effets de l'age, du sexe et du niveau de scolarite chez des sujets adultes normaux. *Rev Neuropsychol*, 1, 73-95.
- Mion, M., Patterson, K., Acosta-Cabronero, J., Pengas, G., Izquierdo-Garcia, D., Hong, Y. T., ... Nestor, P. J. (2010). What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain*, 133(11), 3256-3268. <https://doi.org/10.1093/brain/awq272>
- Miozzo, M., Pulvermüller, F., & Hauk, O. (2015). Early parallel activation of semantics and phonology in picture naming: Evidence from a multiple linear regression MEG study. *Cerebral Cortex*,



- 25(10), 3343-3355. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu137>
- Mirman, D. (2011). Effects of near and distant semantic neighbors on word production. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience, 11*(1), 32-43. <https://doi.org/10.3758/s13415-010-0009-7>
- Mirman, D., & Britt, A. E. (2013). What we talk about when we talk about access deficits. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 369*, 20120388. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0388>
- Mohr, B., Endrass, T., Hauk, O., & Pulvermüller, F. (2007). ERP correlates of the bilateral redundancy gain for words. *Neuropsychologia, 45*(9), 2114-2124. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2007.01.015>
- Mohr, B., Pulvermüller, F., & Zaidel, E. (1994). Lexical decision after left, right and bilateral presentation of function words, content words and non-words: Evidence for interhemispheric interaction. *Neuropsychologia, 32*(1), 105-124. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(94\)90073-6](https://doi.org/10.1016/0028-3932(94)90073-6)
- Mol, M. E. M., van Boxtel, M. P. J., Willems, D., & Jolles, J. (2006). Do subjective memory complaints predict cognitive dysfunction over time? A six-year follow-up of the Maastricht Aging Study. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 21*(5), 432-441. <https://doi.org/10.1002/gps.1487>
- Molinier, P., Ivan-Rey, M., & Vidal, J. (2008). Trois approches psychosociales du vieillissement. Identité, catégorisations et représentations sociales. *Psychol Neuropsychiatr Vieil, 6*(4), 245-257. <https://doi.org/10.1684/pnv.2008.0146>
- Moran, J. M., Jolly, E., & Mitchell, J. P. (2012). Social-cognitive deficits in normal aging. *The Journal of neuroscience, 32*(16), 5553-5561. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5511-11.2012>
- Morcom, A. M., & Johnson, W. (2015). Neural reorganization and compensation in aging. *Journal of Cognitive Neuroscience, 27*(7), 1275-1285. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00783](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00783)
- Morris, N., & Jones, D. M. (1990). Memory updating in working memory: The role of the central executive. *British Journal of Psychology, 81*(2), 111-121. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1990.tb02349.x>
- Morrison, C. M., Hirsh, K. W., & Duggan, G. B. (2003). Age of acquisition, ageing, and verb production: Normative and experimental data. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A: Human Experimental Psychology Section A, 56*(4), 705-730. <https://doi.org/10.1080/02724980244000594>
- Morsella, E., & Miozzo, M. (2002). Evidence for a cascade model of lexical access in speech production. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition, 28*(3), 555-563. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.28.3.555>
- Mortensen, L., Meyer, A. S., & Humphreys, G. W. (2006). Age-related effects on speech production: A review. *Language and Cognitive Processes. https://doi.org/10.1080/01690960444000278*
- Mortimer, J. A. (1997). Brain reserve and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics, 52 Suppl 2*, S50-3.
- Moss, H. E., Abdallah, S., Fletcher, P., Bright, P., Pilgrim, L., Acres, K., & Tyler, L. K. (2005). Selecting among competing alternatives: Selection and retrieval in the left inferior frontal gyrus. *Cerebral Cortex, 15*(11), 1723-1735. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi049>
- Motes, M. A., Biswal, B. B., & Rypma, B. (2011). Age-dependent relationships between prefrontal cortex activation and processing efficiency. *Cognitive Neuroscience, 2*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1080/17588928.2010.512974>
- Motes, M. A., Yezhuvath, U. S., Aslan, S., Spence, J. S., Rypma, B., & Chapman, S. B. (2018). Higher-order cognitive training effects on processing speed-related neural activity: a randomized trial. *Neurobiology of Aging, 62*, 72-81. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2017.10.003>
- Myerson, J., Ferraro, F. R., Hale, S., & Lima, S. D. (1992). General slowing in semantic priming and word recognition. *Psychology and Aging Balota & Duchek, 7*(2), 257-270. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.7.2.257>
- Nagahama, Y., Okada, T., Katsumi, Y., Hayashi, T., Yamauchi, H., Sawamoto, N., ... Shibasaki, H. (1999). Transient neural activity in the medial superior frontal gyrus and precuneus time locked with attention shift between object features. *NeuroImage, 10*(2), 193-199. <https://doi.org/10.1006/NIMG.1999.0451>
- Natelson Love, M. C., Ruff, G., & Geldmacher, D. S. (2015). Social cognition in older adults: A review of neuropsychology, neurobiology, and functional connectivity. *Medical & Clinical Reviews, 1*(6), 1-8. <https://doi.org/10.21767/2471-299X.1000006>

- Newman, S. D., Pruce, B., Rusia, A., & Burns, T. (2010). The effect of strategy on problem solving: An fMRI study. *The Journal of Problem Solving*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.7771/1932-6246.1076>
- Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. (2002). *Differences in the Functional Neuroanatomy of Inhibitory Control Across the Adult Life Span*. *Psychology and Aging* (Vol. 17). DOI. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.56>
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Visser, M., & Lambon Ralph, M. A. (2013). Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex. *Journal of cognitive neuroscience*, 25(11), 1824-1850. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00442](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00442)
- Northoff, G., Heinzl, A., de Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain-A meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*, 31(1), 440-457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.002>
- Obler, L. K., & Albert, M. L. (1980). *Language and Communication in the Elderly: Clinical, Therapeutic, and Experimental Issues*. Lexington, MA: Lexington Books.
- Obler, L. K., Rykhlevskaia, E., Schnyer, D., Clark-Cotton, M. R., Spiro, A., Hyun, J. M., ... Albert, M. L. (2010). Bilateral brain regions associated with naming in older adults. *Brain and Language*, 113(3), 113-123. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.03.001>
- Oh, S.-A., & Ha, J.-W. (2015). The Effects of aging and mild cognitive impairment on the tip-of-the-tongue phenomenon in people naming task. *Dementia and Neurocognitive Disorders*, 14(1), 39-47. <https://doi.org/10.12779/dnd.2015.14.1.39>
- Ojemann, J. G., Akbudak, E., Snyder, A. Z., McKinstry, R. C., Raichle, M. E., & Conturo, T. E. (1997). Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. *NeuroImage*, 6(3), 156-167. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0289>
- Okon-Singer, H., Hendl, T., Pessoa, L., & Shackman, A. J. (2015). The neurobiology of emotion-cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 480-491. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00058>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Oldfield, R. C., & Wingfield, A. (1965). Response latencies in naming objects. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 17(4), 273-281. <https://doi.org/10.1080/17470216508416445>
- Onoda, K., & Yamaguchi, S. (2013). Small-worldness and modularity of the resting-state functional brain network decrease with aging. *Neuroscience Letters*, 556, 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.10.023>
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: A meta-analysis. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 23(1), 40-60. <https://doi.org/10.1080/13825585.2015.1041450>
- Oppenheim, G. M. (2017). A blind spot in correct naming latency analyses. *Cognitive Neuropsychology*. <https://doi.org/10.1080/02643294.2017.1338563>
- Oppenheim, G. M., Dell, G. S., & Schwartz, M. F. (2010). The dark side of incremental learning: a model of cumulative semantic interference during lexical access in speech production. *Cognition*, 114(2), 227-252. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2009.09.007>
- Orsini, A., Chiacchio, L., Cinque, M., Cocchiaro, C., Schiappa, O., & Grossi, D. (1986). Effects of age, education and sex on two tests of immediate memory: a study of normal subjects from 20 to 99 years of age. *Perceptual and Motor Skills*, 63(2), 727-732. <https://doi.org/10.2466/pms.1986.63.2.727>
- Paillard-Borg, S., Wang, H.-X., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2009). Pattern of participation in leisure activities among older people in relation to their health conditions and contextual factors: a survey in a Swedish urban area. *Ageing and Society*, 29(05), 803-821. <https://doi.org/10.1017/S0144686X08008337>
- Paolieri, D., Marful, A., Morales, L., & Bajo, M. T. (2018). The modulating effect of education on semantic interference during healthy aging. *PLoS ONE*, 13(1), e0191656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191656>
- Park, D. C., & Bischof, G. N. (2013). The aging mind: Neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(1), 109-119. <https://doi.org/10.1007/s11065-009-9119-9>
- Park, D. C., Polk, T. A., Mikels, J. A., Taylor, S. F., & Marshuetz, C. (2001). Cerebral aging: integration

- of brain and behavioral models of cognitive function. *Dialogues in clinical neuroscience*, 3(3), 151-165. [https://doi.org/10.1016/0025-5416\(76\)90216-0](https://doi.org/10.1016/0025-5416(76)90216-0)
- Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(35), 13091-13095. <https://doi.org/10.1073/pnas.0405148101>
- Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. (2009). The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annual review of psychology*, 60, 173-196. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(12), 976-988. <https://doi.org/10.1038/nrn2277>
- Paus, T. (1996). Location and function of the human frontal eye-field: A selective review. *Neuropsychologia*. Pergamon. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00134-4)
- Paus, T. (2008). Combining brain imaging with brain stimulation: Causality and connectivity. In E. M. Wassermann, C. M. Epstein, U. Ziemann, V. Walsh, T. Paus, & S. H. Lisanby (Éd.), *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation* (Vol. 1, p. 539-547). New York, NY, US: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198568926.013.0034>
- Peelle, J. E., Chandrasekaran, K., Powers, J., Smith, E. E., & Grossman, M. (2013). Age-related vulnerability in the neural systems supporting semantic processing. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 5, 46. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00046>
- Penny, W. D. (2012). Comparing Dynamic Causal Models using AIC, BIC and Free Energy. *NeuroImage*, 59(1), 319-330. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.07.039>
- Penny, W. D., Stephan, K. E., Mechelli, A., & Friston, K. J. (2004). Comparing dynamic causal models. *NeuroImage*, 22(3), 1157-1172. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2004.03.026>
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., Mckhann, G. M., ... Small, S. A. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(13), 5638-5643. <https://doi.org/10.1073/pnas.0611721104>
- Perlmutter, M. (1978). What is memory aging the aging of? *Dev. Psychol.*, 14, 330-435. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.14.4.330>
- Persson, J., & Nyberg, L. (2006). Altered brain activity in healthy seniors: what does it mean? *Progress in Brain Research*, 157, 45-56. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)57004-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)57004-9)
- Peterson, R. R., & Savoy, P. (1998). Lexical selection and phonological encoding during language production: Evidence for cascaded processing. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 24(3), 539-557. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.24.3.539>
- Peyrin, C., Michel, C. M., Schwartz, S., Thut, G., Seghier, M., Landis, T., ... Vuilleumier, P. (2010). The neural substrates and timing of top-down processes during coarse-to-fine categorization of visual scenes: A combined fMRI and ERP study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(12), 2768-2780. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21424>
- Piai, V., & Roelofs, A. (2013). Working memory capacity and dual-task interference in picture naming. *Acta Psychologica*, 142(3), 332-342. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2013.01.006>
- Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Könönen, M., Laakso, M., Partanen, K., ... Aronen, H. J. (2000). Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: A functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*, 47, 470-476. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200004\)47:4<470::AID-ANA10>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200004)47:4<470::AID-ANA10>3.0.CO;2-M)
- Pinheiro, A. P., del Re, E., Nestor, P. G., McCarley, R. W., Gonçalves, Ó. F., & Niznikiewicz, M. (2012). Interactions between mood and the structure of semantic memory: event-related potentials evidence. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(5), 579-594. <https://doi.org/10.1093/scan/nss035>
- Pisoni, A., Cerciello, M., Cattaneo, Z., & Papagno, C. (2017). Phonological facilitation in picture naming: When and where? A tDCS study. *Neuroscience*, 352, 106-121. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.03.043>
- Pisoni, A., Papagno, C., & Cattaneo, Z. (2012). Neural correlates of the semantic interference effect: New evidence from transcranial direct current stimulation. *Neuroscience*, 223, 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.046>

- Plaza, M., Gatignol, P., Leroy, M., & Duffau, H. (2009). Speaking without Broca's area after tumor resection. *Neurocase*, *15*(4), 294-310. <https://doi.org/10.1080/13554790902729473>
- Poch, C., Garrido, M. I., Igoa, J. M., Belinchón, M., García-Morales, I., & Campo, P. (2015). Time-varying effective connectivity during visual object naming as a function of semantic demands. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *35*(23), 8768-8776. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4888-14.2015>
- Pochon, J.-B., Levy, R., Poline, J.-B., Crozier, S., Lehericy, S., Pillon, B., ... Dubois, B. (2001). The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cerebral Cortex*, *11*(3), 260-266. <https://doi.org/10.1093/cercor/11.3.260>
- Potter, G. G., & Steffens, D. C. (2007). Contribution of depression to cognitive impairment and dementia in older adults. *The neurologist*, *13*(3), 105-117. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000252947.15389.a9>
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., ... Petersen, S. E. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, *72*(4), 665-678. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>
- Prevost, M., Hot, P., Muller, L., Ruffieux, B., Cousin, E., Pichat, C., & Baciú, M. (2018). Neural correlates of the healthiness evaluation processes of food labels. *Nutritional Neuroscience*, *21*(7), 467-477. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1309820>
- Price, A. R., Peelle, J. E., Bonner, M. F., Grossman, M., & Hamilton, R. H. (2016). Causal evidence for a mechanism of semantic integration in the angular gyrus as revealed by high-definition transcranial direct current stimulation. *The Journal of Neuroscience*, *36*(13), 3829-3838. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3120-15.2016>
- Price, C. J., Devlin, J. T., Moore, C. J., Morton, C., & Laird, A. R. (2005). Meta-analyses of object naming: Effect of baseline. *Human Brain Mapping*, *25*(1), 70-82. <https://doi.org/10.1002/hbm.20132>
- Price, C. J., Moore, C. J., Humphreys, G. W., Frackowiak, R. S. J., & Friston, K. J. (1996). The Neural Regions Sustaining Object Recognition and Naming. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *263*, 1501-1507. <https://doi.org/10.1098/rspb.1996.0219>
- Pulvermüller, F. (1996). Hebb's concept of cell assemblies and the psychophysiology of word processing. *Psychophysiology*, *33*(4), 317-333. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1996.tb01057.x>
- Pulvermüller, F. (2007). Word processing in the brain as revealed by neurophysiological imaging. In M. G. Gaskell (Ed.), *The Oxford Handbook of Psycholinguistics* (p. 119-140). Oxford: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198568971.013.0008>
- Pulvermüller, F., & Fadiga, L. (2010). Active perception: Sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nature Reviews Neuroscience*, *11*(5), 351-360. <https://doi.org/10.1038/nrn2811>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *98*(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rajah, M. N., & D'Esposito, M. (2005). Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory. *Brain*, *128*(9), 1964-1983. <https://doi.org/10.1093/brain/awh608>
- Ramanoël, S., Hoyau, E., Kauffmann, L., Renard, F., Pichat, C., Boudiaf, N., ... Baciú, M. (2018). Gray matter volume and cognitive performance during normal aging. A voxel-based morphometry study. *Frontiers in aging neuroscience*, *10*, 235. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00235>
- Ramscar, M., Hendrix, P., Shaoul, C., Milin, P., & Baayen, H. (2014). The myth of cognitive decline: non-linear dynamics of lifelong learning. *Topics in Cognitive Science*, *6*(1), 5-42. <https://doi.org/10.1111/tops.12078>
- Rapp, B., & Goldrick, M. (2000). Discreteness and interactivity in spoken word production. *Psychological Review*, *107*(3), 460-499. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.107.3.460>
- Raz, N., Gunning-Dixon, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., ... Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, *7*(3), 268-282. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.3.268>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... Acker, J.

- D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, *15*(11), 1676-1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*(6), 730-748. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.07.001>
- Raz, N., Rodrigue, K. M., Head, D., Kennedy, K. M., & Acker, J. D. (2004). Differential aging of the medial temporal lobe. A study of five-year change. *Neurology*, *62*(3), 433-438. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000106466.09835.46>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, *17*(3), 177-182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 174-187. <https://doi.org/10.1162/089892900561814>
- Reuter-Lorenz, P. A., & Park, D. C. (2014). How does it STAC up? Revisiting the Scaffolding Theory of Aging and Cognition. *Neuropsychology Review*, *24*(3), 355-370. <https://doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>
- Rey-Mermet, A., & Gade, M. (2017). Inhibition in aging: What is preserved? What declines? A meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 1-22. <https://doi.org/10.3758/s13423-017-1384-7>
- Richards, J. M., & Gross, J. J. (2000). Emotion regulation and memory: The cognitive costs of keeping one's cool. *Journal of Personality and Social Psychology*, *79*(3), 410-424. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.79.3.410>
- Richards, M., & Deary, I. J. (2005). A life course approach to cognitive reserve: A model for cognitive aging and development? *Annals of Neurology*, *58*(4), 617-622. <https://doi.org/10.1002/ana.20637>
- Richardson, F. M., Seghier, M. L., Leff, A. P., Thomas, M. S. C., & Price, C. J. (2011). Multiple routes from occipital to temporal cortices during reading. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(22), 8239-8247. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6519-10.2011>
- Riès, S. K., Dhillon, R. K., Clarke, A., King-Stephens, D., Laxer, K. D., Weber, P. B., ... Knight, R. T. (2017). Spatiotemporal dynamics of word retrieval in speech production revealed by cortical high-frequency band activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(23), E4530-E4538. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620669114>
- Riès, S. K., Karzmark, C. R., Navarrete, E., Knight, R. T., & Dronkers, N. F. (2015). Specifying the role of the left prefrontal cortex in word selection. *Brain and language*, *149*, 135-147. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.07.007>
- Rimé, B., Mesquita, B., Boca, S., & Philippot, P. (1991). Beyond the emotional event: Six studies on the social sharing of emotion. *Cognition and Emotion*, *5*(5/6), 435-465. <https://doi.org/10.1080/02699939108411052>
- Rinaldi, M. C., Marangolo, P., & Baldassarri, F. (2004). Metaphor comprehension in right brain-damaged patients with visuo-verbal and verbal material: A dissociation (re)considered. *Cortex*, *40*(3), 479-490. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70141-2](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70141-2)
- Rissman, J., Gazzaley, A., & D'Esposito, M. (2008). Dynamic adjustments in prefrontal, hippocampal, and inferior temporal interactions with increasing visual working memory load. *Cerebral Cortex*, *18*(7), 1618-1629. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm195>
- Ritche, M., Bessette-Symons, B., Hayes, S. M., & Cabeza, R. (2011). Emotion processing in the aging brain is modulated by semantic elaboration. *Neuropsychologia*, *49*(4), 640-650. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2010.09.009>
- Rizio, A. A., Moyer, K. J., & Diaz, M. T. (2017). Neural evidence for phonologically based language production deficits in older adults: An fMRI investigation of age-related differences in picture-word interference. *Brain and Behavior*, *7*(4), e00660. <https://doi.org/10.1002/brb3.660>
- Rodriguez-Fornells, A., Schmitt, B. M., Kutas, M., & Münte, T. F. (2002). Electrophysiological estimates of the time course of semantic and phonological encoding during listening and naming. *Neuropsychologia*, *40*(7), 778-787. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00188-9](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00188-9)
- Roelofs, A. (1992). A spreading-activation theory of lemma retrieval in speaking. *Cognition*, *42*(1-3),

- 107-142. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(92\)90041-F](https://doi.org/10.1016/0010-0277(92)90041-F)
- Roelofs, A. (2018). A unified computational account of cumulative semantic, semantic blocking, and semantic distractor effects in picture naming. *Cognition*, *172*, 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2017.12.007>
- Roelofs, A., & Piai, V. (2015). Aspects of competition in word production: Reply to Mahon and Navarrete. *Cortex*, *64*, 420-424. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.016>
- Rogalski, Y., Peelle, J. E., & Reilly, J. (2011). Effects of perceptual and contextual enrichment on visual confrontation naming in adult aging. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, *54*(5), 1349-1360. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2011/10-0178\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2011/10-0178))
- Roskies, A. L., Fiez, J. A., Balota, D. A., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (2001). Task-dependent modulation of regions in the left inferior frontal cortex during semantic processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *13*(6), 829-843. <https://doi.org/10.1162/08989290152541485>
- Rouillard, M., Audiffren, M., Albinet, C., Ali Bahri, M., Garraux, G., & Collette, F. (2017). Contribution of four lifelong factors of cognitive reserve on late cognition in normal aging and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *39*(2), 142-162. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1207755>
- Roux, S., & Bonin, P. (2011). Comment l'information circule d'un niveau de traitement à l'autre lors de l'accès lexical en production verbale de mots ? Éléments de synthèse. *Année Psychologique*, *111*(1), 145-190. <https://doi.org/10.4074/S0003503311001060>
- Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1987). Human aging: Usual and successful. *Science*, *237*(4811), 143-149. <https://doi.org/10.1126/science.3299702>
- Rubinstein, R. L., & De Medeiros, K. (2015). « Successful Aging, » Gerontological theory and neoliberalism: A qualitative critique. *Gerontologist*, *55*(1), 34-42. <https://doi.org/10.1093/geront/gnu080>
- Ryan, L., Cox, C., Hayes, S. M., & Nadel, L. (2008). Hippocampal activation during episodic and semantic memory retrieval: Comparing category production and category cued recall. *Neuropsychologia*, *46*(8), 2109-2121. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.030>
- Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature neuroscience*, *3*(5), 509-515. <https://doi.org/10.1038/74889>
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, *6*, 663. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Salminen, L. E., Conturo, T. E., Laidlaw, D. H., Cabeen, R. P., Akbudak, E., Lane, E. M., ... Paul, R. H. (2016). Regional age differences in gray matter diffusivity among healthy older adults. *Brain Imaging and Behavior*, *10*(1), 203-211. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9383-7>
- Salthouse, T. A. (1993). Speed and knowledge as determinates of adult age differences in verbal tasks. *Journal of Gerontology*, *48*(1), 29-36. <https://doi.org/10.1093/geronj/48.1.P29>
- Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological Review*, *103*(3), 403-428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>
- Salthouse, T. A. (2003). Interrelations of aging, knowledge, and cognitive performance. In U. M. Staudinger & U. Lindenberger (Éd.), *Understanding Human Development: Dialogues with Lifespan Psychology* (Kluwer Aca, p. 265-287). Berlin: Kluwer Academic Publishers. <https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0357-6>
- Salthouse, T. A. (2004). What and when of cognitive aging. *Current Directions in Psychological Science*, *13*(4), 140-144. <https://doi.org/10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x>
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, *30*(4), 507-514. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2008.09.023>
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of International Neuropsychology Society*, *16*(5), 754-760. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000706>. Selective
- Salthouse, T. A., Berish, D. E., & Miles, J. D. (2002). The role of cognitive stimulation on the relations between age and cognitive functioning. *Psychology and Aging*, *17*(4), 548-557. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.4.548>
- Salthouse, T. A., Habeck, C., Razlighi, Q., Barulli, D., Gazes, Y., & Stern, Y. (2015). Breadth and age-dependency of relations between cortical thickness and cognition. *Neurobiol Aging*, *36*(11), 3020-3028. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.011>

- Salthouse, T. A., & Mandell, A. R. (2013). Do age-related increases in tip-of-the-tongue experiences signify episodic memory impairments? *Psychological Science*, 24(12), 2489-2497. <https://doi.org/10.1177/0956797613495881>
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7(3), 284-301. <https://doi.org/10.1210/edrv-7-3-284>
- Sarrubo, S., De Benedictis, A., Maldonado, I. L., Basso, G., & Duffau, H. (2013). Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: Anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Structure and Function*, 218, 21-37. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0372-3>
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, 7(3), 273-295. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.3.273>
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kummerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M. S., ... Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(46), 18035-18040. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805234105>
- Sauz on, H., Raboutet, C., Rodrigues, J., Langevin, S., Schelstraete, M. A., Feyereisen, P., ... N'Kaoua, B. (2011). Verbal knowledge as a compensation determinant of adult age differences in verbal fluency tasks over time. *Journal of Adult Development*, 18(3), 144-154. <https://doi.org/10.1007/s10804-010-9107-6>
- Sawrie, S. M., Martin, R. C., Gilliam, F. G., Faught, R. E., Maton, B., Hugg, J. W., ... Kuzniecky, R. I. (2000). Visual confrontation naming and hippocampal function: A neural network study using quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy. *Brain*, 123(4), 770-780. <https://doi.org/10.1093/brain/123.4.770>
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M. X., Manly, J., & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 57(12), 2236-2242. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.12.2236>
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive Reserve and Lifestyle. *J Clin Exp Neuropsychol*, 25. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.625.14576>
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Habeck, C. G., Hilton, J., Flynn, J., ... Stern, Y. (2003). Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: Implications for the cognitive reserve hypothesis. *Archives of Neurology*, 60(3), 359-365. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.359>
- Schilbach, L., Eickhoff, S. B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G. R., & Vogeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the "default system" of the brain. *Consciousness and Cognition*, 17(2), 457-467. <https://doi.org/10.1016/J.CONCOG.2008.03.013>
- Schmitt, B. M., Munte, T. F., & Kutas, M. (2000). Electrophysiological estimates of the time course of semantic and phonological encoding during implicit picture naming. *Psychophysiology*, 37(4), 473-484. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3740473>
- Schneider, B. A., & Pichora-Fuller, M. K. (2000). Implications of perceptual deterioration for cognitive aging research. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.), *The Handbook of Aging and Cognition* (2nd ed., p. 155-219). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Schnur, T. T., Schwartz, M. F., Brecher, A., & Hodgson, C. (2006). Semantic interference during blocked-cyclic naming: Evidence from aphasia. *Journal of Memory and Language*, 54(2), 199-227. <https://doi.org/10.1016/J.JML.2005.10.002>
- Schnur, T. T., Schwartz, M. F., Kimberg, D. Y., Hirshorn, E., Coslett, H. B., & Thompson-Schill, S. L. (2009). Localizing interference during naming: Convergent neuroimaging and neuropsychological evidence for the function of Broca's area. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(1), 322-327. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805874106>
- Schon, K., Quiroz, Y. T., Hasselmo, M. E., & Stern, C. E. (2009). Greater working memory load results in greater medial temporal activity at retrieval. *Cerebral Cortex*, 19(11), 2561-2571. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp006>
- Schriefers, H., Meyer, A. S., & Levelt, W. J. M. (1990). Exploring the time course of lexical access in language production: Picture-word interference studies. *Journal of Memory and Language*, 29(1),

- 86-102. [https://doi.org/10.1016/0749-596X\(90\)90011-N](https://doi.org/10.1016/0749-596X(90)90011-N)
- Schuhmann, T., Schiller, N. O., Goebel, R., & Sack, A. T. (2012). Speaking of which: Dissecting the neurocognitive network of language production in picture naming. *Cerebral Cortex*, 22(3), 701-709. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr155>
- Schwartz, M. F., Faseyitan, O., Kim, J., & Coslett, H. B. (2012). The dorsal stream contribution to phonological retrieval in object naming. *Brain*, 135(12), 3799-3814. <https://doi.org/10.1093/brain/aws300>
- Schwarz, G. (1978). Estimating the Dimension of a Model. *The Annals of Statistics*, 6(2), 461-464. <https://doi.org/10.1214/aos/1176344136>
- Schwarz, N. (2000). Emotion, cognition, and decision making. *Cognition & Emotion*, 14(4), 433-440. <https://doi.org/10.1080/026999300402745>
- Seeman, T. E. (1996). Social ties and health: The benefits of social integration. *Annals of Epidemiology*, 6(5), 442-451. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(96\)00095-6](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(96)00095-6)
- Seeman, T. E., Lusignolo, T. M., Albert, M., & Berkman, L. (2001). Social relationships, social support and patterns of cognitive aging in healthy, high functioning older adults: MacArthur studies of successful aging. *Health psychology*. <https://doi.org/10.1037//0278-6133.20.4.243>
- Seghier, M. L. (2013). The angular gyrus: Multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist*. <https://doi.org/10.1177/1073858412440596>
- Seghier, M. L., Zeidman, P., Neufeld, N. H., Leff, A. P., & Price, C. (2010). Identifying abnormal connectivity in patients using Dynamic Causal Modelling of fMRI responses. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 142. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00142>
- Sehatpour, P., Molholm, S., Schwartz, T. H., Mahoney, J. R., Mehta, A. D., Javitt, D. C., ... Foxe, J. (2008). A human intracranial study of long-range oscillatory coherence across a frontal-occipital-hippocampal brain network during visual object processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(11), 4399-4404. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708418105>
- Shafto, M. A., Burke, D. M., Stamatakis, E. A., Tam, P. P., & Tyler, L. K. (2007). On the tip-of-the-tongue: Neural correlates of increased word-finding failures in normal aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(12), 2060-2070. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.12.2060>
- Shafto, M. A., James, L. E., Abrams, L., & Tyler, L. K. (2017). Age-related increases in verbal knowledge are not associated with word finding problems in the cam-can cohort: What you know won't hurt you. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(1), 100-106. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw074>
- Shafto, M., & MacKay, D. G. (2000). The Moses, Mega-Moses, and Armstrong Illusions: Integrating Language Comprehension and Semantic Memory. *Psychological Science*, 11(5), 372-378. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00273>
- Shao, Z., Roelofs, A., Acheson, D. J., & Meyer, A. S. (2014). Electrophysiological evidence that inhibition supports lexical selection in picture naming. *Brain Research*, 1586, 130-142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.07.009>
- Shao, Z., Roelofs, A., Martin, R. C., & Meyer, A. S. (2015). Selective inhibition and naming performance in semantic blocking, picture-word interference, and color-word Stroop tasks. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 41(6), 1806-1820. <https://doi.org/10.1037/a0039363>
- Shao, Z., Roelofs, A., & Meyer, A. S. (2012). Sources of individual differences in the speed of naming objects and actions: The contribution of executive control. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 65(10), 1927-1944. <https://doi.org/10.1080/17470218.2012.670252>
- Shaywitz, B. A., Shaywitz, S. E., Pugh, K. R., Fulbright, R. K., Skudlarski, P., Mencl, W. E., ... Gore, J. C. (2001). The functional neural architecture of components of attention in language-processing tasks. *NeuroImage*, 13, 601-612. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0726>
- Sheppes, G., & Levin, Z. (2013). Emotion regulation choice: selecting between cognitive regulation strategies to control emotion. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 179. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00179>
- Simons, J. S., Koutstaal, W., Prince, S., Wagner, A. D., & Schacter, D. L. (2003). Neural mechanisms of visual object priming: Evidence for perceptual and semantic distinctions in fusiform cortex. *NeuroImage*, 19(3), 613-626. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00096-X](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00096-X)



- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 637-648. <https://doi.org/10.1038/nrn1178>
- Singh-Manoux, A., Richards, M., & Marmot, M. (2003). Leisure activities and cognitive function in middle age: evidence from the Whitehall II study. *J Epidemiol Community Health*, 57(11), 907-913. <https://doi.org/10.1136/jech.57.11.907>
- Ska, B., & Goulet, P. (1989). Trouble de dénomination lors du vieillissement normal. *Langages*, 96, 112-127. <https://doi.org/10.2307/41682347>
- Sliwinska, M. W., Khadilkar, M., Campbell-Ratcliffe, J., Quevenco, F., & Devlin, J. T. (2012). Early and sustained supramarginal gyrus contributions to phonological processing. *Frontiers in Psychology*, 3, 161. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00161>
- Sliwinski, M., & Buschke, H. (1999). Cross-sectional and longitudinal relationships among age, cognition, and processing speed. *Psychology and Aging*, 14(1), 18-33. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.14.1.18>
- Small, B. J., Dixon, R. A., McArdle, J. J., & Grimm, K. J. (2012). Do changes in lifestyle engagement moderate cognitive decline in normal aging? Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology*, 26(2), 144-155. <https://doi.org/10.1037/a0026579>
- Small, D. M., Gitelman, D. R., Gregory, M. D., Nobre, A. C., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (2003). The posterior cingulate and medial prefrontal cortex mediate the anticipatory allocation of spatial attention. *NeuroImage*, 18(3), 633-641. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)00012-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)00012-5)
- Small, J. A., & Sandhu, N. (2008). Episodic and semantic memory influences on picture naming in Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 104(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/J.BANDL.2006.12.002>
- Smith, A. K., Ayanian, J. Z., Covinsky, K. E., Landon, B. E., McCarthy, E. P., Wee, C. C., & Steinman, M. A. (2011). Conducting high-value secondary dataset analysis: An introductory guide and resources. *Journal of General Internal Medicine*, 26(8), 920-929. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1621-5>
- Smith, C. D., Andersen, A. H., Chen, Q., Blonder, L. X., Kirsch, J. E., & Avison, M. J. (1996). Cortical activation in confrontation naming. *Neuroreport*, 7(3), 781-785.
- Smith, C. D., Lori, N. F., Akbudak, E., Sorar, E., Gultepe, E., Shimony, J. S., ... Conturo, T. E. (2009). MRI diffusion tensor tracking of a new amygdalo-fusiform and hippocampo-fusiform pathway system in humans. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 29(6), 1248-1261. <https://doi.org/10.1002/jmri.21692>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., ... Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(31), 13040-13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: Norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 6(2), 174-215. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.6.2.174>
- Snowden, J. S., Goulding, P. J., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2(3), 167-182.
- Snyder, H. R., Banich, M. T., & Munakata, Y. (2011). Choosing our words: Retrieval and selection processes recruit shared neural substrates in left ventrolateral prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3470-3482. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00023](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00023)
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*, 269(1), 107-117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x>
- Solbakk, A. K., Alpert, G. F., Furst, A. J., Hale, L. A., Oga, T., Chetty, S., ... Knight, R. T. (2008). Altered prefrontal function with aging: Insights into age-associated performance decline. *Brain Research*, 1232, 30-47. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.07.060>
- Squire, L. R., Stark, C. E. L., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*, 27(1), 279-306. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130>
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe system. *Science*, 253(5026), 1380-1386. <https://doi.org/10.1126/science.1896849>

- St Jacques, P. L., Winecoff, A., & Cabeza, R. (2013). Emotion and aging: linking neural mechanisms to psychological theory. In A. Jorge & P. Vuilleumier (Éd.), *The Cambridge handbook of human affective neuroscience* (p. 635-662). Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Stamatakis, E. A., Shafto, M. A., Williams, G., Tam, P., & Tyler, L. K. (2011). White matter changes and word finding failures with increasing age. *PLoS ONE*, *6*(1), e14496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014496>
- Starrfelt, R., & Gerlach, C. (2007). The Visual What For Area: Words and pictures in the left fusiform gyrus. *NeuroImage*, *35*(1), 334-342. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.12.003>
- Stebbins, G. T., Carrillo, M. C., Dorfman, J., Dirksen, C., Desmond, J. E., Turner, D. A., ... Gabrieli, J. D. E. (2002). Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychology and Aging*, *17*(1), 44-55. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.44>
- Steffener, J., & Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 467-473. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.012>
- Stemberger, J. P. (1985). An interactive activation model of language production. In A. W. Ellis (Éd.), *Progress in the Psychology of Language* (Vol. 1). London: Erlbaum.
- Stephan, K. E., Penny, W. D., Daunizeau, J., Moran, R. J., & Friston, K. J. (2009). Bayesian model selection for group studies. *NeuroImage*, *46*(4), 1004-1017. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.03.025>
- Stephan, K. E., Penny, W. D., Moran, R. J., den Ouden, H. E. M., Daunizeau, J., & Friston, K. J. (2010). Ten simple rules for dynamic causal modeling. *NeuroImage*, *49*(4), 3099-3109. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2009.11.015>
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*(3), 448-460. <https://doi.org/10.1017/S1355617702813248>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y. (2017). An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(2), 410-416. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30265-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30265-0). Cost-effectiveness
- Stern, Y., Alexander, G. E., Prohovnik, I., & Mayeux, R. (1992). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, *32*(3), 371-375. <https://doi.org/10.1002/ana.410320311>
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*, *271*, 1004-1010. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510370056032>
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, J. H., ... van Heertum, R. (2005). Brain Networks Associated with Cognitive Reserve in Healthy Young and Old Adults. *Cerebral Cortex*, *15*(4), 394-402. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh142>
- Stoekel, C., Gough, P. M., Watkins, K. E., & Devlin, J. T. (2009). Supramarginal gyrus involvement in visual word recognition. *Cortex*, *45*(9), 1091-1096. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.12.004>
- Stoykova, R., Matharan, F., Dartigues, J.-F., & Amieva, H. (2011). Impact of social network on cognitive performances and age-related cognitive decline across a 20-year follow-up. *International Psychogeriatrics*, *23*(9), 1405-1412. <https://doi.org/10.1017/S1041610211001165>
- Strawbridge, W. J., Wallhagen, M. I., & Cohen, R. D. (2002). Successful aging and well-being: Self-rated compared with Rowe and Kahn. *The Gerontologist*, *42*(6), 727-733. <https://doi.org/10.1093/geront/42.6.727>
- Strijkers, K., Costa, A., & Pulvermüller, F. (2017). The cortical dynamics of speaking: Lexical and phonological knowledge simultaneously recruit the frontal and temporal cortex within 200 ms. *NeuroImage*, *163*, 206-219. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2017.09.041>
- Taconnat, L., & Lemaire, P. (2014). Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques. *Psychologie Française*, *59*(1), 89-100. <https://doi.org/10.1016/J.PSFR.2013.03.007>
- Talati, A., & Hirsch, J. (2005). Functional specialization within the medial frontal gyrus for perceptual Go/No-Go decisions based on "what," "when," and "where" related information: an fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(7), 981-993. <https://doi.org/10.1162/0898929054475226>

- Teubner-Rhodes, S., Jr., K. I. V., Cute, S. L., Yeatman, J. D., Dougherty, R. F., & Eckert, M. A. (2016). Aging-resilient associations between arcuate fasciculus microstructure and vocabulary knowledge. *Snl*, 36(27), 7210-7222. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4342-15.2016>
- Thiebaut de Schotten, M., Ffytche, D. H., Bizzi, A., Dell'Acqua, F., Allin, M., Walshe, M., ... Catani, M. (2011). Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *NeuroImage*, 54(1), 49-59. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2010.07.055>
- Thielscher, A., Antunes, A., & Saturnino, G. B. (2015). Field modeling for transcranial magnetic stimulation: A useful tool to understand the physiological effects of TMS? In *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (Vol. 2015-Novem, p. 222-225). IEEE. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7318340>
- Thomas, J. C., Fozard, J. L., & Waugh, N. C. (1977). Age-related differences in naming latency. *The American journal of psychology*, 90(3), 499-509. <https://doi.org/10.2307/1421880>
- Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(26), 14792-14797. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.26.14792>
- Thompson-Schill, S. L., Jonides, J., Marshuetz, C., Smith, E. E., D'Esposito, M., Kan, I. P., ... Swick, D. (2002). Effects of frontal lobe damage on interference effects in working memory. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*, 2(2), 109-120. <https://doi.org/10.3758/CABN.2.2.109>
- Thow, M. E., Summers, M. J., Saunders, N. L., Summers, J. J., Ritchie, K., & Vickers, J. C. (2018). Further education improves cognitive reserve and triggers improvement in selective cognitive functions in older adults: The Tasmanian Healthy Brain Project. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 10, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.08.004>
- Tisserand, D. J., Pruessner, J. C., Sanz Arigita, E. J., Van Boxtel, M. P. J., Evans, A. C., Jolles, J., & Uylings, H. B. M. (2002). Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: An MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *NeuroImage*, 17(2), 657-669. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)91173-0](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)91173-0)
- Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2011). Association between functional connectivity hubs and brain networks. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2003-2013. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq268>
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19(2), 203-214. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Tomer, R., & Levin, B. E. (1993). Differential effects of aging on two verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills*, 76(2), 465-466. <https://doi.org/10.2466/pms.1993.76.2.465>
- Töpper, R., Mottaghy, F. M., Brüggmann, M., Noth, J., & Huber, W. (1998). Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Experimental Brain Research*, 121(4), 371-378. <https://doi.org/10.1007/s002210050471>
- Tran, T. M., & Godefroy, O. (2011). La Batterie d'Évaluation des Troubles Lexicaux : effet des variables démographiques et linguistiques, reproductibilité et seuils préliminaires. *Revue de neuropsychologie*, 3(1), 52. <https://doi.org/10.3917/rne.031.0052>
- Trébuchon-Da Fonseca, A., Bénar, C.-G., Bartoloméi, F., Régis, J., Démonet, J.-F., Chauvel, P., & Liégeois-Chauvel, C. (2009). Electrophysiological study of the basal temporal language area: A convergence zone between language perception and production networks. *Clinical Neurophysiology*, 120(3), 539-550. <https://doi.org/10.1016/J.CLINPH.2008.12.042>
- Treiber, K. A., Carlson, M. C., Corcoran, C., Norton, M. C., Breitner, J. C. S., Piercy, K. W., ... Tschanz, J. T. (2011). Cognitive stimulation and cognitive and functional decline in Alzheimer's disease: the Cache County Dementia Progression Study. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66(4), 416-425. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbr023>
- Tucker-Drob, E. M. (2011). Global and domain-specific changes in cognition throughout adulthood. *Developmental Psychology*, 47(2), 331-343. <https://doi.org/10.1037/a0021361>
- Tucker-Drob, E. M., Johnson, K. E., & Jones, R. N. (2009). The cognitive reserve hypothesis: a longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed.

- Developmental psychology*, 45(2), 431-446. <https://doi.org/10.1037/a0014012>
- Tucker, A. M., & Stern, Y. (2011). *Cognitive reserve in aging*. *Curr Alzheimer Res* (Vol. 8). <https://doi.org/10.2174/156720511795745320>
- Tune, S., & Asaridou, S. S. (2016). Stimulating the semantic network: What can TMS tell us about the roles of the posterior middle temporal gyrus and angular gyrus? *Journal of Neuroscience*, 36(16), 4405-4407. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0194-16.2016>
- Turner, G. R., & Spreng, R. N. (2012). Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiology of Aging*, 33(4), 826.e1-826.e13. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2011.06.005>
- Tyler, L. K., Chiu, S., Zhuang, J., Randall, B., Devereux, B. J., Wright, P., ... Taylor, K. I. (2013). Objects and categories: feature statistics and object processing in the ventral stream. *Journal of cognitive neuroscience*, 25(10), 1723-1735. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00419](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00419)
- Tyler, L. K., Stamatakis, E. A., Bright, P., Acres, K., Abdallah, S., Rodd, J. M., & Moss, H. E. (2004). Processing objects at different levels of specificity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(3), 351-362. <https://doi.org/10.1162/089892904322926692>
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., & Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*, 15(1), 273-289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Urry, H. L., & Gross, J. J. (2010). Emotion regulation in older age. *Current Directions in Psychological Science*, 19(6), 352-357. <https://doi.org/10.1177/0963721410388395>
- Utevsky, A. V., Smith, D. V., & Huettel, S. A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *The Journal of Neuroscience*, 34(3), 932-940. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014>
- Valenzuela, M. J., Breakspear, M., & Sachdev, P. (2007). Complex mental activity and the aging brain: Molecular, cellular and cortical network mechanisms. *Brain Research Reviews*, 56(1), 198-213. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.07.007>
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and cognitive decline: A non-parametric systematic review. *Psychological Medicine*, 36(8), 1065-1073. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007744>
- Van Dijk, K. R. A., Van Gerven, P. W. M., Van Boxtel, M. P. J., Van der Elst, W., & Jolles, J. (2008). No protective effects of education during normal cognitive aging: results from the 6-Year follow-up of the Maastricht Aging Study. *Psychology and Aging*, 23(1), 119-130. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.1.119>
- Van Turennout, M., Ellmore, T., & Martin, A. (2000). Long-lasting cortical plasticity in the object naming system. *Nature Neuroscience*, 3(12), 1329-1334. <https://doi.org/10.1038/81873>
- Van Turennout, M., Hagoort, P., & Brown, C. M. (1997). *Electrophysiological Evidence on the Time Course of Semantic and Phonological Processes in Speech Production*. *Journal of Experimental Psychology* (Vol. 23).
- Vandenberghe, R., Price, C., Wise, R., Josephs, O., & Frackowiak, R. S. (1996). Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature*, 383(6597), 254-256. <https://doi.org/10.1038/383254a0>
- Vergheze, J., Lipton, R. B., Katz, M. J., Hall, C. B., Derby, C. A., Kuslansky, G., ... Buschke, H. (2003). Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *New England Journal of Medicine*, 348(25), 2508-2516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022252>
- Verhaegen, C., & Poncelet, M. (2013). Changes in naming and semantic abilities with aging from 50 to 90 years. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 19(2), 119-126. <https://doi.org/10.1017/S1355617712001178>
- Verhaeghen, P. (2003). Aging and vocabulary scores: A meta-analysis. *Psychology and Aging*, 18(2), 332-339. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.2.332>
- Verhaeghen, P., & Cerella, J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(7), 849-857. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00071-4](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00071-4)
- Verhaeghen, P., Marcoen, A., & Goossens, L. (1992). Improving memory performance in the aged through mnemonic training: A meta-analytic study. *Psychology and Aging*.

<https://doi.org/10.1037/0882-7974.7.2.242>

- Verhaeghen, P., Steitz, D. W., Sliwinski, M. J., & Cerella, J. (2003). Aging and dual-task performance: A meta-analysis. *Psychology and Aging, 18*(3), 443-460. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.3.443>
- Vickers, J. C., Ward, D., Stuart, K., Saunders, N., & Summers, M. J. (2014). Effects of cognitive reserve and the BDNF Val66Met polymorphism on episodic memory, working memory, executive function and language processing in healthy older adults. In *2014 Neuroscience Conference Abstracts*. Washington DC: Society for Neuroscience.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P.-Y., Jobard, G., Petit, L., Crivello, F., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2011). What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and sentence processing? Insights from a meta-analysis. *NeuroImage, 54*(1), 577-593. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.036>
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., ... Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage, 30*(4), 1414-1432. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.002>
- Villardita, C., Cultrera, S., Cupone, V., & Mejìa, R. (1985). Neuropsychological test performances and normal aging. *Archives of Gerontology and Geriatrics, 4*(4), 311-319. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(85\)90038-X](https://doi.org/10.1016/0167-4943(85)90038-X)
- Visser, M., Embleton, K. V., Jefferies, E., Parker, G. J., & Lambon Ralph, M. A. (2010). The inferior, anterior temporal lobes and semantic memory clarified: Novel evidence from distortion-corrected fMRI. *Neuropsychologia, 48*(6), 1689-1696. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2010.02.016>
- Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2010). Semantic processing in the anterior temporal lobes: A meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *Journal of Cognitive Neuroscience, 22*(6), 1083-1094. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21309>
- Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., Klobusicky, E., & Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain, 136*, 1692-1707. <https://doi.org/10.1093/brain/awt094>
- Votruba, K. L., Persad, C., & Giordani, B. (2016). Cognitive deficits in healthy elderly population with “normal” scores on the Mini-Mental State Examination. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 29*(3), 126-132. <https://doi.org/10.1177/0891988716629858>
- Walsh, V., & Cowey, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience, 1*(1), 73-80. <https://doi.org/10.1038/35036239>
- Wang, H.-X., Karp, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: A longitudinal study from the Kungsholmen Project. *American Journal of Epidemiology, 155*(12), 1081-1087. <https://doi.org/10.1093/aje/155.12.1081>
- Wang, M., Gamo, N. J., Yang, Y., Jin, L. E., Wang, X.-J., Laubach, M., ... Arnsten, A. F. T. (2011). Neuronal basis of age-related working memory decline. *Nature, 476*(7359), 210-213. <https://doi.org/10.1038/nature10243>
- Wang, Y. M., Chen, J., & Han, B. Y. (2017). The effects of cognitive reappraisal and expressive suppression on memory of emotional pictures. *Frontiers in Psychology, 8*(NOV), 1921. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01921>
- Waring, J. D., Addis, D. R., & Kensinger, E. A. (2013). Effects of aging on neural connectivity underlying selective memory for emotional scenes. *Neurobiology of Aging, 34*, 451-467. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.03.011>
- Wauth, C. E., Lemus, M. G., & Gotlib, I. H. (2014). The role of the medial frontal cortex in the maintenance of emotional states. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 9*(12), 2001-2009. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu011>
- Wechsler, D. (1997). *WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Wecker, N. S., Kramer, J. H., Hallam, B. J., & Delis, D. C. (2005). Mental flexibility: Age effects on switching. *Neuropsychology, 19*(3), 345-352. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.3.345>
- Weissman, D. H., & Banich, M. T. (2000). The cerebral hemispheres cooperate to perform complex but not simple tasks. *Neuropsychology, 14*(1), 41-59. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.14.1.41>

- West, R. (2000). In defense of the frontal lobe hypothesis of cognitive aging. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 6, 727–729. <https://doi.org/10.1017/s1355617700666109>
- Westwood, S. J., Olson, A., Miall, R. C., Nappo, R., & Romani, C. (2017). Limits to tDCS effects in language: Failures to modulate word production in healthy participants with frontal or temporal tDCS. *Cortex*, 86, 64–82. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2016.10.016>
- Westwood, S. J., & Romani, C. (2017). Transcranial direct current stimulation (tDCS) modulation of picture naming and word reading: A meta-analysis of single session tDCS applied to healthy participants. *Neuropsychologia*, 104, 234–249. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2017.07.031>
- Whatmough, C., & Chertkow, H. (2007). rCBF to the hippocampal complex covaries with superior semantic memory retrieval. *Behavioural Brain Research*, 181(2), 262–269. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2007.04.017>
- Whatmough, C., Chertkow, H., Murtha, S., & Hanratty, K. (2002). Dissociable brain regions process object meaning and object structure during picture naming. *Neuropsychologia*, 40(2), 174–186. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00083-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00083-5)
- Whelan, R. (2008). Effective analysis of reaction time data. *Psychological Record*, 58(3), 475–482. <https://doi.org/10.1007/BF03395630>
- Whiten, A., & Byrne, R. W. (1988). Taking (Machiavellian) intelligence apart. In R. W. Byrne & A. Whiten (Éd.), *Machiavellian intelligence: Social expertise and the evolution of intellect in monkeys, apes, and humans* (p. 50–65). New York, NY, US: Clarendon Press/Oxford University Press.
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Whitney, C., Kirk, M., O’Sullivan, J., Lambon Ralph, M. A., & Jefferies, E. (2011). The neural organization of semantic control: TMS evidence for a distributed network in left inferior frontal and posterior middle temporal gyrus. *Cerebral Cortex*, 21(5), 1066–1075. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq180>
- Wierenga, C. E., Benjamin, M., Gopinath, K., Perlstein, W. M., Leonard, C. M., Rothi, L. J. G., ... Crosson, B. (2008). Age-related changes in word retrieval: Role of bilateral frontal and subcortical networks. *Neurobiology of Aging*, 29(3), 436–451. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.024>
- Wiklund, P. (2016). The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: Time for critical appraisal. *Journal of Sport and Health Science*, 5(2), 151–154. <https://doi.org/10.1016/J.JSHS.2016.04.001>
- Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Ball, K., Elias, J., Mann Koepke, K., ... Wright, E. (2006). Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*, 296(23), 2805–2814. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2805>
- Wilson, R. S., Barnes, L. L., & Bennett, D. A. (2003). Assessment of lifetime participation in cognitively stimulating activities. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 634–642. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.634.14572>
- Wilson, R. S., Mendes De Leon, C. F., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2002). Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*, 287(6), 742–748. <https://doi.org/10.1001/jama.287.6.742>
- Wingfield, A., & Grossman, M. (2006). Language and the aging brain: patterns of neural compensation revealed by functional brain imaging. *Journal of Neurophysiology*, 96(6), 2830–2839. <https://doi.org/10.1152/jn.00628.2006>
- Wirth, M., Jann, K., Dierks, T., Federspiel, A., Wiest, R., & Horn, H. (2011). Semantic memory involvement in the default mode network: A functional neuroimaging study using independent component analysis. *NeuroImage*, 54(4), 3057–3066. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.039>
- Wirth, M., Rahman, R. A., Kuenecke, J., Koenig, T., Horn, H., Sommer, W., & Dierks, T. (2011). Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on behaviour and electrophysiology of language production. *Neuropsychologia*, 49(14), 3989–3998. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2011.10.015>

- Xu, J., Wang, J., Fan, L., Li, H., Zhang, W., Hu, Q., & Jiang, T. (2015). Tractography-based parcellation of the human middle temporal gyrus. *Scientific Reports*, 5(1), 18883. <https://doi.org/10.1038/srep18883>
- Yang, Y., Dai, B., Howell, P., Wang, X., Li, K., & Lu, C. (2014). White and grey matter changes in the language network during healthy aging. *PLoS ONE*, 9(9), e108077. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108077>
- Ybarra, O., Burnstein, E., Winkielman, P., Keller, M. C., Manis, M., Chan, E., & Rodriguez, J. (2008). Mental exercising through simple socializing: Social interaction promotes general cognitive functioning. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 34(2), 248-259. <https://doi.org/10.1177/0146167207310454>
- Ybarra, O., & Winkielman, P. (2012). On-line social interactions and executive functions. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 75. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00075>
- Yee, L. T. S., Roe, K., & Courtney, S. M. (2010). Selective involvement of superior frontal cortex during working memory for shapes. *Journal of Neurophysiology*, 103(1), 557-563. <https://doi.org/10.1152/jn.91299.2008>
- Zahodne, L. B., Glymour, M. M., Sparks, C., Bontempo, D., Dixon, R. A., MacDonald, S. W. S., & Manly, J. J. (2011). Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the victoria longitudinal study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(6), 1039-1046. <https://doi.org/10.1017/S1355617711001044>
- Zandt, T. V. (2002). Analysis of response time distributions. In *Stevens' Handbook of Experimental Psychology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/0471214426.pas0412>
- Zelinski, E. M., Gilewski, M. J., & Thompson, L. W. (1980). Do laboratory tests relate to self-assessment of memory ability in the young and old? In L. W. Poon, J. L. Fozard, L. L. S. Cermak, D. Arenberg, & L. W. Thompson (Éd.), *New Directions in Memory and Aging* (p. 519-544). Hillsdale, NJ: Laurence Erlbaum.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Elena HOYAU

Née le 01/09/1992 à Poissy (78)

[elena.hoyau@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:elena.hoyau@univ-grenoble-alpes.fr)

Curriculum Vitae Universitaire

*Doctorante ; spécialité Sciences cognitives, Psychologie et NeuroCognition à l'Ecole Doctorale de l'Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement de l'Université Grenoble Alpes.*

---

## Parcours universitaire

---

2012-2013

**Licence** de Psychologie à l'Université Pierre-Mendès France, Grenoble 2  
Mention Très Bien

2014-2015

**Master 2** Ingénierie de la Cognition, de la Création et des Apprentissages, spécialité Sciences Cognitives à l'INP Grenoble  
Mention Très Bien

2015-2018

Préparation du diplôme de **thèse de doctorat** à l'Ecole Doctorale de l'Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement de l'Université Grenoble Alpes et au sein du Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (CNRS UMR 5105)

---

## Présentations orales

---

**Elena Hoyau**, Emilie Cousin, Cédric Pichat, Assia Jaillard, & Monica Baciú. LAPA : Left Anterior-Posterior Asymmetry Effect in Aging for lexical production. Functional MRI assessment. Journées d'Etudes sur le Vieillissement Cognitif (JEV), 19-20 September 2016, Bordeaux (France)

**Elena Hoyau**, Marion Gignoux, Emilie Cousin, Cédric Pichat, Assia Jaillard & Monica Baciú. Rôle de la réserve neurale lors de la dénomination orale d'objets lors du vieillissement sain : effet des activités sociales de loisirs. Journées d'Etudes sur le Vieillissement Cognitif (JEV), 5-6 Mars 2018, Chambéry (France)

---

## Présentations poster

---

**Elena Hoyau**, Emilie Cousin, Assia Jaillard, & Monica Baciú : Modulation of inter-hemispheric processing of semantic information during normal ageing : a divided visual field experiment. 19th Conference of the European Society for Cognitive Psychology (ES COP), 17-20 September 2015, Paphos.

**Elena Hoyau**, Emilie Cousin, Assia Jaillard, & Monica Baciú : Modulation of inter-hemispheric processing of semantic information during normal ageing : a divided visual field experiment. 2è Journées Thématiques de la Société des Neurosciences, Plasticité cérébrale : de la recherche fondamentale à la clinique, 24-25 May 2016, Tours (France)



**Elena Hoyau**, Emilie Cousin, Cédric Pichat, Assia Jaillard, & Monica Baciú : The left anterior-posterior aging effect for lexical production. A functional MRI assessment. CNS 2017, 25-28 March, San Francisco (USA, CA).

---

## Publications scientifiques

---

**Hoyau E.**, Cousin E., Jaillard A., Baciú M. (2016). Modulation of the inter-hemispheric processing of semantic information during normal aging. A divided visual field experiment. *Neuropsychologia*; 93(Pt B):425-436. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.027.

**Hoyau E.**, Boudiaf N., Cousin E., Pichat C., Fournet N., Krainik A., Jaillard A., Baciú M. (2017). Aging Modulates the Hemispheric Specialization during Word Production. *Front Aging Neurosci.*; 9:125. doi: 10.3389/fnagi.2017.00125.

**Hoyau E.**, Gigueux M, Cousin É, Fournet N, Pichat C, Jaillard A, Baciú M. (2018). Effect of social leisure activities on object naming in healthy aging A multimodal approach. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.*; 16(1):96-105. doi: 10.1684/pnv.2017.0715.

**Hoyau E.**, Roux-Sibilon A, Boudiaf N, Pichat C, Cousin E, Krainik A, Jaillard A, Peyrin C, Baciú M. (2018). Aging modulates fronto-temporal cortical interactions during lexical production. A dynamic causal modeling study. *Brain Lang.*; 184:11-19. doi: 10.1016/j.bandl.2018.06.003.

Ramanoël S., **Hoyau E.**, Kauffmann L., Renard F., Pichat C., Boudiaf N., Krainik A., Jaillard A., Baciú M. (2018). Gray Matter Volume and Cognitive Performance During Normal Aging. A Voxel-Based Morphometry Study. *Front Aging Neurosci.*; 10:235. doi: 10.3389/fnagi.2018.00235.

---

## Formations professionnelles

---

### Label Recherche, Entreprise et Innovation

*Formation au monde de la recherche en entreprise pour faire connaître la place du docteur en entreprise.*

#### Stage de recherche Master 1

« Jugement de parité et vitesse de traitement dans le vieillissement cognitif sain » réalisé sous la direction de Monica Baciú au Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (CNRS UMR 5105).

#### Stage de recherche Master 2

« Effect of normal ageing on the semantic processing: A divided visual field and functional connectivity evaluation » réalisé sous la direction de Monica Baciú au Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (CNRS UMR 5105)

#### Thèse de doctorat

« Stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale au cours du vieillissement sain. Evaluation multimodale des mécanismes de réorganisation cérébrale et impact des activités sociales sur les performances de dénomination orale d'objets » réalisée sous la direction de Monica Baciú au Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (CNRS UMR 5105).

2015-2017

**Association BeyondLab Grenoble**

*Organisation d'évènements de vulgarisation scientifique de projets dans un but de transfert technologique entre le laboratoire et l'entreprise.*

21 mai 2016, Lyon

**Journée Bien Vieillir**

*Mise en place d'une interface dénommée HABCO à partir de laquelle les participants pouvaient découvrir de manière ludique le lien entre le fonctionnement cognitif et les habitudes de vie lors du vieillissement sain.*

18 mars 2017, Grenoble

**Semaine du Cerveau**

*Organisation d'un évènement de vulgarisation scientifique destiné au grand public (et plus particulièrement aux enfants) en collaboration avec la Maison des Jeux de Grenoble. En collaboration avec quatre autres doctorants de l'Université Grenoble Alpes, nous avons mis en place un jeu grandeur nature sur le thème de la mémoire, du langage et de la spécialisation hémisphérique cérébrale.*



Lors du vieillissement sain, et malgré une augmentation de la fréquence d'apparition du manque du mot, les personnes âgées manifestent une préservation des performances comportementales de dénomination orale d'objets (DO). De ce fait, nous faisons l'hypothèse que les personnes âgées mettent en place des stratégies efficaces de récupération et de sélection de l'information lexicale. Dans ce travail de thèse, nous avons utilisé une approche méthodologique multimodale afin d'évaluer la nature de ces stratégies. Nous nous sommes plus spécifiquement intéressés aux mécanismes de réorganisation cérébrale ainsi qu'aux activités sociales comme facteur de réserve cognitive. Ce travail de thèse se décompose en cinq études et aborde une perspective homogène (effet de l'âge) et hétérogène (effet des performances) du vieillissement. Nos résultats mettent en évidence l'existence de différents mécanismes de compensation associés au vieillissement sain. Tout d'abord, nous observons que les personnes âgées sont plus lentes que les jeunes adultes lors de la DO, mais obtiennent un taux de précision similaire. D'après la perspective homogène, le maintien des performances de DO s'expliquerait par le recrutement d'une stratégie de nature sémantique. Au niveau cérébral, nous observons une augmentation de l'asymétrie intra-hémisphérique gauche des régions temporo-pariétales chez les personnes âgées, ainsi qu'un transfert de la connectivité normalement observée du gyrus frontal inférieur (GFI) gauche sur le gyrus temporal latéral au gyrus temporal médial gauche. D'après la perspective hétérogène, le maintien des performances de DO s'expliquerait par l'utilisation d'une stratégie de nature exécutive qui se reflète par une réduction de l'asymétrie inter-hémisphérique frontale chez les personnes âgées dont les temps de réponse de DO sont courts. Par ailleurs, nous proposons que l'encodage lexico-phonologique module également le taux de précision de DO, au regard du lien entre la connectivité effective du GFI gauche sur le gyrus temporal supérieur gauche et le taux de précision de DO. Enfin, nous observons une relation significative entre la fréquence de participation aux activités sociales (collectives) et les performances de DO. Cette relation est partiellement médiée au niveau cérébral par l'activité du gyrus frontal supérieur médian gauche via un mécanisme de réserve neurale. Sur la base de nos résultats, nous proposons un modèle neurocognitif des stratégies de récupération et de sélection de l'information lexicale, utilisant une approche multimodale et plurifactorielle du vieillissement sain.

**Mots-clefs** : vieillissement sain, dénomination orale d'objets, stratégies cognitives, traitement sémantique, fonctionnement exécutif, imagerie cérébrale, réserve cognitive.

## Abstract

---

Despite increased difficulties to find words in the daily life, older adults show preserved object naming performances when compared to younger ones. This suggests a supplementary recruitment of compensatory strategies in order to retrieve and select words. In this research work, we have used a multimodal methodological approach to evaluate the nature of these strategies, by using an object naming task. Specifically, we have evaluated these strategies in terms of mechanisms of cerebral reorganization. We were also interested to know how these strategies are modulated by the frequency of social activities, considered as a factor of cognitive reserve. This thesis work is composed of five studies performed under a homogeneous (effect of age) and a heterogeneous (effect of performance) perspective. Based on results, we suggest that aging is associated with multiple compensatory mechanisms to maintain a correct level of performance. Specifically, according to the homogeneous perspective, we consider that preserved object naming performances in older adults might be explained by the use of a semantic strategy. Indeed, in older compared to younger adults and at a cerebral level, we observed increased left hemispheric asymmetry with significant recruitment of the temporo-parietal regions. In addition, the left inferior frontal gyrus (IFG) that is connected to the lateral temporal cortex in younger adults seems to "switch" its connectivity toward the left medial temporal gyrus in older adults. In addition, according to the heterogeneous perspective, preserved object naming performances in older adults can be also explained by the use of an executive strategy, reflected by reduced inter-hemispheric asymmetry of frontal regions, specifically in more performant older adults (with shorter response latencies). Furthermore, we suggest that lexico-phonological processes mediate naming accuracy as reflected by the increased connectivity from the left IFG to the left superior temporal gyrus. A final result that we report in this work indicates that the frequency of participation to group social activities correlates to naming performance in older adults. This relation is partially mediated by the left superior medial frontal gyrus and is assimilated to a neural reserve mechanism. Overall, based on our findings, we propose a neurocognitive model of lexical retrieval and selection strategies in normal aging, based on a multimodal dataset and a multifactorial approach.

**Key words:** normal aging, object naming, cognitive strategies, semantic processing, executive functioning, neuroimaging, cognitive reserve