



Influence de modulations sensorielles sur la navigation et la mémoire spatiale en réalité virtuelle : Processus cognitifs impliqués

Mélanie Cogné

► To cite this version:

Mélanie Cogné. Influence de modulations sensorielles sur la navigation et la mémoire spatiale en réalité virtuelle : Processus cognitifs impliqués. Psychologie. Université de Bordeaux, 2017. Français. NNT : 2017BORD0704 . tel-02534355

HAL Id: tel-02534355

<https://theses.hal.science/tel-02534355>

Submitted on 7 Apr 2020

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 PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE : SOCIÉTÉS, POLITIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
SPÉCIALITÉ
SCIENCES COGNITIVES

Par Mélanie COGNÉ

**Influence de modulations sensorielles sur la navigation et
la mémoire spatiale en réalité virtuelle -
Processus cognitifs impliqués**

Sous la direction du Professeur Pierre-Alain JOSEPH
et du Docteur Evelyne KLINGER

Soutenue le 18 Octobre 2017

Membres du jury :

Professeur Stephanie Clarke, Université de Lausanne
Professeur Philippe Azouvi, Université de Versailles-Saint-Quentin
Professeur Sophie Jacquin-Courtois, Université de Lyon
Professeur Pascale Pradat-Diehl, Université Paris 6
Professeur Patrick Dehail, Université de Bordeaux
Professeur Pierre-Alain Joseph, Université de Bordeaux
Docteur Evelyne Klinger, ESIEA, Laval

Présidente du Jury
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse
Directrice de thèse

Titre : Influence de modulations sensorielles sur la navigation et la mémoire spatiale en réalité virtuelle – Processus cognitifs impliqués

Résumé : Se déplacer selon un but déterminé est une activité courante de la vie quotidienne. Des capacités cognitives variées sont associées aux déplacements, comme la navigation, la mémoire ou encore l'orientation spatiale. De nombreux patients cérébro-lésés ou atteints par une maladie neuro-dégénérative présentent des difficultés topographiques qui retentissent sur leur autonomie en vie quotidienne. Les outils de réalité virtuelle permettent d'évaluer la navigation et la mémoire spatiale à grande échelle, avec une bonne corrélation entre cette évaluation et celle qui serait réalisée dans un environnement réel. La réalité virtuelle permet également d'ajouter des stimuli à la tâche proposée. Ces stimuli additionnels peuvent être contextuels, c'est à dire reliés à la tâche à réaliser dans l'environnement virtuel, ou non-contextuels, soit sans lien avec la tâche à accomplir. Ce travail de thèse s'est attaché à évaluer l'impact de stimuli auditifs et visuels sur la navigation et la mémoire spatiale de patients cérébro-lésés ou présentant une maladie neuro-dégénérative, dans des expériences de réalité virtuelle. Les deux premiers volets de cette thèse ont étudié l'effet de stimuli auditifs contextuels ou non-contextuels lors d'une tâche de courses au sein du supermarché virtuel VAP-S. Le premier volet a montré que des stimuli auditifs contextuels de type effet sonar et énoncé du nom du produit facilitaient la navigation spatiale de patients cérébro-lésés impliqués dans cette tâche de courses. Le second volet a mis en évidence que des sons non-contextuels avec une importante saillance cognitive ou perceptuelle péjoraient la performance de navigation de patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral. Les deux volets suivants de cette thèse ont étudié l'effet d'indicateurs visuels ou auditifs dans une tâche de navigation spatiale dans un quartier virtuel. Ainsi, le troisième volet de la thèse a démontré que des indices visuels comme des flèches directionnelles ou des points de repère sursignifiés facilitaient la navigation spatiale et certains aspects de mémoire spatiale de patients avec des troubles cognitifs légers (MCI) ou présentant une Maladie d'Alzheimer. Enfin, le quatrième volet a mis en évidence qu'un indicateur auditif par des bips indiquant la direction à chaque intersection améliorait la navigation spatiale de patients cérébro-lésés droits présentant une hémiparésie visuelle et auditive controlatérale. Ces résultats suggèrent que des stimuli auditifs et visuels pourraient être utilisés lors de prises en charge rééducatives et réadaptatives de patients présentant des difficultés topographiques, ainsi qu'en vie quotidienne par le biais de la réalité augmentée afin de faciliter leurs déplacements. L'impact des stimuli chez les sujets sains et chez les cérébro-lésés est différent et justifie une analyse spécifique de processus probablement distincts impliqués lors des déficits cognitifs.

Mots clés : Navigation spatiale – Mémoire spatiale – Réalité virtuelle – Stimuli sensoriels – Indices - Perception

Title : Influence of sensory modulations on virtual spatial navigation and memory - Cognitive Processes involved

Abstract : [Navigating in a familiar or unfamiliar environment is a frequent challenge for human beings. Many patients with brain injury suffer from topographical difficulties, which influences their autonomy in daily life. Virtual Reality Tools enable the evaluation of large-scale spatial navigation and spatial memory, resembling a real environment. Virtual reality also permits to add stimuli to the software. These stimuli can be contextual, that is to say linked to the task that participants have to accomplish in the Virtual Environment, or non-contextual, i.e. with no link with the require task. This thesis investigates whether visual or auditory stimuli influence spatial navigation and memory in Virtual Environments of patients with brain injury or with a neurodegenerative disease. The first part of the thesis showed contextual auditory stimuli type a sonar effect and the names of products of the shopping list improved spatial navigation of brain-injured patients during a shopping task in the virtual supermarket VAP-S. The second part of this thesis highlighted that non-contextual auditory stimuli with a high perceptual or cognitive salience decreased spatial navigation performance of brain-injured patients during a shopping task in the VAP-S. The third part of this thesis showed that visual cues like directional arrows and salient landmarks improved spatial navigation and some aspects of spatial memory of patients with Alzheimer's disease or Mild Cognitive Impairments during a navigation task in a virtual district. The last part of this thesis demonstrated that auditory cues, i.e. beeping sounds indicating the directions, increased spatial navigation in a virtual district of patients who have had a stroke with contra-lesional visual and auditory neglect. These results suggest that some visual and auditory stimuli could be helpful for spatial navigation and memory tasks in patients with brain injury of neuro-degenerative disease. It further offers new research avenues for neuro-rehabilitation, such as the use of augmented reality in real-life settings to support the navigational capabilities of these patients.

Keywords : spatial navigation – spatial memory – sensorial stimuli – auditory stimuli – cues - perception

Unité de recherche

Equipe d'Accueil 4136 – Handicap, Activité, Cognition, Santé

Université de Bordeaux

146, rue Léo Saignat – 33076, Bordeaux

France

REMERCIEMENTS

Au Professeur Pierre-Alain Joseph, Directeur de thèse

Recevez tous mes remerciements pour votre confiance accordée il y a plusieurs années, pour votre bienveillance et votre intelligence lumineuse, source d'inspiration au quotidien. Je mesure la chance d'avoir pu travailler et apprendre à vos côtés depuis 6 ans, ainsi que d'avoir pu bénéficier de votre expérience et de tous vos si justes conseils.

Au Docteur Evelyne Klinger,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse, et pour vos conseils prodigués au cours des trois dernières années. Je vous remercie également d'avoir mis à ma disposition le logiciel VAP-S afin de mener à bien mes projets de recherche.

Au Professeur Stephanie Clarke, Présidente du Jury

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse, ainsi que de votre grande bienveillance au cours de ces derniers années.

Au Professeur Philippe Azouvi, Rapporteur

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse, et de m'accueillir prochainement au sein de votre service. La perspective de travailler et apprendre à vos côtés dans quelques semaines me réjouit.

Au Professeur Sophie Jacquin-Courtois, Rapporteur

Recevez tous mes remerciements pour avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Votre parcours professionnel est un exemple à suivre pour moi, et je vous remercie de vos encouragements chaleureux prodigués à chacune de nos rencontres.

Au Professeur Pascale Pradat-Diehl,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse. Je m'intéresse à vos travaux de recherche depuis plusieurs années, et j'espère pouvoir échanger avec vous plus longuement au cours des prochaines années autour de thématiques cognitives communes.

Au Professeur Patrick Dehail,

Je vous renouvelle mes remerciements pour votre confiance accordée au cours de mon clinicat à Bordeaux. J'espère que nous pourrons continuer à collaborer ensemble dans le futur.

Aux participants des études composant cette thèse, un grand et sincère merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos encouragements.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes et institutions ayant contribué à l'inclusion des patients, au traitement des données et à la rédaction de cette thèse, notamment l'Université et le CHU de Bordeaux, le CHUV de Lausanne, la SOFMER, l'Institut des Maladies Neurodégénératives, l'INCLIA, le Docteur Jean-François Knebel, le Docteur Mélissa Bonnet, le Docteur Sophie Auriacombe, le Professeur François Tison, le Docteur Eric Sorita, le Professeur Jean-René Cazalets, le Docteur Etienne Guillaud, le Docteur Emmanuelle Cugy, le Docteur Amandine Nozeres-Baujard, le Docteur Emmanuelle Coste, Mlle Louise Vasa, Mlle Marie-Hélène Violleau, Mlle Laurène Guillot...

A ma famille et à Nathanaël, je vous remercie pour vos encouragements et votre confiance.

A mon grand-père Roger Caumont

TABLE DES MATIERES

Préambule

PARTIE 1 : INTRODUCTION	14
1 Cognition spatiale : état des connaissances	14
1.1 Définitions.....	14
1.1.1 La cognition spatiale	14
1.1.2 La navigation spatiale	14
1.1.3 Le processus de Wayfinding.....	15
1.1.4 Les stratégies de navigation spatiale.....	16
1.1.5 La désorientation topographique.....	17
1.2 Fonctions associées à la navigation et à la mémoire spatiale	19
1.2.1 Aspects sensoriels	19
1.2.1.1 Système vestibulaire et navigation spatiale	19
1.2.1.2 Système visuel et navigation spatiale	20
1.2.1.3 Système proprioceptif et navigation spatiale	21
1.2.2 Aspects cognitifs.....	21
1.2.2.1 Mise en jeu des fonctions exécutives.....	21
1.2.2.2 Mise en jeu des processus attentionnels.....	23
1.2.2.3 Mise en jeu des processus mnésiques	25
1.2.2.4 Mise en jeu des processus d'imagerie mentale	26
1.3 Autres facteurs pouvant influencer la navigation et la mémoire spatiale	27
1.3.1 L'âge	27
1.3.2 Le genre	27
1.3.3 L'anxiété et la dépression	28
1.3.4 La familiarité avec l'environnement.....	28
1.4 Bases neurales de la navigation spatiale	28
1.4.1 Implication de l'hippocampe et du cortex parahippocampique.....	31
1.4.2 Implication du cortex rétrospécial	31
1.4.3 Implication du cortex pariétal postérieur	31
1.4.4 Implication du cervelet	32
1.4.5 Implication du striatum	32
1.4.6 Implication du cortex frontal	33
1.5 Evaluation de la cognition spatiale à petite échelle	33
1.6 Evaluation de la cognition spatiale à grande échelle	35
2 La réalité virtuelle et son utilisation dans l'évaluation des difficultés de navigation et de mémoire spatiale	37
2.1 La Réalité Virtuelle.....	37
2.1.1 Définition	37

2.1.2	Interaction et immersion	38
2.1.3	Principes généraux de conception de mondes virtuels	39
2.1.4	Voir et se déplacer en réalité virtuelle	41
2.1.4.1	Perception des informations visuelles en réalité virtuelle.....	41
2.1.4.2	Déplacement en réalité virtuelle	42
2.1.5	Atouts, limites et risques du déplacement en réalité virtuelle	43
2.1.6	Présentation des outils virtuels utilisés dans cette thèse	44
2.1.6.1	Le supermarché virtuel VAP-S (Virtual Action Planning-Supermarket)	44
2.1.6.2	Les quartiers virtuels.....	47
2.2.	Applications de la réalité virtuelle à l'étude de la navigation et de la mémoire spatiale dans différentes populations	51
2.2.1	Le vieillissement cognitif.....	51
2.2.1.1	Définition	51
2.2.1.2	Epidémiologie.....	52
2.2.1.3	Physiopathologie.....	53
2.2.1.4	Evaluation de la navigation spatiale à grande échelle	54
2.2.1.5	Evaluation de la mémoire spatiale à grande échelle	55
2.2.2	La Maladie d'Alzheimer et le Mild Cognitive Impairment	55
2.2.2.1	Définitions.....	55
2.2.2.2	Epidémiologie.....	57
2.2.2.3	Physiopathologie.....	57
2.2.2.4	Evaluation de la navigation spatiale à grande échelle	58
2.2.2.5	Evaluation de la mémoire spatiale à grande échelle	59
2.2.3	Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)	59
2.2.3.1	Définitions.....	59
2.2.3.2	Epidémiologie	59
2.2.3.3	Physiopathologie.....	60
2.2.3.4	Evaluation de la navigation spatiale à grande échelle	61
2.2.3.5	Evaluation de la mémoire spatiale à grande échelle	61
2.3.	Stimuli Logiciels Additionnels	62
2.3.1	Définitions.....	62
2.3.2	Apport de stimuli logiciels additionnels	62
2.3.2.1	Stimuli visuels et navigation spatiale virtuelle	62
2.3.2.2	Stimuli auditifs et navigation spatiale virtuelle	64
2.3.2.3	Stimuli ajoutés au logiciel et mémoire spatiale	66
2.3.2.4	Impact des caractéristiques des stimuli additionnels virtuels proposés	69
2.3.3	Application au supermarché virtuel VAP-S	70
2.3.4	Application aux quartiers virtuels.....	70
2.3.5	Processus cognitifs impliqués	71
2.3.5.1	Fonctions exécutives.....	71
2.3.5.2	Processus attentionnels	72

Hypothèses de recherche

PARTIE 2 : ARTICLES

1. Cogné M, Taillade M, N’Kaoua B, Tarruella A, Klinger E, Larrue F, Sauzéon H, Joseph P-A, Sorita E. The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: A systematic literature review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2016; 60:164-176.
2. Cogné M, Knebel J-F, Klinger E, Bindschaedler C, Rapin P-A, Joseph P-A, Clarke S. The effect of contextual auditory stimuli on virtual spatial navigation in patients with focal hemispheric lesions. *Neuropsychological Rehabilitation* 2016; 6:1-16.
3. Cogné M, Auriacombe S, Vasa L, Tison F, Klinger E, Sauzéon H, Joseph P-A, N’Kaoua B. Are visual cues helpful for virtual spatial navigation and spatial memory in patients with Mild Cognitive Impairment of Alzheimer’s disease? *Article en révision*
4. Cogné M, Violleau M-H, Klinger E, Joseph P-A. Influence of non-contextual auditory stimuli on navigational performance of patients who have had a stroke and of healthy control subjects. *Article soumis*
5. Cogné M, Guillaud E, Guillot L, Klinger E, Jacquin-Courtois S, Cazalets J-E, Joseph P-A. The effect of the association between prism adaptation and auditory stimuli on spatial navigation in patients with unilateral neglect. *Article en préparation*

PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE

CONCLUSION

PERSPECTIVES

GLOSSAIRE

LISTE DES FIGURES

REFERENCES

Préambule

Naviguer est un élément essentiel dans notre vie quotidienne. Cela nous permet par exemple de trouver notre chemin dans un environnement connu ou inconnu, de nous déplacer d'un point A à un point B vers un objectif prédéfini, ou encore de nous déplacer sans but fixe. Dans ce travail de thèse, nous n'avons exploré qu'un versant de la navigation spatiale, celui permettant de se rendre d'un point à un autre vers un objectif fixé.

La navigation spatiale requiert la mise en œuvre de fonctions motrices et perceptives, comme la vue, la marche, ou encore la proprioception, ainsi que la mise en jeu de fonctions cognitives comme les fonctions exécutives, attentionnelles et parfois mnésiques. Dans cette thèse, nous nous sommes concentrés sur les fonctions cognitives reliées à la navigation et à la mémoire spatiale.

Certaines personnes cérébro-lésées ou présentant une pathologie neuro-dégénérative peuvent présenter une désorientation topographique, c'est-à-dire des difficultés à s'orienter et à naviguer en lien avec une atteinte des fonctions cognitives sus-citées. Ces personnes peuvent également présenter des difficultés de mémorisation spatiale. Cette thèse s'attachera à explorer ces difficultés dans deux populations de patients : des sujets présentant des troubles cognitifs légers (MCI*) et une Maladie d'Alzheimer (MA), et d'autres ayant présenté un Accident Vasculaire Cérébral (AVC).

La navigation et la mémoire spatiale peuvent être évaluées par des tests à petite échelle, mais qui reflètent mal les difficultés de vie quotidienne de ces personnes. Elles peuvent également être évaluées par des tests à grande échelle, plus proches des difficultés réelles de ces sujets, et notamment en utilisant des outils de réalité virtuelle. Ils permettent d'évaluer les difficultés de navigation spatiale et de mémorisation spatiale, en se rapprochant d'une évaluation en environnement réel, mais ils peuvent également s'en détacher et nous permettre d'insérer des stimuli additionnels. Ces stimuli peuvent être contextuels, c'est-à-dire en lien avec l'activité à accomplir, ou non-contextuels, c'est-à-dire non liés à la tâche à réaliser.

Dans ce travail de thèse, nous avons fait l'hypothèse que des stimuli visuels et auditifs contextuels facilitaient la navigation et la mémoire spatiale en réalité virtuelle de patients présentant une Maladie d'Alzheimer ou MCI, et de patients ayant présenté un AVC. Nous avons également émis l'hypothèse que des stimuli auditifs non-contextuels perturbaient la navigation spatiale et la mémoire spatiale en réalité virtuelle de patients post-AVC présentant un trouble des fonctions exécutives.

Nous nous concentrerons dans cette thèse sur l'effet de stimuli principalement de type explicite, mais il existe aussi des stimuli implicites pouvant guider la navigation spatiale, et faciliter la mémoire spatiale, que nous n'étudierons pas dans ce travail de thèse.

**Les acronymes sont également repris dans le glossaire en fin de manuscrit.*

PARTIE 1 : INTRODUCTION

1 Cognition spatiale : état des connaissances

Après avoir défini les termes de cognition spatiale, navigation spatiale, wayfinding, les différentes stratégies de navigation spatiale et de désorientation topographique, nous détaillerons les aptitudes sensori-motrices et cognitives indispensables à la navigation et à la mémoire spatiale. Nous présenterons ensuite les autres facteurs influençant la navigation et la mémoire spatiale, puis les bases neuro-anatomiques de ces activités. Enfin, nous présenterons les moyens d'évaluer la cognition spatiale à petite et à grande échelle.

1.1 Définitions

1.1.1 La cognition spatiale

Le terme de cognition spatiale regroupe les facultés permettant de se déplacer dans l'espace, de manipuler des informations spatiales, et de se représenter l'espace, en créant des représentations spatiales mentales de cet espace. Cette notion englobe donc celles de navigation et de mémoire spatiale.

1.1.2 La navigation spatiale

Naviguer dans un environnement familier ou non familier est une situation fréquente chez l'Homme. En effet, celui-ci doit fréquemment se déplacer d'un point A à un point B, selon une trajectoire connue ou non, grâce à l'utilisation de différents éléments intérieurs et extérieurs, sources d'énergie (acoustique, optique), points de repères et autres balises (Michaels et Carello, 1981 ; Amorim, 2004). La navigation spatiale a été définie comme l'habileté à identifier sa position et arriver à destination, et ce de manière cognitive et comportementale (Prestopnik et Roslos-Ewoldsen, 2000). Néanmoins, cette définition ne s'applique qu'à ce type de navigation spatiale que nous étudierons dans cette thèse. Il existe d'autres types de navigation spatiale, qui ne nécessitent ni de connaître sa position, ni d'avoir une destination précise, et qui ne seront pas explorés dans ce travail de thèse. De plus, nous parlerons dans cette thèse de navigation performante, lorsque celle-ci permettra d'atteindre le but prédéfini.

1.1.3 Le processus de Wayfinding

Le terme de Wayfinding a été introduit par Kevin Lynch en 1960 puis Golledge en 1999 et a été défini comme le « processus de détermination et de suivi d'un chemin ou d'un trajet entre un point de départ et une destination ».

Montello (2005) a défini la navigation comme étant issue de deux composantes : la locomotion et le Wayfinding. La locomotion correspond au comportement de navigation en réponse à une entrée sensori-motrice provenant de l'environnement immédiat et inclut des tâches comme l'évitement d'obstacles et le rapprochement d'un objet visible dans un espace proche. Le terme de Wayfinding correspond à des tâches de navigation qui requièrent une prise de décision ou une planification, qui impliquent des représentations de l'environnement et dont la destination est au-delà de l'environnement proche.

Allen (1999) a quant à lui défini trois tâches de Wayfinding : la navigation exploratoire, le déplacement jusqu'à des destinations familières et le déplacement jusqu'à des destinations nouvelles. Cet auteur donne des exemples pour chaque tâche de Wayfinding : explorer les alentours d'une nouvelle ville correspond à une navigation exploratoire, se déplacer entre son domicile et son lieu de travail correspond à un déplacement jusqu'à une destination familière, et une tâche de Wayfinding avec une carte correspond à un déplacement jusqu'à une destination nouvelle.

Wiener et al. (2009) ont alors proposé une nouvelle taxonomie pour les tâches de Wayfinding (Figure 7), selon l'existence d'une aide externe, d'une destination spécifique et de la disponibilité de différents niveaux de connaissance. La tâche de Wayfinding peut être aidée par différentes formes de représentations externalisées, comme des cartes, des signalisations, des instructions routières ou encore un Global Positioning System (GPS). Parfois, cette navigation aidée nécessite peu de ressources cognitives, comme le fait de suivre des flèches, parfois elle en nécessite plus, comme le fait de naviguer à l'aide d'un plan. La tâche de Wayfinding non aidée est divisée en fonction de l'objectif du sujet naviguant, qui peut être d'atteindre une localisation précise (Wayfinding dirigé), ou d'avoir un but non précis, comme le plaisir de se promener en forêt (Wayfinding non dirigé). Concernant les tâches de Wayfinding dirigé, Wiener et al. (2009) les divisent en tâches de recherche, pendant lesquelles la connaissance de la destination est non disponible, et en tâches de rapprochement de la cible, pendant lesquelles la connaissance de la destination est disponible. Si la connaissance du trajet est disponible, la tâche de Wayfinding s'apparente à un suivi de chemin ; si elle est indisponible, la tâche de Wayfinding consiste en une recherche du chemin. Si la connaissance de la configuration est disponible, la tâche de Wayfinding consiste en une planification de configuration ; si elle est indisponible, elle s'apparente à une recherche de configuration.

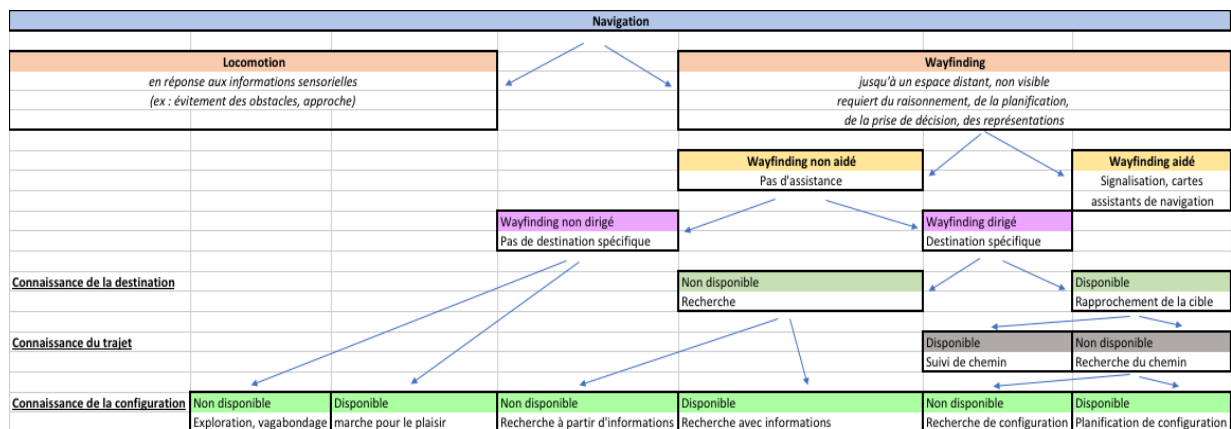


Figure 1: Taxonomie des tâches de wayfinding, selon l'existence d'une aide externe, d'une destination spécifique et de la disponibilité de différents niveaux de connaissance (Wiener et al., 2009)

1.1.4 Les stratégies de navigation spatiale

Deux stratégies de navigation sont classiquement décrites : une stratégie dite « égocentrique », et une dite « allocentrique » (Hartley et al., 2003 ; Iaria, et al., 2003 ; Iglò et al., 2009).

La stratégie égocentrique intègre lors de la navigation les relations spatiales des points de repères ou les distances par rapport à la référence qui est le corps de la personne qui navigue. Cette stratégie repose sur l'utilisation de représentations de type « stimulus-réponse » associée aux processus mnésiques concernant les représentations de type « parcours ».

La stratégie allocentrique repose sur l'utilisation de la configuration de l'environnement, grâce à la création d'une carte cognitive. Elle permet alors d'explorer la relation entre deux objets sans passer par la référence du corps.

C'est la flexibilité entre ces différentes stratégies de navigation qui distinguerait les sujets ayant un « bon » sens de l'orientation des autres (Kato et Takeuchi, 2003). Ces auteurs ont souligné que la stratégie de navigation spatiale utilisée dépend de l'environnement, de la connaissance de celui-ci, de la connaissance par le sujet naviguant de ses propres actions ainsi que de ses compétences cognitives. Arleo et Rondi-Reig (2007) ont également insisté sur le fait qu'une navigation spatiale efficace repose sur la capacité du sujet naviguant de sélectionner la stratégie la plus appropriée à la complexité de la tâche. La navigation jusqu'à une cible visible ou indiquée par une balise nécessite une simple association égocentrique stimulus-réponse et requiert un processus limité d'information spatiale (approche de la cible). Si la cible n'est ni directement visible ni identifiée par une balise, le sujet peut réaliser un ensemble d'associations Pavloviennes pour résoudre la tâche (stratégie de réponse activée par un stimulus). Lors d'une navigation basée sur le trajet, le sujet naviguant doit apprendre les relations spatio-temporelles entre les événements intermédiaires de la séquence du trajet. Le trajet peut alors être pensé comme une séquence apprise d'associations égocentriques de stimulus-réponse-stimulus. La navigation basée sur une carte spatiale nécessite l'utilisation de processus complexes (apprentissage de relations allocentriques), mais permet au sujet naviguant d'avoir un

comportement flexible orienté vers le but, comme le fait de planifier une nouvelle ou alternative stratégie, de créer des raccourcis, ou encore de résoudre des tâches aux multiples objectifs (Figure 2).

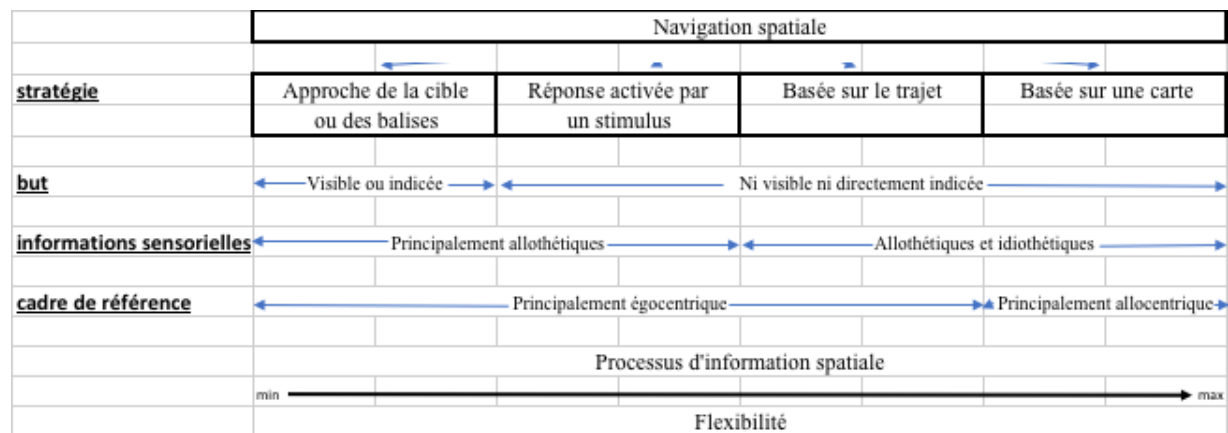


Figure 2 : Taxonomie des stratégies de navigation spatiale d'après Arléo et Rondi-Reig (2007)

1.1.5 La désorientation topographique

Depuis le siècle dernier, de nombreuses descriptions cliniques de patients cérébro-lésés présentant une perte de la capacité à retrouver leur chemin ont été réalisées. Ce trouble a été nommé « désorientation topographique » (confère Aguirre et D'Esposito (1999) pour une revue). Le terme de désorientation topographique est un « terme générique utilisé pour caractériser des déficits visuo-spatiaux variés pouvant aller de difficultés à utiliser des éléments environnementaux saillants pour s'orienter (agnosie des points de repère), à se représenter la localisation d'objets avec le soi comme centre de référence (désorientation égocentrique), à se rappeler la direction de l'orientation en lien avec des stimuli extérieurs (désorientation directionnelle), et à des difficultés pour créer une nouvelle représentation d'un environnement (désorientation antérograde) (Aguirre et D'Esposito, 1999 ; Serino et al., 2014). La désorientation directionnelle est mieux exprimée par le fait que les patients « perdent leur sens des directions » (Takahashi, Kawamura, Shiota, Kasahata et Hirayama, 1997) et ne peuvent donc plus déterminer la direction à prendre pour atteindre un but. Cette atteinte est associée à des difficultés à déterminer sa localisation, dessiner des cartes, placer des points de repère sur une carte, décrire un chemin, apprendre de nouvelles routes ou de nouvelles représentations spatiales (Maguire, 2001).

La désorientation topographique est secondaire à une atteinte d'une ou de plusieurs fonctions cognitives impliquées dans la navigation et la mémoire spatiale. Elle apparaît le plus souvent après une lésion cérébrale hémisphérique droite (De Renzi, 1982 ; Landis, Cummings, Benson et Palmer, 1986). La survenue d'une désorientation topographique dans les suites d'une lésion cérébrale n'est pas rare, et concerne entre 30 et 86% des patients. La désorientation directionnelle est quant à elle particulièrement associée à une atteinte du cortex rétrospécial.

Claessen et Van der Ham (2016) ont défini à partir d'une revue de la littérature 3 catégories de désorientation topographique : un déficit de navigation spatiale basée sur les points de repère, un déficit de navigation spatiale basée sur la localisation, et un troisième déficit de navigation spatiale basée sur le trajet.

Les sujets présentant un *déficit de navigation spatiale basée sur les points de repère* rencontrent des difficultés pour percevoir, encoder, retrouver et reconnaître des points de repère de l'environnement (points de repère de type immeubles ou scènes environnementales). Claessen et Van der Ham (2016) ont ensuite défini 4 sous-catégories de sujets présentant un déficit de navigation spatiale basée sur les points de repère, selon que ce déficit survient dans un environnement nouveau et familier, ou nouveau exclusivement. Ces auteurs ont retrouvé chez ces patients une lésion hémisphérique droite temporale dans 77% des cas, et occipitale dans 58% des cas.

Les sujets présentant un *déficit de navigation spatiale basée sur la localisation* présentaient des difficultés pour rappeler et/ou acquérir des connaissances concernant la localisation des points de repère et comment ces localisations étaient reliées les unes aux autres, avec des difficultés à décrire l'emplacement absolu ou relatif de ces points de repère ou à pointer leur direction. Là encore, ces déficits étaient divisés en sous-catégories, selon qu'ils s'appliquent à des emplacements familiers et nouveaux, ou nouveaux exclusivement. Ces patients présentaient des lésions du lobe temporal droit dans 65% des cas (35% au niveau du cortex rétrosplénial et 29% au niveau du gyrus parahippocampique), une lésion du lobe pariétal droit dans 41% des cas, et une lésion du lobe occipital droit dans 35% des cas.

Enfin, les auteurs de cette revue ont défini un *déficit de navigation basée sur le trajet*, qui connecte les localisations entre elles. Ces sujets ont par exemple un déficit d'utilisation de cartes. Ces patients présentaient une lésion du lobe occipital droit dans 46% des cas, une lésion du lobe temporal droit dans 38% des cas, et une lésion du lobe pariétal droit dans 38% des cas. Ces mêmes auteurs, en 2017, ont étudié la prévalence de ces 3 types de troubles topographiques chez 77 patients ayant présenté un AVC; ils ont mis en évidence que 33 patients présentaient une plainte topographique ; cette plainte a été comparée aux performances de navigation spatiale dans un quartier virtuel. Parmi ces 33 patients, 3 présentaient un déficit de navigation spatiale basé sur les points de repère uniquement, 12 présentaient un déficit de navigation spatiale basée sur le trajet uniquement, 6 présentaient une combinaison des 2 déficits précédemment cités, et 2 patients présentaient un déficit de navigation spatiale centré sur les 3 domaines (points de repère, localisation, trajet). Les autres patients ne présentaient pas de déficit de navigation spatiale en réalité virtuelle.

1.2 Fonctions associées à la navigation et à la mémoire spatiale

Les aspects moteurs de la navigation spatiale ne sont volontairement pas traités dans cette partie. Nous détaillerons ce parti pris dans la Discussion générale de la thèse.

1.2.1 Aspects sensoriels

Lors d'une tâche de navigation spatiale, l'obtention et la mise à jour d'informations relatives aux mouvements du corps, appelée intégration de trajet (Bakker, 2001 ; Loomis, 1999 ; Waller et al, 2004 ; Chrastil et Warren, 2012) proviennent de trois sources : le système vestibulaire, le flux visuel et la proprioception.

1.2.1.1 Système vestibulaire et navigation spatiale

Le système vestibulaire comprend 3 éléments : le vestibule, appareil récepteur situé dans le labyrinthe ; le nerf vestibulaire qui chemine dans le conduit auditif interne ; et les noyaux vestibulaires du tronc cérébral, qui sont en relation avec le vermis cérébelleux, la moelle épinière (voie vestibulo-spinale servant au contrôle postural), le système réticulé du tronc cérébral, les noyaux oculomoteurs (voie vestibulo-oculaire pour le contrôle et la stabilité du regard) et le cortex cérébral (voie vestibulo-corticale pour la perception de l'orientation et des déplacements du corps) (sources : Collège des enseignants de Neurologie et Lacour, 2009).

Le vestibule est constitué de cellules ciliées au niveau des crêtes ampullaires des canaux semi-circulaires, servant de récepteurs sensoriels, et de macules utriculaires et sacculaires. Ces récepteurs détectent les accélérations angulaires de la tête, et les récepteurs du système otolithique codent les positions de la tête dans l'espace ainsi que ses accélérations linéaires. Les messages issus de ces récepteurs sont ensuite conduits jusqu'aux noyaux vestibulaires du tronc cérébral à l'aide du nerf vestibulaire. La voie vestibulo-spinale permet le contrôle du tonus musculaire anti-gravitaire des membres inférieurs et du tronc, ainsi que les ajustements posturaux dynamiques réalisés à l'aide des réflexes vestibulo-spinaux. La voie vestibulo-oculomotrice permet le contrôle de l'œil dans l'orbite afin de conserver une image fixe sur la rétine lors des mouvements de la tête. La voie vestibulo-corticale se projette au niveau du cortex vestibulaire pariéto-insulaire, qui est impliqué dans la connaissance de l'orientation du corps (verticale subjective) et de ses déplacements dans l'espace, soit lors de la navigation spatiale.

La participation du système vestibulaire lors d'une tâche de navigation spatiale a été mise en évidence d'abord chez des animaux délabrynthés (Beritoff, 1965), puis chez des enfants vestibulo-déficients et des adultes présentant une pathologie vestibulaire (Glasauer, 1994 ; Glasauer, 2002). En l'absence de flux visuel, les sujets présentant une pathologie vestibulaire ont une trajectoire de locomotion déviée du côté lésé (Borel, 2004 ; Péruch, 1999). De plus, ces mêmes sujets commettent des erreurs de rotation lors de tâches de complétion de triangle, liées à une mauvaise estimation des déplacements angulaires (Glasauer, 2002). Ces déficits de navigation spatiale sont d'autant plus importants que la tâche à accomplir est complexe, par

exemple lors de trajets de retour ou de raccourcis. L'importance du système vestibulaire pour l'acquisition de représentations spatiales mentales (Stackman et al., 2002), la navigation spatiale (Stackman et Herbert, 2002 ; Smith et al., 2005) et plus particulièrement l'intégration de trajet (Wallace et al., 2002) est à présent bien documenté.

1.2.1.2 Système visuel et navigation spatiale

Les voies optiques comprennent : un appareil récepteur, la rétine ; des voies de conduction, les nerfs, chiasma, tractus et radiations optiques ; et un système de perception et d'intégration des informations visuelles, le cortex occipital. L'acuité visuelle permet de distinguer les détails d'un objet lorsqu'il est regardé directement, alors que le champ visuel permet de détecter la présence d'un objet dans un champ de vision.

Schinazi et al. (2016) ont réalisé une revue récente de la littérature concernant la navigation spatiale chez des sujets aveugles congénitalement. Ces auteurs ont divisé l'espace chez les sujets non-voyants en micro-espace (espace de manipulation qui ne nécessite pas de mouvement de l'ensemble du corps), méso-espace (espace plus large que l'observateur mais qui peut être appréhendé en un seul point de vue) et macro-espace (espace plus large que l'observateur et qui doit être appréhendé en plusieurs points de vue). Concernant l'apprentissage spatial des sujets aveugles congénitalement, il est décrit depuis plusieurs décennies que, en l'absence de vision, les autres modalités sensorielles sont plus développées que chez des sujets voyants, permettant ainsi de compenser les difficultés de navigation liées à la privation du flux visuel. Les individus aveugles congénitalement ont donc la capacité comme les sujets voyants de créer des représentations de type allocentriques, notamment grâce aux modalités auditive et proprioceptive. La différence concernant l'acquisition de représentations spatiales mentales entre sujets voyants et aveugles congénitalement existe en début de vie puis se réduit au cours du temps. L'acquisition de représentations spatiales mentales est plus lente chez les sujets aveugles congénitalement que chez les sujets voyants. Hollins et Kelley (1988) ont retrouvé chez des sujets voyants et aveugles congénitalement des performances similaires lors de tâches de mémoire spatiale (estimation de distance) lorsque les sujets aveugles sont autorisés à toucher la surface de la tâche. Des performances similaires ont également été retrouvées lors de tâches de complétion de triangle (Loomis et al., 1993) et de création de nouveaux trajets entre des objets dans une pièce (Landau et al., 1981 ; 1984). Une autre étude a de plus mis en évidence que les performances de navigation de sujets aveugles congénitalement dépassaient celles de sujets voyants dont les yeux ont été masqués en termes de construction de raccourcis, estimation de distances, estimation de directions, et croquis de carte (Tinti et al., 2006). Boumenir et al. (2011, thèse) ont de plus mis en évidence dans un environnement réel (ville de Montpellier) que des sujets malvoyants congénitalement naviguaient plus rapidement et en réalisant moins d'erreurs de trajectoire que des sujets voyants ayant les yeux bandés. Mais les performances de navigation spatiale de sujets aveugles restent inférieures à celles de sujets voyants lors de tâches similaires (Rieser et al., 1986 ; 1980 ; Veraart et al., 1987 ; Doods et al., 1982). De plus, il semble que la formation d'une carte cognitive soit

possible chez les sujets aveugles congénitalement (Doods et al., 1982 ; Passini et al., 1990 ; Herman et al., 1983).

1.2.1.3 Système proprioceptif et navigation spatiale

Le système proprioceptif consiste en l'ensemble des récepteurs, voies et centres nerveux impliqués dans la sensibilité profonde, soit le sens du mouvement et de la position du corps.

A l'origine des informations sensitives, on distingue des récepteurs cutanés activés par des stimuli thermiques, mécaniques, et douloureux (nocicepteurs) ; des récepteurs musculaires sensibles à l'étirement et à la pression ; des récepteurs articulaires ainsi que des récepteurs viscéraux mécaniques. Puis les signaux proprioceptifs sont transportés par des fibres axonales de type A de gros et moyen calibre, jusqu'aux radicelles dorsales de la moelle épinière. Les corps cellulaires des premiers neurones se trouvent au niveau du ganglion spinal. Le relai avec le deuxième neurone s'effectue ensuite au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, puis les fibres ont un trajet ascendant dans le cordon médullaire. Ensuite, les fibres cordinales postérieures font relai au niveau du tronc cérébral, et plus particulièrement au niveau des noyaux grâces et cunéiformes. Ensuite, le noyau latéro-ventral postérieur du thalamus reçoit les afférences du lemniscus médial, et se projette vers le gyrus post-central somesthésique. Ce noyau reçoit également des afférences cortico-thalamiques à visée inhibitrice. Les axones des neurones du noyau latéro-ventral postérieur du thalamus se terminent en suivant une organisation somatotopique, mise en évidence par l'homunculus sensitif. Le gyrus post-central somesthésique est en relation étroite avec les aires somesthésiques secondaires, localisées au niveau de la partie antérieure des gyri pariétaux, et avec le cortex moteur (source : campus de Neurochirurgie : www.campus.neurochirurgie.fr).

Nous n'avons pas retrouvé d'étude évaluant spécifiquement la navigation et la mémoire spatiale de patients présentant une atteinte proprioceptive.

1.2.2 Aspects cognitifs

1.2.2.1 Mise en jeu des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont des fonctions de haut niveau, supramodalitaires. Ce terme de fonctions exécutives a été introduit par Luria afin de désigner les fonctions de direction et de contrôle des tâches cérébrales accessibles à la conscience. Les fonctions exécutives consistent en la capacité à initier, à faire se succéder, à associer et à interrompre des activités. Ces fonctions sont donc impliquées dans des tâches séquentielles dirigées vers un but (Luria). Il existe deux types de conséquences cliniques du syndrome frontal : le syndrome dysexécutif cognitif, évalué à l'aide de tests neuropsychologiques, et le syndrome dysexécutif comportemental, évalué grâce à des inventaires comportementaux.

Les déficits cognitifs associés à un syndrome dysexécutif sont multiples et, d'après Godefroy (2003), sont hautement suggestifs : un déficit d'inhibition de la réponse, un déficit de déduction et de génération de règle, la maintenance, la flexibilité et la génération d'informations. Les déficits associés peuvent concerner : la planification, l'initiation de la réponse et le maintien de l'alerte, la coordination en double tâche, la stratégie en mémoire épisodique, la théorie de l'esprit et la métacognition.

Wolbers et Hegarty (2010) ont proposé une revue des indices spatiaux, mécanismes computationnels et représentations spatiales guidant la navigation spatiale (*Figure 3*). Ils ont ainsi divisé les entrées provenant du monde physique (ou virtuel) en indices spatiaux environnementaux (dont une sous-partie est constituée de représentations symboliques obtenues à partir de cartes, de descriptions verbales...) et en indices corporels. Les auteurs ont mis l'accent sur l'importance des processus exécutifs, qui permettent la détection de la nouveauté, la sélection et le maintien des buts de la navigation, la sélection ou la planification de la route, la résolution de conflit et les mécanismes de réinitialisation. Enfin, ils ont distingué représentations en temps réel (de la position de soi, de la distance entre soi et un objet ou entre deux objets, et de sa progression) et représentations durables.

Indices spatiaux	Mécanismes computationnels	Représentations spatiales
Indices environnementaux	Calculs spatiaux	Représentations en temps réel
Objets environnementaux discrets (points de repère proximaux et distants)	Perception de l'espace	Position et orientation de soi
Indices d'orientation globale	Perception des mouvements corporels	Directions et distances égocentriques entre soi et un objet
Structure géométrique de l'environnement	Transformation entre centres de références égo- et allocentriques	Directions et distances allocentriques entre deux objets
Représentations symboliques (cartes, descriptions linguistiques...)	Calcul des directions et des distances pour des buts invisibles	Progression du trajet
	Changements imaginaires de perspectives spatiales	Objectifs de navigation
Indices liés aux mouvements corporels	Processus exécutifs	Représentations durables
Indices vestibulaires	Détection de la nouveauté	Mémoire des vues et des lieux locaux
Copies d'efférence motrice	Sélection et maintien des objectifs de navigation	Représentations souvent organisées de façon hiérarchique
Retour proprioceptif	Planification ou sélection de trajet	de la structure d'un environnement (égocentrique/allocentrique)
Flux optique, auditif et tactile	Résolution de conflit	Réseaux de routes habituelles
	Mécanismes de réinitialisation	

Figure 3: Aptitudes associées à la navigation et l'apprentissage dans des grands espaces (Wolbers & Hegarty, 2010)

Ishikawa et al. (2008) ont de même proposé un modèle de navigation postulant qu'avant l'exécution de trajet, le sujet navigant doit percevoir son environnement, s'orienter dans l'espace en déterminant où il se situe (location) et la direction dans laquelle il doit aller, puis planifier son trajet. Les étapes d'orientation spatiale, de planification et d'exécution de trajet peuvent être facilitées par les représentations spatiales mentales et les aides à la navigation. Pour ces auteurs, les fonctions exécutives ont également une place centrale lors d'une tâche de navigation spatiale.



Figure 4: Présentation des étapes constituant la planification et l'exécution d'un trajet selon Ishikawa, Fujiwara, Imai et Okabe (2008).

1.2.2.2 Mise en jeu des processus attentionnels

L'attention a été définie par W. James (1890) comme la « sélection d'une information ou d'un événement interne ou externe à la pensée et son maintien à un certain niveau de traitement, voire son maintien dans la conscience ». Une efficacité attentionnelle conservée est un préalable indispensable à tout comportement adéquat dans la vie quotidienne. Les répercussions de déficits attentionnels impactent toutes les activités de la vie quotidienne.

Von Zomerén et Brouwer ont défini un modèle de l'attention qu'ils divisent selon :

-l'intensité : ils distinguent alors alerte phasique et attention soutenue.

L'attention soutenue permet le maintien volontaire de l'attention tout au long d'une tâche. On comprend aisément qu'un déficit d'attention soutenue compromet la réalisation d'une tâche de navigation spatiale.

L'alerte phasique permet l'augmentation du niveau d'attention lorsqu'un événement est attendu. Un déficit de cette capacité rend caduque l'utilisation des indices mis à disposition lors d'une tâche de navigation spatiale. Mais on pourrait également évoquer un déficit de sélectivité du rehaussement attentionnel, qui se ferait alors pour tout type de stimuli ajoutés, notamment les non-contextuels, ce qui péjorerait la tâche de navigation.

-la sélectivité : ils distinguent attention focalisée et attention divisée.

L'attention focalisée agit en rehaussant l'information prioritaire et en inhibant celle qui ne l'est pas. Le déplacement du foyer attentionnel dépend d'un contrôle interne et externe. Il nécessite également une flexibilité mentale intacte. Cette aptitude permet le déplacement de l'attention sur des modifications de la situation en cours ainsi que l'adaptation du comportement en conséquence. Un déficit de cette aptitude rend le navigateur sensible aux distracteurs durant la tâche d'orientation spatiale.

L'attention divisée est quant à elle mise en jeu en cas de rencontre d'une situation de double tâche lors de la navigation spatiale. Plusieurs modèles s'affrontent pour caractériser le mécanisme de partage de l'attention. Le modèle à capacité de Kahneman propose que le traitement simultané de deux tâches nécessite le partage des capacités attentionnelles entre ces tâches. Un autre modèle élaboré par Lavie et al. (2003) soutient l'hypothèse qu'il existe un

système de switching entre les tâches concurrentes. Ces auteurs démontrent ainsi l'importance de la mémoire à court terme dans le contrôle du foyer attentionnel.

Shiffrin et Schneider (1977) différencient des processus contrôlés (conscients, délibérés, coûteux en ressources attentionnelles) et des processus automatiques (non conscients, autonomes, demandant peu de ressources attentionnelles). Le contrôle externe, ou stimulus-dépendant, dépend de la valence motivationnelle et/ou émotionnelle des stimuli extérieurs, qu'ils soient attendus ou non. Le contrôle interne ou intentionnel du foyer attentionnel est nécessaire pour l'accomplissement d'un objectif selon un but déterminé. Ce contrôle est plus lent et coûteux en ressources attentionnelles. Posner (1984) dissocie deux types d'attention spatiale : exogène (passive, automatique, objective, dirigée par les événements, rapide) et endogène (active, volontaire, subjective, dirigée par le sujet, plus lente). La survenue d'un stimulus contextuel rehausse donc initialement l'attention exogène, automatique, puis un mécanisme d'attention focalisée sur l'évènement d'intérêt prend le relais.

L'héminégligence est définie, par Heilman (1985) notamment, comme un trouble du comportement moteur orienté dans l'espace, caractérisé par : un biais comportemental dirigé du côté de la lésion cérébrale, une perte de conscience de l'espace situé du côté contralatéral à la lésion cérébrale, et une réduction des capacités motrices, perceptives, attentionnelles et/ou représentationnelles du sujet réalisées à l'intérieur de cet espace. Deux théories s'opposent ou se complètent afin d'expliquer le mécanisme de l'héminégligence. Selon la théorie représentationnelle, les troubles liés à l'héminégligence proviendraient d'une altération des traits situés sur la gauche de la représentation intérieure de l'espace (Bisiach et Luzzati, 1978 ; De Renzi et al., 1970). Selon la théorie attentionnelle, les déficits observés dans ce syndrome proviendraient d'un trouble qui affecterait les processus attentionnels concernant l'espace gauche (Heilman et Valenstein, 1978 ; Mesulam, 1981; Posner et al., 1984). Plusieurs hypothèses concernant ce trouble attentionnel ont été ensuite émises : un trouble de l'attention sélective spatiale est proposé par Heilman (1985), Kinsbourne (1970), ou encore Posner (1984); des troubles attentionnels non latéralisés ont également été mis en évidence à la suite d'une lésion hémisphérique droite, notamment un déficit d'attention visuelle sélective non latéralisée (nommé attentional blink, il correspond à la baisse de la capacité à détecter un objet apparaissant moins de 400ms après un premier objet visuel) ; un déficit d'attention soutenue (Robertson et al. (2001)), ou encore un déficit de mémoire de travail visuo-spatiale.

Kosslyn et al. (1995) ont mis l'accent sur les processus attentionnels mis en jeu dans le cadre de la cognition visuo-spatiale. Lors d'une action, le déplacement de la fenêtre attentionnelle au sein du buffer visuel permet la sélection des vues locales de l'information spatiale. Afin d'accéder à la représentation mentale d'une information spatiale, l'attention est déplacée à la surface de l'image et un balayage de l'image est réalisé par des processus de désengagement, déplacement et réallocation de l'attention.

1.2.2.3 Mise en jeu des processus mnésiques

a) La mémoire spatiale

Selon Lynch (1960), une « bonne » navigation s'appuie sur la connaissance des repères de l'environnement dans lequel celle-ci s'effectue, ainsi que sur celle de leurs relations spatiales. Posséder une bonne mémoire topographique est donc un préambule indispensable à une activité de navigation efficace. La mémoire spatiale ou topographique peut être définie comme l'habileté à encoder, stocker et retrouver l'information spatiale. Selon Smith et Milner (1981), elle correspond à la capacité de localiser des objets et/ou des lieux, ainsi qu'à trouver son chemin dans un environnement familier ou non. L'intégrité de la mémoire spatiale est un prérequis à l'acquisition de représentations spatiales mentales précises. Ces dernières sont un atout majeur lors d'une tâche de navigation. Elles ont été divisées en 3 catégories par Siegel et White (1975) :

- **Les points de repère (landmarks)** : Selon Golledge et al. (1999), la connaissance d'un point de repère est acquise soit du fait de ses caractéristiques propres (forme, structure, saillance), soit du fait de sa signification pour le sujet. Il précise que cette acquisition peut s'effectuer par l'observation directe des points de repère dans l'environnement réel, mais aussi dans un environnement virtuel ou à partir de matériel comme une photographie. La connaissance des points de repère permet de reconnaître des objets ou des lieux ; mais pour pouvoir se rappeler du trajet entre différents points de repère appris, le sujet doit connaître le parcours entre chacun des points de repères.

- **Le parcours (route)** : Le parcours correspond à l'association des points de repères entre eux. Les connaissances concernant le parcours sont égocentriques (Chen and Stanney, 1999). Si un sujet ne connaît qu'un seul parcours entre 2 points de repère, et si ce parcours n'est pas empruntable (du fait de travaux par exemple), il ne peut se rendre à sa destination en l'absence de connaissance de la configuration de l'environnement qu'il explore.

- **La configuration de l'environnement (survey)** : Il s'agit d'une représentation « vue d'avion » de l'environnement exploré. Le cadre de référence est donc ici allocentrique. Cette connaissance permet de définir la position d'objets ou de lieux, ainsi que la distance entre ceux-ci. Ce type de connaissances permet l'élaboration d'une carte cognitive.

Un quatrième type de connaissances spatiales a secondairement été décrit, de type « **Graph** », (se référer à la revue de Chrastil et al. (2013)) situé entre les connaissances de type parcours et configuration de l'environnement. Ce type de connaissances intervient notamment lorsqu'on demande à des participants de proposer un chemin entre 2 lieux d'un environnement spatial familier remémoré. Ces participants réussissent à planifier un chemin, sans pour autant posséder des connaissances de type parcours (le chemin décrit n'a par exemple jamais pu être emprunté par le participant, et les connaissances des distances ou des angles demeurent non acquises).

b) La formation d'une carte cognitive

Le terme de carte cognitive peut être défini comme une représentation spatiale mentale des

relations spatiales allocentrées entre les éléments de l'environnement, indépendamment des antécédents d'exploration spatiale (O'Keefe et Nadel, 1978). Cette carte permet notamment au sujet naviguant de réaliser des raccourcis, ou encore de découvrir une nouvelle partie d'un environnement en réalisant des inférences à partir de relations spatiales métriques (Becker et Burgess, 2001 ; Lambrey, 2005). Ces cartes sont globalement stables en mémoire, mais peuvent également être affinées en fonction des expériences répétées de navigation au sein d'un environnement.

Certains auteurs ont suggéré que la formation d'une carte cognitive s'effectuerait de façon progressive, après plusieurs explorations d'un même environnement, et que la construction de ces représentations allocentrées devrait impérativement être précédée de la formation de représentations égocentrées de type points de repère et trajet (Siegel et White, 1975 ; Maguire et al., 1996). Mais cette notion est actuellement remise en question par d'autres auteurs (Burgess et al., 2004 ; Doeller et Burgess, 2008).

L'hippocampe et le gyrus parahippocampique semblent être des structures fortement impliquées dans la formation, le stockage et la récupération de cartes cognitives (Maguire et al., 1996 ; 1997 ; Bohbot et al., 2000 ; Aguirre et D'Esposito, 1999). Plus récemment, d'autres auteurs ont mis en évidence l'importance du cortex rétrosplénial la formation d'une carte cognitive (Vann et al., 2009 ; Wolbers et Buchel, 2005 ; Schinazi et Epstein, 2010). Enfin, le cortex temporal médian serait également dans le stockage des informations spatiales issues des cartes cognitives.

Burns (1998) a proposé un modèle de navigation spatiale statuant que, lorsque le sujet arrive à un point de décision, à partir de sa perception extraite des informations de l'environnement, il se réfère à sa carte cognitive (représentations spatiales mentales stockées en mémoire) afin de prendre une décision, et de l'exécuter (*Figure 5*).

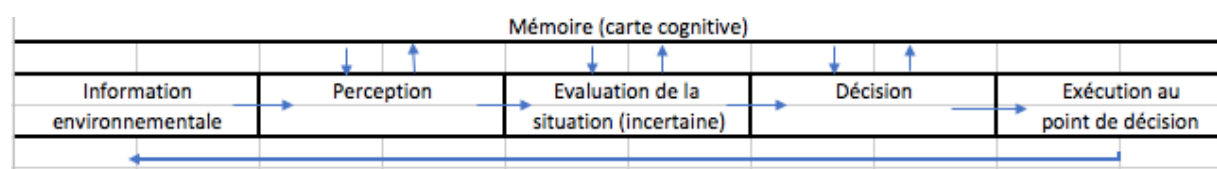


Figure 5: Présentation du modèle de navigation spatiale de Burns (1998)

1.2.2.4 Mise en jeu des processus d'imagerie mentale

L'imagerie mentale peut être définie comme la représentation d'expériences générées en l'absence d'entrée sensorielle. Roland et Gulyas (1994) se sont principalement intéressés à l'imagerie visuelle qu'ils ont définie comme la représentation d'expériences visuelles générées en l'absence d'imput rétinien. Mellet et al. (2002) a appuyé l'idée que les images mentales peuvent être formées à partir d'autres entrées que celles visuelles.

Kosslyn a effectué de nombreux travaux à propos des processus d'imagerie mentale. Il a d'abord émis l'hypothèse en 1980 selon laquelle existeraient une mémoire visuelle à long terme,

ainsi qu'un « buffer visuel », lieu de stockage des propriétés invariantes des stimuli environnementaux. Puis, ce même auteur a défini en 1994 l'existence de 7 sous-systèmes interconnectés nécessaires au processus d'imagerie mentale et a distingué un système ventral permettant l'encodage des propriétés visuelles d'un stimulus et un système dorsal permettant l'encodage des propriétés spatiales du stimulus.

Il existe une importante variabilité interindividuelle quant aux capacités d'imagerie mentale (May, 2004). Les capacités d'imagerie mentale semblent corrélées avec les performances de navigation dans un environnement à grande échelle (Moffat et al., 1998).

Les patients présentant une désorientation topographique décrivent de façon associée des difficultés de construction d'images mentales des environnements explorés (Aguirre et D'Esposito, 1999). Les patients cérébrolésés présentant une négligence spatiale unilatérale présentent des difficultés de construction d'images mentales (Bisiach et Luzzati, 1978).

1.3 Autres facteurs pouvant influencer la navigation et la mémoire spatiale

1.3.1 L'âge

L'effet de l'âge sur la cognition spatiale est bien décrit dans la littérature. Nous décrirons le vieillissement cognitif ainsi que son impact sur la navigation et la mémoire spatiale dans la partie 2.2.1. de l'introduction de cette thèse.

1.3.2 Le genre

L'effet du genre sur la navigation et la mémoire spatiale est encore débattu à ce jour. Certains auteurs ont montré une différence entre les genres concernant les tâches de cognition spatiale à petite échelle, comme la rotation mentale (Astur et al., 2004), ou encore la mémoire à court terme visuo-spatiale (Piccardi et al., 2008). Des différences entre les genres ont également été retrouvées lors de tâche de cognition spatiale à grande échelle, comme une navigation dans un labyrinthe virtuel (Maguire et al., 1999), lors du test de la piscine (réelle) de Morris (Morris, 1981), ou encore lors de reproduction de trajet (Postma et al., 2004) ou d'apprentissage spatial (Iachini et al., 2009) dans un environnement réel. Ces études sont toutes en faveur de performances supérieures chez les individus de genre masculin. De plus, il est classiquement décrit une différence entre les genres concernant les stratégies de navigation utilisées, qui seraient préférentiellement de type égocentrique chez les femmes et allocentrique chez les hommes (Lawton, 1994 ; 2002 ; Chen et al., 2009). Néanmoins, certaines études n'ont pas retrouvé de différence entre les genres lors de tâches au cours desquelles les participants

devaient réaliser un jugement spatial droite/gauche, reconnaître des repères ou rappeler des emplacements de localisation (Postma et al., 2004 ; Iachini, 2009).

1.3.3 L'anxiété et la dépression

L'effet de l'anxiété sur la réalisation de tâches de navigation spatiale a également été montré par différents auteurs (Lawton, 1994 ; Malinowski et Gillespie, 2001). De façon générale, l'anxiété et la dépression péjorent les performances cognitives de participants sains ou lésés. Cependant, nous n'avons pas pu trouver d'étude évaluant la navigation et la mémoire spatiale chez des sujets présentant un état dépressif.

1.3.4 La familiarité avec l'environnement

Plus le temps passé dans un environnement par un sujet est important, plus ses connaissances concernant les points de repère, les trajets et la configuration de ce lieu deviennent importantes (Appleyard, 1970; Montello, 1991). De plus, Aguirre et D'Esposito ont défini un environnement comme étant familier s'il est connu depuis au moins 6 mois.

1.4 Bases neurales de la navigation spatiale

Chrastil et al. (2013) ont réalisé une revue des déterminants neuro-anatomiques de la navigation spatiale. Ils proposent une taxonomie des connaissances spatiales que nous avons synthétisée dans le *Tableau 1* ci-dessous :

Landmarks	Route	Graph	Survey	Structures impliquées
Reconnaissance de lieu « je suis ici »		Scène et vue Remplacement dans un environnement plus large Association au contexte spatial et non-spatial		Cortex para-hippocampique ¹ Hippocampe ² Cortex rétrospécial ³
	Apprentissage de l'ordre des lieux : « sur mon chemin, je rencontrerai le bâtiment 1, puis le bâtiment 2 »			Hippocampe ⁴
Identification de points de prise de décision : « je tournerai à droite à ce lieu »				Gyrus para-hippocampique ⁵
	Apprentissage de réponses : « tournez à droite après ce lieu »			Noyau caudé et cortex pariétal ⁶
	Formation d'associations : « tourner à droite après ce lieu me conduit ici, tourner à gauche me conduit là »			Hippocampe et cortex para-hippocampique ⁷
		Localisation du but : « ce lieu est au croisement des rues 1 et 2 »		Hippocampe ⁸ Cortex rétrospécial ⁹
			Intégration de la trajectoire : « j'ai dévié de 30° et ai marché 5 mètres depuis ma position initiale »	Hippocampe ¹⁰

Tableau 1 : Taxonomie des connaissances spatiales et structures cérébrales impliquées. Les quatre types de connaissances spatiales définies par Chrastil sont représentées en colonnes. Les composants de la navigation spatiale sont insérés dans le tableau à chaque ligne, et la taille et la position des rectangles qui les délimitent dans le tableau est associée aux types de connaissances spatiales mises en jeu lors de l'utilisation de ce composant de la navigation spatiale.

1. Ekström et al., 2003 ; Hartley et al., 2007

2. Doeller et al., 2008

3. Bar et Aminoff, 2003

4. Kumaran et Maguire, 2006

-
5. Aguirre et D'Esposito, 1999
 6. Hartley et al., 2003
 7. Voss et al., 2011
 8. Viard et al., 2011
 9. Wolbers et al., 2004
 10. Wolbers et al., 2007

Cette taxonomie fait apparaître le quatrième type de représentation spatiale mentale, nommé « Graph », précédemment décrit dans la section 1.2.2.3. relative à la mémoire spatiale. Elle met de plus en évidence les limites de la classification classique en points de repère-trajet-configuration de l'environnement, qui n'est que faiblement corrélée aux données neuro-anatomiques.

1.4.1 Implication de l'hippocampe et du cortex parahippocampique

L'hippocampe et le cortex ou gyrus parahippocampique ont une place centrale dans l'acquisition, le stockage et le rappel des représentations spatiales de type points de repère, trajet, graphe et configuration de l'environnement, ainsi que pour la formation d'une carte cognitive (Ekström et al., 2003 ; Doeller et al., 2008 ; Kumaran et al., 2006 ; Voss et al., 2011 ; Kessels et al., 2011). Des cellules de lieu (« place cells ») ont été décrites au sein de l'hippocampe humain (Ekstöm et al., 2003) et sont activées par des repères visuels indépendamment de leur orientation. Un second type de cellules, des « head direction cells », sont quant à elles activées par l'orientation de la tête indépendamment de la localisation (Chen et al., 2004).

1.4.2 Implication du cortex rétrosplénial

Le cortex rétrosplénial est fortement connecté avec l'hippocampe et le cortex parahippocampique ainsi qu'avec le thalamus, le cortex pariétal postérieur et le cortex pré-frontal dorso-latéral. Il a été décrit comme étant impliqué dans la reconnaissance de lieu (Bar et Aminoff (2003)) ainsi que dans la localisation du but de navigation (Wolbers et al. (2004)). Plus récemment, il a également été retrouvé une implication du cortex rétrosplénial lors de la formation d'une carte cognitive (Schinazi et Epstein, 2010). Aguirre et d'Esposito (1999) ont montré qu'il existait une désorientation directionnelle chez les patients présentant une lésion de cette zone. Le cortex rétrosplénial semble donc particulièrement impliqué lors de la planification et la mise à jour d'un trajet (Spiers et Maguire, 2006). Enfin, cette région cérébrale serait également activée lors de la transformation d'informations spatiales égocentrées en allocentrées.

1.4.3 Implication du cortex pariétal postérieur

Le cortex pariétal est relié à de nombreuses autres aires cérébrales, comme le lobe frontal, les régions hippocampiques et parahippocampiques, le thalamus ou encore le cervelet.

L'implication du cortex pariétal postérieur dans des tâches de navigation et de mémoire spatiale a été mise en évidence dans de nombreuses études (Burgess et al., 1998 ; Weniger et al., 2009 ; Wolbers et al., 2004 ; Hartley et al., 2003). Aguirre et d'Esposito (1999) ont décrit l'existence

d'une désorientation égocentrée secondaire à une lésion cérébrale pariétale. Hartley et al. (2003) ont associé cette région cérébrale à la navigation égocentrée et à l'acquisition de représentations spatiales mentales de type trajet, tout comme d'autres auteurs (Berthoz, 2001 ; Galati et al., 2000). Enfin, le cortex pariétal postérieur semble également impliqué dans le processus d'imagerie mentale (Iachini et al., 2009).

1.4.4 Implication du cervelet

Le cervelet a longtemps été décrit comme une structure uniquement centrée sur la coordination motrice. Ce n'est que dans les années 1990 que le rôle du cervelet dans le fonctionnement cognitif a été mis en évidence (Schmahmann, 1991 ; Schmahmann and Sherman, 1998 ; Stoodley and Schmahmann, 2009 ; Strick et al., 2009 ; Ramnani, 2012).

Les premières études concernant le rôle du cervelet dans la navigation spatiale ont montré à l'aide de l'imagerie fonctionnelle que cette structure était activée lors de tâches de navigation spatiale (Maguire et al., 1998 ; Moffat et al., 2006). De plus, des difficultés visuo-spatiales ont été décrites chez des enfants ayant présenté une résection d'une tumeur cérébelleuse (Levisohn et al., 2000 ; Steinlin et al., 2003).

Le cervelet est étroitement lié au système vestibulaire et permet d'associer les informations venant des canaux semi-circulaires et des organes otolithiques, indiquant la rotation de la tête, à la position verticale ou horizontale du corps (Yakusheva et al., 2007 ; Angelaki et al., 2010). De plus, le cervelet semble avoir également un rôle dans l'annulation des signaux provenant du vestibule lors des mouvements de la tête et du corps, afin de faciliter le traitement des informations extéroceptives (Roy et Cullen, 2003 ; 2004).

Le cervelet communique également avec l'hippocampe au cours d'une activité de navigation spatiale, et semble participer à la construction d'une carte cognitive (Rocheftort et al., 2011). Des connexions entre le cervelet et le cortex pariétal postérieur d'une part (O'Reilly et al., 2010), et le cortex rétrosplénial d'autre part sont également suspectées.

Se référer à la revue de la littérature de Rocheftort, Lefort et Rondi-Reig, 2013 pour une revue de la littérature approfondie.

1.4.5 Implication du striatum

Le striatum présente plusieurs sous-régions ayant des rôles fonctionnels différents : le striatum dorso-latéral associé à l'apprentissage stimulus-réponse, le striatum dorso-médial associé à l'apprentissage du devenir de l'action, et le striatum ventral associé aux processus motivationnels et affectifs (Packard et McGaugh, 1992 ; Pennartz et al., 2011 ; Chersi et Burgess, 2015). Le striatum reçoit des afflux dopaminergiques et est donc également impliqué dans le système de récompense. Dans plusieurs études chez l'animal, il a été suggéré que l'apprentissage de lieu était associé à une activation du striatum, notamment lors de la présence

d'une récompense (Packard and McGaugh, 1996 ; Chersi et Burgess, 2015). Pearce et al. (1998) ont également montré que l'apprentissage de la localisation d'objets lorsque les objets étaient positionnés à l'intérieur d'un labyrinthe était relié à l'activation du striatum. Le striatum serait impliqué dans l'association entre des représentations sensorielles égocentrées et des actions égocentrées qui conduisent à l'obtention d'une récompense. Il semble exister des connections importantes entre le striatum et l'hippocampe (Chersi et Burgess, 2015).

1.4.6 Implication du cortex frontal

Le cortex frontal a un rôle essentiel dans le processus de navigation spatiale. L'implication des fonctions exécutives a déjà été détaillée dans le paragraphe 1.2.2.1. Mise en jeu des fonctions exécutives.

1.5 Evaluation de la cognition spatiale à petite échelle

Initialement ont été élaborés des tests d'évaluation de la cognition spatiale à petite échelle, dits « papier-crayon ». Il existe notamment :

- le test de rotation mentale de Vandenberg et Kuse (1978), qui évalue la capacité du sujet à se représenter mentalement un objet selon différentes orientations en le faisant pivoter mentalement. Un fait intéressant est qu'il existe une augmentation linéaire du temps de réaction et des erreurs en fonction de l'angle de rotation entre la figure initiale et celle proposée (Shepard et Meltzer, 1971).

- le test d'orientation spatiale de Guilford et Zimmermann (1978), qui consiste à évaluer le déplacement qu'a eu un bateau entre 2 images, celle de départ et celle d'arrivée ;

- le Road Map Test (Money et al., 1976), qui évalue l'orientation droite/gauche avec ou sans rotation mentale égocentrique dans l'espace. Dans cette tâche, les participants doivent imaginer se déplacer le long d'un itinéraire comprenant 32 intersections, et doivent indiquer verbalement leur direction (droite/gauche) à chaque intersection. Certaines réponses requièrent une simple discrimination droite/gauche, d'autres nécessitent une rotation mentale afin de donner la réponse correcte.

- la constance de la verticale ;

- la constance de l'horizontale ;

- le test des 3 montagnes, qui évalue le changement de perspective après rotation ;

- le test des 4 montagnes, qui évalue le changement de perspective après translation ;

- le Clock Faces Test (Paivio, 1978), qui consiste en le choix par le sujet de la montre (entre deux) dont l'angle entre les heures et les minutes est le plus aigu ; dans les deux premières parties du test, l'heure est donnée par des montres digitales, ce qui nécessite une transformation en une représentation symbolique, dans la troisième partie du test sont comparées deux montres analogiques, puis une montre symbolique et une montre analogique (condition mixte).

D'autres tests évaluent des fonctions cognitives reliées à la cognition spatiale à petite échelle, c'est le cas :

- des empan visuo-spatiaux endroit et envers (Corsi et al., 1972), qui évaluent la mémoire à court terme visuo-spatiale (empan endroit) ainsi que la mémoire de travail visuo-spatiale (empan envers) ;
- du Rivermead Behavioural Memory Test (Wilson et al., 1993), dont une partie des tests évalue la mémoire visuelle (Route memory par exemple) ;
- le test des Labyrinthes (Porteus, 1950), qui évalue les habiletés de planification et d'exécution d'un comportement moteur, et qui consiste en le traçage par le participant d'un chemin à partir d'un point de départ donné jusqu'à la sortie de labyrinthes de difficulté croissante sans pour autant entrer dans les culs-de-sac ;
- les fluences graphiques (Ruff, 1985), évaluant la flexibilité mentale ;
- des gnosies visuelles.

Certains auteurs différencient les tests évaluant la visualisation spatiale et ceux évaluant l'orientation spatiale. La visualisation spatiale peut être définie comme la capacité à effectuer des transformations spatiales d'objets (rotations et translations), grâce auxquelles la position d'un objet change par rapport à un autre ou par rapport à un référentiel allocentrique (évaluée par exemple par le test de Rotation Mentale). L'orientation spatiale peut quant à elle être définie comme l'aptitude à effectuer des transformations spatiales égocentriques par rapport à l'environnement, dans lesquelles les relations entre les référentiels « objet » et « environnement » ne changent pas (évaluée par exemple par le test d'orientation spatiale).

Hegarty et al. (2006) montrent qu'il n'existe qu'une corrélation partielle entre les tests visuo-spatiaux à petite échelle dits "papier-crayon" et ceux à grande échelle, en environnement virtuel ou réel (*Figure 6*). La navigation spatiale dans les grands espaces semble donc nécessiter d'autres aptitudes que celles évaluées lors des tests papier-crayon à petite échelle. Cette étude confère une faible validité écologique à ces derniers, et confirme l'intérêt d'évaluer la navigation spatiale dans un environnement à grande échelle, réel ou virtuel. En effet, plusieurs auteurs, dont Cushman et al. (2008) montrent qu'il existe une corrélation des performances de navigation en environnement réel et virtuel.

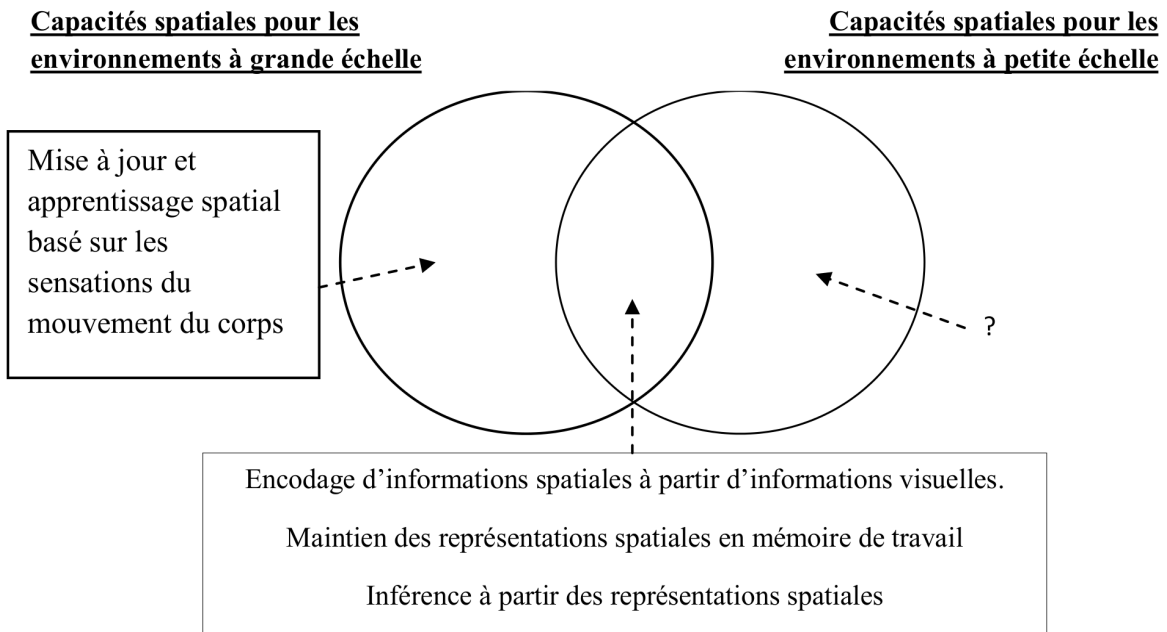


Figure 6: D'après Hegarty et al. (2006) : Modélisation de la relation entre les capacités spatiales à petite et à grande échelle

1.6 Evaluation de la cognition spatiale à grande échelle

L'évaluation de la navigation spatiale à grande échelle consiste le plus souvent à mettre la personne en situation de navigation dans un environnement virtuel ou réel. De là sont évalués différents paramètres comme des stratégies de navigation, ou des niveaux de connaissance particuliers, appelés représentations spatiales mentales. Cependant, il n'existe, à notre connaissance, aucun test standardisé d'évaluation à grande échelle de la navigation spatiale. Les évaluations de la navigation spatiale ont été principalement effectuées dans des populations susceptibles de présenter une désorientation topographique, comme les sujets atteints d'une Maladie d'Alzheimer, ou encore les sujets cérébro-lésés acquis.

Descloux, Bellman et Maurer (2013, 2015 et 2016) ont proposé d'évaluer l'orientation spatiale de sujets cérébro-lésés en évaluant leurs capacités à créer une carte mentale de leur environnement familier. Ces auteurs ont divisé cette procédure en 3 sous-parties : tout d'abord, la phase de préparation, qui permet de sélectionner avec chaque sujet l'environnement qui lui est le plus familier depuis au moins 6 mois, et de choisir entre 15 et 20 points de repère saillants au sein de cet environnement. Puis vient la phase de construction, pendant laquelle l'expérimentateur identifie et localise les points de repère sur un support référentiel spatial unique. Puis vient la phase de l'évaluation, divisée en 2 parties : une partie contenant des questions sur les distances entre une localisation de base et 2 localisations de points de repère (12 questions), et une partie comprenant des questions sur les directions entre une localisation de base, un autre point de repère donnant la direction et 2 points de repère entre lesquels le sujet

doit déterminer lequel est le plus distant de façon angulaire par rapport à l'axe de direction entre la base et le point de repère donnant la direction, c'est-à-dire de déterminer l'angle de rotation le plus important par rapport à cet axe (12 questions).

L'évaluation de la navigation en environnement virtuel présente divers avantages par rapport à l'évaluation en situation réelle (*voir la synthèse des avantages de l'utilisation de la réalité virtuelle en neuropsychologie réalisée par Rizzo et al. (2004)*) : elle permet notamment un contrôle expérimental plus rigoureux, peut pallier les déficiences et incapacités rendant parfois l'évaluation en situation réelle délicate, et est plus avantageuse en termes de coût et de sécurité. Elle permet également la délivrance immédiate de feed-back de performance de formes et modalités sensorielles variées, et l'administration d'indices afin d'améliorer la performance dans une optique d'apprentissage sans erreur. Depuis plusieurs années, de nombreux auteurs ont utilisé des outils de réalité virtuelle afin d'étudier la navigation spatiale de différentes populations, notamment : chez des sujets âgés (Konishi et al., 2013 ; Adamo et al., 2012 ; Harris et al., 2012 ; Wiener et al., 2012 ; Moffat et al., 2007...) ; chez des patients présentant un vieillissement pathologique (Tarnanas et al., 2015 ; Bellassen et al., 2012 ; Morganti et al., 2014 ; Weniger et al., 2011...) ; chez des patients présentant une lésion cérébrale (Livingstone et al., 2007 ; Sorita et al., 2013 ; Weniger et al., 2009 ; Buxbaum et al., 2008). *Se référer à l'article 1 de la thèse pour une revue de la littérature détaillée à ce propos.*

Dans la seconde partie de cette introduction sera présentée la notion de réalité virtuelle, qui permet d'évaluer la cognition spatiale à grande échelle de participants sains ou cérébrolésés, et nous détaillerons les données de la littérature concernant l'évaluation en réalité virtuelle de la navigation et de la mémoire spatiale chez des personnes vieillissantes, des patients MCI (Mild Cognitive Impairment), des patients présentant une Maladie d'Alzheimer et des patients ayant présenté un Accident Vasculaire Cérébral.

2 La réalité virtuelle et son utilisation dans l'évaluation des difficultés de navigation et de mémoire spatiale

Depuis environ 30 ans, le domaine de la réalité virtuelle s'est considérablement développé, que ce soit dans les domaines de l'art, de l'architecture, de l'industrie ou encore de la médecine. L'utilisation d'outils de réalité virtuelle pour l'évaluation et la prise en charge en neuropsychologie s'accroît progressivement depuis les années 90, grâce à la palliation par cette approche de certaines limites des approches analytiques et fonctionnelles habituelles (Rizzo et al., 2004).

Après avoir défini les notions de réalité virtuelle, d'interaction, d'immersion, les principes généraux de conception de mondes virtuels ainsi que les interfaces d'entrée et de déplacement, nous détaillerons les atouts et limites des environnements virtuels, et présenterons les environnements virtuels utilisés dans cette thèse. Dans une seconde partie, nous détaillerons les applications de la réalité virtuelle à l'étude de la navigation et de la mémoire spatiale dans différentes populations (vieillesse, patient présentant des troubles cognitifs légers (MCI), une Maladie d'Alzheimer (MA)) ou un Accident vasculaire cérébral). Enfin, nous présenterons l'apport des Stimuli Logiciels Additionnels.

2.1 La Réalité Virtuelle

2.1.1 Définition

Le terme « réalité virtuelle » est issu de l'expression anglaise « virtual reality », introduite dans les années 1980 aux Etats-Unis par Jaron Lanier. En anglais, « virtual » signifie « succédané ». Fuchs et al. (2006) suggèrent que la traduction appropriée de « virtual reality » aurait été « tenant lieu de réalité, réalité vicariante ou encore environnement vicariant ».

Fuchs (1996) a défini la finalité de la réalité virtuelle comme permettant « à une personne (ou à plusieurs) une activité sensori-motrice et cognitive dans un monde artificiel, créé numériquement, qui peut être imaginaire, symbolique, ou une simulation de certains aspects du monde réel ». Selon cet auteur, la réalité virtuelle permet de simuler certains aspects du monde réel, mais également d'aller « au-delà du réel ».

Sur un plan fonctionnel, Fuchs (1996) et Fuchs et al. (2006) ont décrit l'effet de la réalité virtuelle sur l'Homme comme « la réalité virtuelle va lui permettre de s'extraire de la réalité physique pour changer virtuellement de temps, de lieu et/ou de type d'interaction : interaction avec un environnement simulant la réalité ou interaction avec un monde imaginaire ou symbolique ».

Arnaldi et al. (2003) ont défini la réalité virtuelle de façon plus technique, comme « un domaine scientifique et technique exploitant l'informatique et des interfaces comportementales en vue de simuler dans un monde virtuel le comportement d'entités 3D qui sont en interaction en temps réel entre elles et avec un ou des utilisateurs en immersion pseudo-naturelle par l'intermédiaire de canaux sensori-moteurs » (page 8).

Deux concepts clé de la réalité virtuelle sont l'immersion et l'interaction en temps réel.

2.1.2 Interaction et immersion

Le degré d'immersion dans un environnement virtuel dépend de la façon dont les sens du sujet interagissant au sein de cet environnement vont être alimentés par des informations provenant du monde virtuel. Une notion proche de l'immersion est celle de présence, qui peut être définie comme « l'idée de se transporter dans un autre monde, comme le monde virtuel » (Klinger et Joseph, 2008). Le sentiment de présence varie en fonction du réalisme de l'environnement virtuel, des paramètres de visualisation ou encore de l'engagement corporel du sujet (Witmer et al., 1996 ; Sanchez-Vives et Slater, 2005).

L'interaction en temps réel signifie que l'ordinateur est capable de détecter une action provenant d'un utilisateur et de modifier l'environnement virtuel instantanément (Burdea et Coiffet, 1993), afin que l'utilisateur ne se rende pas compte de décalages temporels potentiels. L'immersion et l'interaction sont rendues possibles grâce à l'utilisation d'interfaces comportementales (s'appuyant sur le fonctionnement humain) qui dans notre cas pourront être sensorielles ou motrices.

Les interfaces sensorielles informent l'utilisateur, par ses sens, du contenu du monde virtuel et de son évolution. Tous les sens peuvent être sollicités, mais dans nos études les interfaces utilisées seront visuelles (écran d'ordinateur ou écran mural) ou auditives (casque audio). Les interfaces motrices informent l'ordinateur des réponses de l'utilisateur, de ses actions dans le monde virtuel. Dans nos études, les interfaces motrices utilisées seront une souris, un clavier et un joystick.

L'objectif est que ces interfaces comportementales soient « transparentes », c'est-à-dire qu'elles ne gênent pas l'utilisateur, que l'apprentissage de leur usage soit aisé, qu'elles n'ajoutent pas à la charge cognitive de la tâche, bref qu'elles soient non ou peu perçues par l'utilisateur au cours de leur utilisation (*se référer au traité de la réalité virtuelle, 2006, vol 2, page 53*). Mais la mise en œuvre de l'immersion et de l'interaction ne se limite pas aux interfaces comportementales ; elle relève aussi de l'activité fonctionnelle dans laquelle est impliqué le participant et des processus cognitifs utilisés.

2.1.3 Principes généraux de conception de mondes virtuels

Dans ce paragraphe, nous détaillerons tout d'abord les notions de simulation, de réalisme et de fidélité, puis nous aborderons la notion d'activité en réalité virtuelle, en présentant les notions de schèmes comportementaux, de métaphores et de Primitives Comportementales Virtuelles.

✓ La simulation, le réalisme et la fidélité

La simulation peut être définie comme la « Représentation du comportement d'un processus physique, industriel, biologique, économique ou militaire au moyen d'un modèle matériel dont les paramètres et les variables sont les images de ceux du processus étudié » (dictionnaire Larousse). Carr et England (1995) décrivent que la réalité virtuelle est une sorte de simulation, mais une simulation est également une sorte de réalité virtuelle. La notion de simulation est souvent associée à celle de réalisme en réalité virtuelle. Mais la notion de réalisme est complexe, et le réalisme peut être atteint de différentes façons ; d'un côté la réalité virtuelle peut essayer de créer une expérience perceptuelle qui serait plausible si elle était expérimentée dans un monde réel ; mais d'un autre côté, même si la réalité virtuelle crée une expérience qui ne serait pas possible dans le monde réel, elle est tout de même perçue avec les mêmes mécanismes de perception que ceux utilisés dans le monde réel ; or plus ces mécanismes sont stimulés, plus grand est le réalisme perceptuel ; cette expérience pourrait donc aussi sembler réaliste (Carr et England, 1995). La notion de réalisme est également liée à celle de fidélité ; il peut exister ou co-exister plusieurs types de fidélité : une fidélité perceptive « ressemblance avec le réel sans doute sur la nature artificielle du simulacre », Stoffregen et al., 2003), une fidélité psychologique (« proportion dans laquelle la tâche simulée engendre une activité et des processus psychologiques identiques à ceux de la tâche réelle (Patrick, 1992), et une fidélité physique (qui respecte les lois de la physique). Mais la perception du réalisme est influencée par les expériences antérieures propres du sujet, ses émotions, sa motivation ainsi que par le contexte environnemental et psychologique de la mise en situation. Par exemple, un simulateur de vol devra être réaliste et fidèle au comportement dans le réel, alors qu'une simulation à visée de traitement des phobies pourra s'écarter des notions de réalisme et de fidélité, sans pour autant s'éloigner du but thérapeutique de la tâche. La simulation en virtuel semble donc pouvoir s'éloigner de la fidélité physique d'un environnement réel, sans forcément perdre en réalisme. De plus, le réalisme et la fidélité sont directement reliés à la complexité des environnements virtuels créés, ainsi qu'au coût des dispositifs. Cette notion sera fondamentale pour l'addition de Stimuli Logiciels Additionnels, que nous développerons dans la partie 2.3 de l'introduction.

✓ L'activité en réalité virtuelle

L'activité a été définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme l'« exécution d'une tâche ou d'une action par une personne » (2001). L'activité comporte plusieurs exigences (activity demands, Crépeau et al., 2009), comme les étapes, les objets nécessaires à sa réalisation, le temps de réalisation, l'environnement de l'activité et son résultat. L'une des premières activités pensée en réalité virtuelle dans le domaine de la rééducation a été celle de

simuler des activités de vie quotidienne (*voir la thèse d'Eric Sorita pour une revue*). Mais les outils de réalité virtuelle ne servent pas uniquement à simuler une partie ou la totalité des activités de vie quotidienne : ils permettent aux participants de développer leur propre expérience. Il peut donc exister dans un monde virtuel des activités propres, inédites, qui n'existent pas, ou pas encore dans un environnement réel.

La réalité virtuelle repose sur une boucle « perception-cognition-action ». L'action va être la modalité efférente de cette boucle, et celle qui traduit l'existence de cette boucle. L'action va pouvoir être mise en jeu dans le monde virtuel soit sous forme de schèmes comportementaux importés, soit sous forme de métaphores (Fuchs et al., 2006). L'utilisateur peut mettre en œuvre dans le monde virtuel des automatismes acquis dans le monde réel. Un postulat de base en réalité virtuelle est que la personne va exploiter «la même démarche que dans un monde réel pour organiser le virtuel selon un ensemble de règles spatio-temporelles et causales ». Dans les cas où il est impossible d'utiliser les schèmes comportementaux, du fait de difficultés techniques par exemple, le concepteur pourra utiliser des métaphores. Au lieu d'exploiter un comportement sensori-moteur préalablement appris par l'utilisateur, une image symbolique de l'action ou du comportement souhaité lui sera proposé. Par exemple, dans le supermarché virtuel, le fait de cliquer sur le porte-monnaie signifie que l'utilisateur paye les produits sélectionnés. Ces métaphores sont utiles lorsque le schème comportemental est techniquement non réalisable, lorsque la reproduction exacte de cette séquence d'action est superflue, ou dans un but de facilitation de la tâche à accomplir.

Ainsi, Fuchs et al. (2006) décrivent l'Immersion et l'Interaction (I²) selon trois niveaux, sensorimoteur, cognitif, et fonctionnel, tout en insistant sur le fait qu'interaction et immersion se font et doivent être pensées pour une activité donnée. Les actions possibles en réalité virtuelle portent le nom de Primitives Comportementales Virtuelles. On en distingue quatre : Observer le monde virtuel ; Se déplacer ; Agir ; Communiquer. Différents paramètres associés à ces actions pourront être enregistrés en temps réel lors de son interaction et de son immersion dans le monde virtuel.

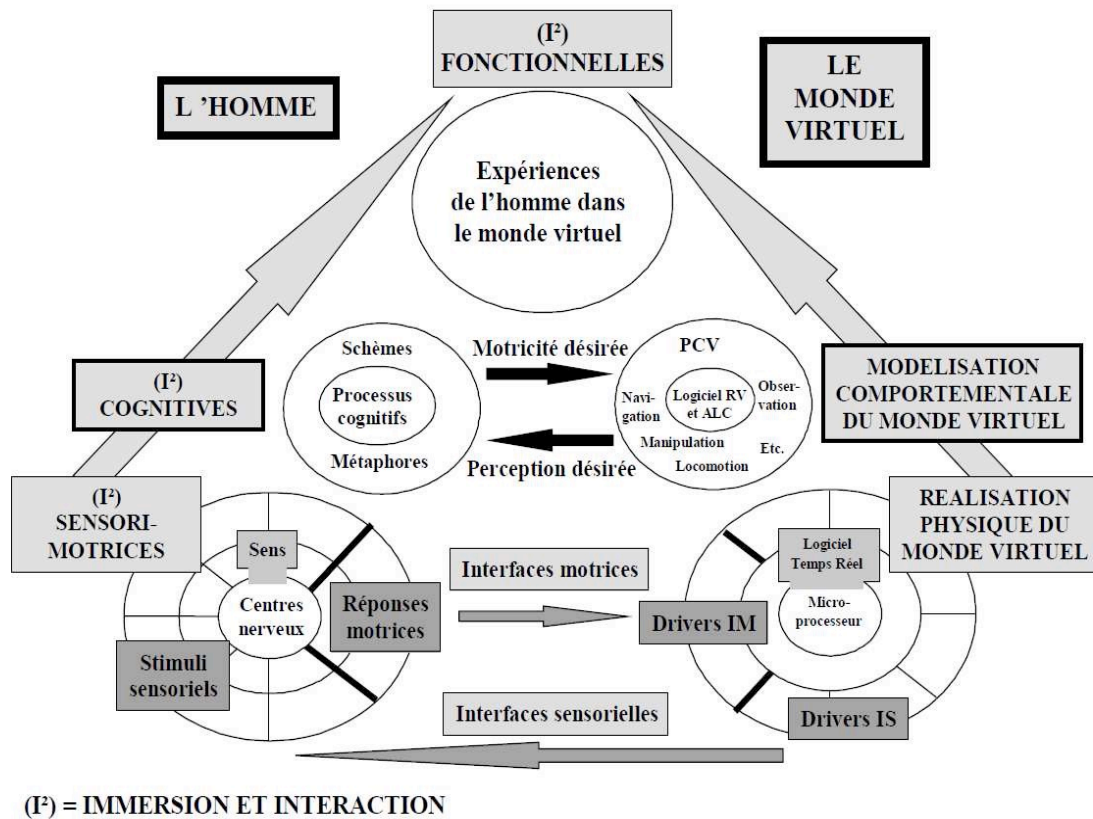


Figure 7 : page 13 de l'ouvrage « Le traité de la réalité virtuelle volume 2: Interfaçage : l'immersion et l'interaction en environnement virtuel par Guillaume Moreau et coll. » : Schéma technocentrique de référence en RV.

2.1.4 Voir et se déplacer en réalité virtuelle

2.1.4.1 Perception des informations visuelles en réalité virtuelle

Il existe deux grands types d'interfaces d'entrée visuelle en réalité virtuelle : les écrans et les visiocasques (Head-Mounted Display HMD). Ces deux types d'interfaces présentent des différences en termes de résolution graphique et de champ de vision, entraînant également des variations de fidélité visuelle ou de perception d'une échelle, tout ceci conditionnant l'immersion du sujet naviguant et/ou interagissant.

La fidélité visuelle correspond au niveau de détail des points de repère au sein de l'environnement virtuel (Stankiewicz et Kalia, 2007). Ces points de repère peuvent être structurés (formes géométriques sans texture) ou picturaux (texturés sur la base de photos). Différents auteurs ont montré que les points de repère structurés étaient mieux reconnus que ceux texturés, et que la navigation dans les environnements structurés était facilitée (Stankiewicz et Kalia, 2007 ; Waller et al., 2001 ; Lessels et Ruddell, 2004). Wallet et al. (2011) ont quant à eux montré que la fidélité visuelle améliorait le transfert des connaissances dans le quartier

virtuel de Bordeaux du virtuel au réel pour la tâche de wayfinding ainsi que l'acquisition de représentations spatiales mentales de type points de repères, trajets et configuration de l'environnement lorsque la navigation s'est faite de façon active.

Il existe deux échelles pour un environnement : une petite échelle, qui correspond à un environnement qui est visible entièrement en un seul point de vue, et une grande échelle, qui ne permet pas de percevoir l'ensemble des informations visuelles en un point de vue. Siegel (1981) a précisé qu'il était plus aisé de mémoriser un environnement de petite taille car il ne nécessitait pas d'élaboration d'une carte cognitive. Ruddle et al. (2011) ont montré que des sujets avaient plus de facilité à se repérer dans l'espace dans un supermarché virtuel de petite taille d'une part, et d'autre part que les informations vestibulaires, kinesthésiques et provenant du flux visuel facilitaient également ce repérage.

Un grand angle de vue semble également améliorer la navigation spatiale au sein d'un environnement virtuel (Riecke et al., 2002). L'utilisation d'un visiocasque permet d'augmenter l'angle de vue et donc d'améliorer l'immersion au sein d'un environnement virtuel. Une autre possibilité est d'augmenter l'angle de vue à l'aide d'écrans adaptés (écrans courbes, combinaison d'écrans), comme c'est par exemple le cas avec le système CAVE (Cave Automatic Virtual Environment) et les simulateurs de conduite. Mais la qualité des acquisitions en termes de représentations spatiales mentales lors de l'utilisation de ce dispositif est encore controversée. De plus, il est classiquement décrit plus d'effets indésirables de type cybersickness avec ce dispositif, même si ce dernier point est encore débattu (Kim et al., 2017 ; Jones et al., 2016). Enfin, un conflit sensorimoteur est également décrit lors de l'utilisation de visiocasques (Robert et al., 2016).

2.1.4.2 Déplacement en réalité virtuelle

De nombreuses interfaces permettent le déplacement au sein d'un environnement virtuel : joystick, clavier et souris d'ordinateur, tapis de marche, capture vidéo de mouvements corporels, ...

Les joysticks sont l'une des interfaces les plus utilisées pour les déplacements au sein d'un environnement virtuel. Cependant, le niveau de transfert dans un environnement réel après navigation avec un joystick dans un environnement virtuel semble variable (Wallet et al., 2008 ; 2009 ; 2010 ; 2011 ; Carassa et al., 2003).

La marche sur tapis roulant ou sans tapis roulant semble être l'une des interfaces de déplacement les plus écologiques au sein d'un environnement virtuel. Elle semble permettre un meilleur transfert des acquisitions spatiales en vie quotidienne que le joystick (Grant et Magee, 1998 ; Schellenbach et al., 2010). L'utilisation d'un tapis roulant permet aux participants de marcher alors que l'environnement virtuel est projeté sur un écran devant lui, alors que l'utilisation d'un clavier ou d'un joystick ne le permettent pas.

Le déplacement en réalité virtuelle présente certaines limites par rapport à un déplacement en environnement réel : en effet, il a été décrit une sous-estimation des distances lors d'un déplacement en réalité virtuelle avec un casque HMD (Grechkin et al., 2010). L'estimation des distances est basée sur les informations proprioceptives et vestibulaires ; il semble donc que ces informations obtenues lors de la navigation en réalité virtuelle avec un casque HMD ne soient pas superposables à celles obtenues en environnement réel.

Concernant la vitesse de navigation, elle paraît être plus rapide en environnement virtuel qu'en environnement réel (Palmisano et al., 2002). Ce paramètre est également à prendre en compte lors d'une tâche de déplacement en environnement virtuel.

Enfin, le caractère actif ou passif du déplacement semble aussi avoir une importance. Plancher et al. (2011) ont décrit une meilleure mémorisation des représentations spatiales allocentriques lors d'une navigation effectuée par des patients MA et MCI en situation active par rapport à l'exploration passive du même environnement virtuel.

2.1.5 Atouts, limites et risques du déplacement en réalité virtuelle

Rizzo et al. (2004) ont défini de nombreux avantages de la réalité virtuelle pour la prise en charge cognitive des patients cérébro-lésés, notamment « l'amélioration de la disponibilité d'évaluation et d'entraînement chez des personnes présentant des déficits sensitivo-moteurs ». L'un des avantages majeurs de l'étude de la navigation spatiale en réalité virtuelle, notamment chez des patients présentant des difficultés de déplacement en lien avec des déficiences sensitivo-motrices, est de s'affranchir de ces difficultés qui pourraient rendre l'interprétation de l'évaluation en situation réelle. Le déplacement en réalité virtuelle offre aussi des possibilités différentes de celui réalisé en environnement réel, comme un déplacement passif, un guidage (notamment avec des Stimuli Logiciels Additionnels que nous ne pouvons pas encore implanter dans un environnement réel, ou par d'autres techniques comme l'illumination du trajet (Boggus et Crawfils, 2010). Enfin, le déplacement mobilise un grand nombre de fonctions, tant motrices que cognitives et perceptuelles ; l'utilisation d'un outil de réalité virtuelle permet de contrôler les variables de déplacement, afin de se focaliser sur certaines pour les étudier, et pour en annihiler d'autres si besoin.

Néanmoins, il existe certaines limites aux déplacements au sein d'un environnement virtuel : Morel et al. (2015) ont relevé l'existence parfois d'une latence entre la capture d'informations sensorielles et le feedback multi sensoriel, susceptible de gêner le déplacement. De plus, ces auteurs ont noté une sous-estimation des distances en réalité virtuelle comparée à un environnement réel. Le positionnement par rapport aux éléments constituant l'environnement virtuel peut aussi être différent de celui en environnement réel.

Enfin, le déplacement au sein d'un environnement virtuel peut également avoir des effets indésirables, de type :

- « mal des transports » avec nausées et/ou vomissements ou cybersickness
- fatigabilité
- céphalées
- crises comitiales (de façon exceptionnelle)

2.1.6 Présentation des outils virtuels utilisés dans cette thèse

2.1.6.1 *Le supermarché virtuel VAP-S (Virtual Action Planning-Supermarket)*

a) Présentation

La tâche de supermarché virtuel est basée sur le paradigme du test des Commissions (Martin (1972)). Le *Virtual Action Planning Supermarket* (VAP-S) a été conçu par Evelyne Klinger et Rose-Marie Marié en 2002. Deux outils principaux ont été utilisés pour créer le VAP-S : le 3D Studio Max d'Autodesk et la « Virtools Life Platform » de Dassault Systèmes.

Le VAP-S consiste en un supermarché de taille moyenne (pour une population européenne) avec plusieurs allées comprenant la plupart des éléments classiques d'un supermarché de ce type (fruits et légumes, vêtements, produits laitiers, boucherie, poissonnerie, livres, produits surgelés, conserves, biscuits, produits d'entretien, boissons, quincaillerie...), ainsi que quelques obstacles jonchant les rayons et autres humains virtuels (boucher, poissonnier, caissières, clients).



Figure 8: Image extraite du supermarché virtuel VAP-S (*Virtual Action Planning-Supermarket*) de Klinger, Marié et Chemin (2003).

Dans le contexte de cette thèse, la tâche proposée est de collecter 7 objets dans le supermarché selon une liste prédéfinie, puis de passer à la caisse, payer et sortir du magasin. Douze actions correctes sont à accomplir pour réussir la tâche. Sont comptées comme actions incorrectes : le fait de sélectionner des articles ne se trouvant pas dans la liste ou de sélectionner deux fois le même article, se diriger vers une caisse sans caissière, sortir du supermarché sans article ou sans payer, et demeurer dans le supermarché après y avoir effectué ses achats.

Avant la réalisation de la tâche, chaque patient est familiarisé avec le logiciel, à l'aide d'une tâche similaire, mais non identique, à celle qu'ils auront à effectuer, selon la procédure indiquée par le manuel du logiciel VAP-S (la liste de courses comprend des objets différents de ceux qui seront à collecter ultérieurement).

Le logiciel récapitule les consignes par oral et par écrit avant la réalisation de la tâche, et présente les 7 objets qui resteront affichés sur la droite de l'écran lors de la réalisation de la tâche. Lorsque l'objet est collecté par le sujet, il disparaît de la colonne de droite, et apparaît dans le caddie situé en bas de l'écran.

Le sujet entre dans le supermarché derrière son caddie, comme s'il était en train de le pousser. Il se déplace ensuite dans l'environnement virtuel à l'aide du pavé directionnel du clavier. Il réalise un clic gauche sur l'objet qu'il souhaite saisir, après s'en être approché le plus possible, comme dans la vie réelle. Si cet objet appartient à la liste de courses, il se déplace dans le caddie du sujet.

Lorsque le sujet naviguant estime avoir terminé ses courses, il doit se diriger vers une caisse avec caissière, réaliser un clic gauche pour déposer les objets sur le tapis roulant, puis un second pour les récupérer. Il doit ensuite cliquer sur le porte-monnaie pour régler la somme qui lui est demandée puis sortir du supermarché.

Le logiciel permet le recueil des données suivantes : la distance totale parcourue (en mètres), le temps (en secondes) nécessaire au sujet pour accomplir la tâche, le nombre de produits achetés, le nombre d'actions correctes, le nombre d'actions incorrectes (intrusions et persévérations), le nombre de pauses (supérieures à 3 secondes), la durée totale des pauses (en secondes), le temps nécessaire pour payer (en secondes). Il permet également d'obtenir une vue aérienne de la trajectoire du patient dans le supermarché, et d'effectuer un re-jeu du trajet et du déroulé des achats.

Le logiciel permet également d'introduire des Stimuli Logiciels Additionnels (SLA) au sein du VAP-S. Nous détaillerons ces stimuli additionnels dans la partie 2.3.3. de cette introduction de thèse.

b) Utilisations antérieures

Le VAP-S a tout d'abord été utilisé pour l'évaluation des fonctions exécutives, particulièrement de la planification de l'action, chez des patients parkinsoniens (Klinger et al., 2006). Cette étude contrôlée de 5 patients présentant une maladie de Parkinson idiopathique de sévérité légère à moyenne répondant aux traitements dopaminergiques a montré que les performances enregistrées dans le VAP-S mettaient en évidence de façon plus sensible et plus précoce les difficultés de planification que la batterie standard d'évaluation neuropsychologique des fonctions exécutives.

Le VAP-S a ensuite été utilisé par Josman et al. (2009) comme outil d'évaluation des fonctions exécutives chez des patients schizophrènes. Une différence significative lors de la réalisation

de la tâche de courses concernant le nombre d'objets achetés, le nombre d'actions correctes et le temps pour payer a été trouvée entre patients schizophrènes et sujets sains. De plus, une corrélation négative entre l'intensité des signes négatifs et les mesures du VAP-S suivantes a été trouvée : distance parcourue, temps mis pour la réalisation de la tâche, nombre d'achats effectués, nombre d'actions correctes, nombre de pauses, durée totale des pauses.

Josman et al. (2009) ont ensuite évalué les fonctions exécutives chez une population post-AVC hémisphérique droit ou gauche à l'aide du logiciel VAP-S. Les patients cérébro-lésés ont acheté moins de produits et ont fait moins d'actions correctes que les contrôles. Il existait une corrélation entre le nombre d'actions correctes lors de la tâche VAP-S et le score de la BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome), batterie composée de 6 sub-tests évaluant les différents composants du syndrome dysexécutif. Dans le groupe de sujets cérébro-lésés, une corrélation entre le nombre d'achats effectués, le nombre de bonnes actions et le OTDL-R (Observed Tasks of Daily Living-Revised), utilisé comme mesure des IADL (Instrumental Activity of Daily Living) a été rapportée. Ceci supporte la validité écologique du VAP-S.

Werner et al. (2009) ont investigué l'intérêt du VAP-S pour l'évaluation des fonctions exécutives chez des patients avec MCI (Mild Cognitive Impairment). Les patients avec MCI inclus parcouraient une distance plus importante dans le supermarché, mettaient plus de temps pour réaliser la tâche et faire des pauses que les contrôles. L'utilisation du MMSE (Mini Mental State Examination) a permis de classer correctement 83% des sujets témoins et 83% des patients avec MCI. L'utilisation de la donnée « durée de réalisation de la tâche » a classé correctement 67% des sujets témoins et 77% des MCI. La combinaison des données issues du MMSE et de la durée de réalisation de la tâche a classé correctement 93% des sujets témoins et 80% des MCI.

Sorita et al. (2013) ont étudié les relations entre processus cognitifs, performance dans la tâche de course VAP-S et niveau d'insertion dans la vie ordinaire, en réalisant une analyse en composantes principales des performances de patients cérébro-lésés dans le VAP-S entre 2009 et 2012. L'analyse en composantes principales a produit une solution à quatre facteurs qui comptent pour 69,49% de la variance totale. Le facteur 1 correspondait aux tests mnésiques, à l'organisation perceptive et à la vitesse de traitement et était relié aux pauses (nombre et durée), à la durée de déplacement et au nombre d'intrusions ; meilleure était l'efficacité du fonctionnement cognitif global, meilleure était la performance du patient dans le VAP-S. Le facteur 2 correspondait aux composantes de la mémoire épisodique et aux capacités de contrôle cognitif (Go-No Go), et était associé à l'augmentation du nombre et de la durée des pauses ainsi qu'à l'augmentation de la durée de déplacement ; les troubles du contrôle cognitif péjoreraient donc les performances de la tâche VAP-S. Le facteur 3 correspondait aux omissions lors du balayage visuel et dans l'épreuve d'attention divisée et était négativement relié au nombre et à la durée des arrêts ; ce pattern était également relié au niveau d'insertion dans la vie quotidienne. Enfin, le facteur 4 semblait relier la composante comportementale du contrôle et la « commission d'erreurs » dans le VAP-S. Les auteurs concluent que cette tâche apporte de multiples informations sur l'impact fonctionnel des troubles cognitifs en situation d'activité de vie quotidienne et sur leurs interactions. Cette étude est particulièrement intéressante car elle nous indique, comme nous le laissait supposer la littérature concernant la navigation spatiale,

que la tâche de navigation dans le supermarché VAP-S met en jeu un grand nombre de processus cognitifs, qui peuvent être perturbés ou non, et avec différents degrés de sévérité, suite à la survenue d'une lésion cérébrale.

Enfin, Glize et al. (2017, *article en révision*) ont montré chez 7 patients cérébro-lésés droits présentant une négligence spatiale controlatérale que la performance de navigation de ces patients était significativement améliorée après adaptation prismatique (diminution du temps de navigation, du nombre de pauses et augmentation du nombre d'objets collectés du côté gauche). Un fait intéressant est que cette amélioration était encore présente 1 mois après l'adaptation prismatique. Juste après l'adaptation prismatique, le nombre d'items replacés sur un plan du supermarché et le nombre d'items correctement replacés sur le plan étaient significativement améliorés. Le nombre d'items replacés sur le plan était également significativement amélioré 7 jours après l'adaptation prismatique.

2.1.6.2 Les quartiers virtuels

a) Présentation

Le quartier virtuel de Bordeaux correspond à une reproduction en trois dimensions d'un quartier de Bordeaux, le quartier Saint-Augustin. Il a été créé en 2006 par des étudiants ingénieurs de l'Institut de Cognitive de Bordeaux, grâce à l'utilisation du programme Virtools©. Il correspond à un quartier de taille moyenne avec des échoppes, quelques commerces, et un hôpital. Le nouveau quartier virtuel correspond à une reproduction en trois dimensions d'un quartier de type nord-américain de taille moyenne. Il a été créé en 2016 par un ingénieur auto-entrepreneur, Florian Larrue.

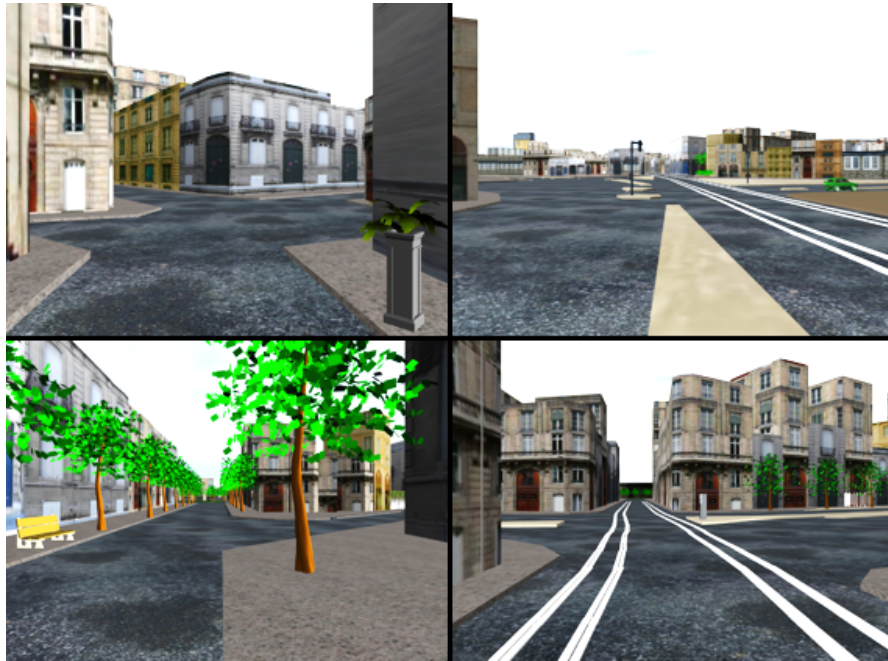


Figure 9: Image extraite du quartier virtuel de Bordeaux



Figure 10: Image extraite du nouveau quartier virtuel

La tâche proposée est de reproduire un chemin montré auparavant de façon passive. Des instructions sont données oralement avant la session de familiarisation et chaque session d'évaluation.

Les sujets naviguant au sein d'un quartier virtuel sont en premier lieu familiarisés avec l'environnement virtuel et l'utilisation du joystick en étant invités à naviguer dans une zone du quartier virtuel autre que celles utilisées pour les évaluations ultérieures, sans limite de temps.

L'objectif de cette familiarisation est d'éviter que les résultats constatés lors des évaluations ultérieures ne soient dus à un manque de dextérité ou à un défaut de compréhension.

Une fois que les sujets sont familiarisés avec le logiciel et le maniement du joystick, il leur est demandé de regarder de façon passive, sur un écran d'ordinateur ou sur un écran où est projeté l'environnement virtuel, un chemin composé de plusieurs intersections, (cinq dans le quartier virtuel de Bordeaux, six dans le nouveau quartier virtuel) avec un point de repère à chaque intersection (phase d'apprentissage). Puis, le sujet naviguant doit reproduire le même trajet activement avec le joystick (phase de reproduction). Sont notés la durée totale de navigation ainsi que le nombre d'erreurs de trajectoire.

Après la tâche de navigation spatiale virtuelle, il est possible d'évaluer l'acquisition de représentations spatiales mentales de type Points de repère (Landmark), Trajet (Route) et Configuration de l'environnement (Survey) selon le modèle de Siegel et White.

Concernant l'acquisition de représentations spatiales mentales de type Points de repère, il peut être demandé aux sujets de rappeler librement les points de repère vus à chaque intersection, ainsi que de les reconnaître parmi d'autres.

Concernant l'acquisition de représentations spatiales mentales de type Trajet, il peut être demandé aux sujets de rappeler l'ordre chronologique des points de repère rencontrés, ainsi que de donner la direction prise devant une photo de chaque intersection du trajet précédemment emprunté.

Concernant l'acquisition de représentations spatiales mentales de type Configuration de l'environnement, il peut être demandé au sujet de choisir la configuration de l'environnement en vue d'avion d'après quatre propositions, de donner à partir du point d'arrivée la direction du point de départ, de proposer un raccourci entre le point de départ et le point d'arrivée, ou encore de retracer le trajet sur un plan.

b) Utilisations antérieures

Le quartier virtuel de Bordeaux a d'abord été utilisé par Wallet et al. (2010) chez 90 sujets sains et jeunes afin de montrer qu'il existe un transfert entre l'apprentissage d'un trajet avec un outil virtuel et sa reproduction dans le quartier réel de Bordeaux reproduit. Ce transfert n'était pas altéré par un délai de rétention de 48 heures. Le caractère actif de la navigation au sein du quartier virtuel de Bordeaux améliorait la performance de navigation réelle réalisée ensuite. En 2011, les mêmes auteurs ont mis en évidence chez 64 participants sains que l'apprentissage spatial était amélioré par un niveau de détails élevé au sein du quartier virtuel.

Ensuite, Taillade et al. (2013) ont mis en évidence que la performance de wayfinding au sein du quartier virtuel était moindre chez des sujets âgés comparés à des sujets jeunes. Ils ont de plus retrouvé une corrélation significative entre la performance de wayfinding et les fonctions exécutives et de mémoire visuo-spatiale évaluées de façon traditionnelle.

Sorita et al. (2013) ont comparé le comportement topographique et les représentations spatiales acquises lors de tâches de navigation en environnement réel et virtuel chez 27 patients ayant subi un traumatisme crânio-cérébral modéré ou sévère. Ces auteurs n'ont pas retrouvé de

différence significative entre l'apprentissage en environnement réel et celui en virtuel concernant les tâches de rappel topographique et celles évaluant la formation de représentations spatiales, excepté le test de classification chronologique de scènes (photographies issues des environnements) qui était mieux réussi après navigation au sein de l'environnement réel.

Le quartier virtuel de Bordeaux a également été utilisé dans une population de patients atteints de Trisomie 21 (N'Kaoua et al., *étude non publiée*). Dans cette étude ont été inclus 3 groupes de patients : des personnes présentant une Trisomie 21 (T21), des adultes dont le développement est typique de même âge chronologique que les patients avec T21, et des enfants dont le développement est typique de même âge mental que les patients avec T21. Les sujets étaient invités à regarder un chemin composé de 3 intersections, puis à le reproduire activement à l'aide d'un joystick. Les participants réalisaient ces parcours soit sans aide visuelle, soit avec des flèches directionnelles, soit avec des points de repère sursignifiés, soit avec une vue surélevée de l'environnement. Les patients avec une T21 présentaient des performances de navigation (nombre d'erreurs de trajectoire et temps de navigation) plus faibles que les 2 autres groupes. Il existait une interaction groupe*aide concernant les performances de navigation, avec une amélioration significative de la performance des personnes avec T21 en présence des points de repère sursignifiés.

En 2015, Vasa et al. (2017, in press) ont utilisé le quartier virtuel de Bordeaux afin d'étudier l'effet de différents stimuli visuels sur la navigation et la mémoire spatiale en réalité virtuelle de sujets âgés comparés à des sujets jeunes. Deux groupes de sujets sains, le premier incluant des sujets âgés entre 21 et 36 ans, le second incluant des personnes âgées entre 60 et 89 ans, ont réalisé une tâche de navigation spatiale dans l'environnement virtuel avec des flèches directionnelles, des points de repère sursignifiés, une carte ou sans aide visuelle. La mémoire des points de repère, du trajet et de la configuration de l'environnement était également évaluée. Les sujets âgés réalisaient une moins bonne performance de navigation (i.e. plus d'erreurs de trajectoire) quel que soit le parcours, et l'adjonction des aides ne leur permettait pas d'atteindre le niveau de performance des sujets jeunes. La sursignification des points de repère permettait aux sujets jeunes d'améliorer leurs performances de navigation et leur mémoire spatiale de l'environnement concernant les trois niveaux de représentations spatiales mentales.

Le nouveau quartier virtuel a été conçu pour ce travail de thèse et n'a donc jamais été utilisé auparavant.

2.2. Applications de la réalité virtuelle à l'étude de la navigation et de la mémoire spatiale dans différentes populations

2.2.1 Le vieillissement cognitif

2.2.1.1 Définition

Le vieillissement peut être défini comme l'action du temps sur les êtres vivants. Il est caractérisé par la « réduction de certaines capacités, sans que l'on puisse attribuer cet amoindrissement des fonctions à une maladie de l'organe concerné » (Jeandel, 2005 ; Lutzler, 2005). D'un point de vue médical, l'Organisation Mondiale de la Santé définit une personne « âgée » à partir de l'âge de 65 ans. D'un point de vue sociologique, le curseur est souvent mis à l'âge de la cessation de l'activité professionnelle. Trois modes de vieillissement sont souvent décrits ; le vieillissement « normal », le vieillissement « pathologique » et le vieillissement « réussi ».

La définition du vieillissement repose sur deux notions-clés : celle d'Homme en développement, et celle d'équilibre des gains et des pertes. En effet, les gains et les pertes seraient le reflet de l'activité de « balances régulatrices » permettant tout au long de la vie le maintien de l'homéostasie de l'organisme (Emerson R.W, 1900). Lors de la période de sénescence, les renouvellements de l'organisme seraient insuffisants et entraîneraient des déficiences fonctionnelles non remédiées par les stratégies adaptatives phylogénétiques et ontogénétiques, soit une supériorité des pertes. Mais ces pertes s'effectueraient de façon irrégulière dans le temps, et non uniformément. C'est par exemple le cas pour les fonctions cognitives, avec une atteinte préférentielle des fonctions attentionnelles, mnésiques et exécutives lors du processus de vieillissement, et une relative préservation du langage, des fonctions praxiques et gnosiques (Park et al., 2003). Le vieillissement cognitif a été décrit selon plusieurs concepts : Kral (1962) a parlé d'oubli bénin ou Benign Senescent Forgetfulness ; Lévy (1994) a également proposé le terme de déclin cognitif associé au vieillissement ou Aging-Associated Cognitive Decline. Van der Linden et Hupert (1994) ont quant à eux défini le vieillissement cognitif normal comme « un déclin de la performance à diverses épreuves supposées mesurer le vieillissement cognitif ». Le sous-entendu pour un vieillissement cognitif normal est que les réserves fonctionnelles de l'individu soient progressivement réduites, mais sans qu'un stress ou un événement intercurrent ne puisse entraîner une désadaptation homéostatique menaçant l'autonomie du sujet vieillissant.

Il existe une variabilité intra- et inter-individuelle du vieillissement cognitif. De ce postulat sont nées les hypothèses de réserve cérébrale et de réserve cognitive.

La notion de réserve cérébrale sous-tend que certaines personnes s'adapteraient mieux que d'autres aux changements secondaires au vieillissement ou à une pathologie cérébrale (Stern, 2002) grâce à un volume cérébral plus important. En effet, dans différentes études, le volume cérébral, le nombre de neurones et de synapses ont été montrés comme étant associés au risque de démence et aux fonctions cognitives (*voir thèse Dr Foubert-Samier pour revue*). La réserve cognitive, quant à elle, correspond à une meilleure utilisation fonctionnelle des structures

cérébrales en place par les individus vieillissants ou atteints d'une pathologie neurologique centrale. Stern (2006) a notifié que le niveau d'étude, la profession et les activités de loisirs déterminaient une partie de la réserve cognitive.

La notion de réserve cognitive englobe deux autres notions : celle de réserve neurale se référant aux capacités du sujet avec un cerveau non lésés de solliciter des réseaux neuronaux de façon performante, et celle de compensation neurale, qui permet à un sujet ayant une atteinte cérébrale liée à l'âge ou à une pathologie d'optimiser ses réseaux neuronaux ou d'en utiliser d'autres dans un objectif de maintien de performance par compensation.

2.2.1.2 Epidémiologie

Depuis 1950, le nombre de personnes âgées n'a cessé d'augmenter en France, passant de 4 762 000 en 1950 à 9 461 000 en 2000 pour être environ à 16 529 000 en 2050 (données projetées, *Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat, World Population Prospects : The 2000 Revision and World Urbanization Prospects : The 2001 Revision*, <http://esa.un.org/unpp>). En France, si les tendances démographiques actuelles se poursuivaient, la population âgée de plus de 65 ans augmenterait de 10,4 millions en 2070. En 2050, 32% de la population aurait 60 ans ou plus (données INSEE 2015 et 2016). L'espérance de vie pour les femmes nées en 2005 est de 83,6 ans, celle des hommes de la même année est de 76,9 ans.

Il existe plusieurs facteurs de risque du vieillissement cognitif : un faible niveau socioculturel (Glymour et al., 2012), des antécédents d'épisode dépressif majeur (Lipnicki et al., 2013), une anxiété ou un stress (Nation et al., 2011), l'existence de facteurs de risque cardio-vasculaires comme le diabète (Sato et Morishita, 2013 ; Kerti et al., 2013 ; Yaffe et al., 2004), l'hypertension artérielle (Kohler et al., 2013 ; Beauchet et al., 2010 ; Elias et al., 1997), le tabagisme (Hagger-Johnson et al., 2013), la dyslipidémie (Kivipelto et al., 2002 ; Gu et al., 2013 ; Dempsey et al., 2010), mais aussi un dysfonctionnement du système nerveux autonome (Daulatzai, 2012 ; Shah et al., 2011 ; Frewen et al., 2013, Saint Martin et al., 2013), des modifications du sommeil (Ohayon, 2009 ; McCoy et Strecker, 2011), et l'existence d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (Sforza et Roche, 2012 ; Zimmerman et Aloia, 2012).

Il existe également des facteurs protecteurs du vieillissement cognitif : la pratique d'une activité physique régulière (Barnes et al., 2003 ; Larson et al., 2006 ; Scarmeas et al., 2009 ; Small et al., 2012 ; Elwood et al., 2013 ; Angevaren et al., 2008), la pratique d'activités intellectuelles quotidiennes (Gow et al., 2012 ; Hanna-Pladdy & Gajewski, 2012 ; Small et al., 2012), et de nombreuses activités sociales (Small et al., 2012 ; Gow et al., 2012). En effet, Saint Martin et al. (2014) ont récemment retrouvé une association entre vieillissement cognitif réussi (c'est à dire le « fait qu'un individu, quel que soit son niveau de performances cognitives à l'âge adulte, maintienne avec succès son niveau de performances cognitives à un âge avancé » (Daffner, 2010)) et le degré d'engagement dans des activités sociales.

2.2.1.3 *Physiopathologie*

Le vieillissement cognitif semble affecter de façon non uniforme les différentes fonctions cognitives.

Concernant la mémoire, la mémoire sensorielle (Mozolic et al., 2012), la mémoire procédurale (Howard et Howard, 1989), la mémoire implicite (La Voie et Light, 1994), la mémoire sémantique (Burke et Petres, 1986) et la mémoire musicale (Simmons-Stern et al., 2010) semblent préservées. La mémoire de travail semble quant à elle être atteinte par le vieillissement (Van der Linden et al., 1996). Il existe également un déficit lors de l'évaluation de la mémoire épisodique (Isingrini et Tacconat, 1997), notamment concernant le rappel libre, mais avec une amélioration par l'indiçage et une régression lors des épreuves de reconnaissance, ce qui est en faveur d'une atteinte dysexécutive plus que mnésique pure (Shing et al., 2010).

Concernant la cognition sociale, une méta-analyse (Moran, 2013) a conclu à une atteinte des habiletés affectives et cognitives du fait du vieillissement, quelle que soit l'évaluation utilisée. Mais d'autres auteurs (Bailey et al., 2008) ont nuancé ces propos en retrouvant une relative préservation des habiletés affectives de la cognition sociale. Ces mêmes auteurs ont montré que ce déclin pourrait être expliqué par la réduction des capacités exécutives avec l'âge.

Avec l'âge sont également décrits un déclin des capacités visuo-spatiales (Jacewicz et Hartley, 1987 ; Dollinger, 1995 ; De Beni et al., 2006), et un déficit attentionnel qui concerne notamment la réduction du champ attentionnel (Pringle et al., 2004), la vitesse de traitement de l'information (Verhaeghen et Salthouse, 1997), l'attention sélective (McDowd, 1997 ; Mani et al., 2005 ; Andrés et al., 2006), et l'attention divisée (Sarter et Turchi, 2002 ; Verheaghen et Cerella, 2002).

Enfin, les fonctions exécutives jouent un rôle central dans le vieillissement cognitif. En effet, pour certains auteurs, le déclin cognitif lié à l'âge serait secondaire à un déclin sélectif des fonctions exécutives (Braver et West, 2008) : il s'agit de l'hypothèse exécutivo-frontale du vieillissement. Cette hypothèse s'appuie sur l'altération des évaluations neuropsychologiques des fonctions exécutives d'une part (Daigneault et al., 1992 ; Wecker et al., 2000 ; Bherer et al., 2004 ; Kramer et al., 1999 ; Kray et al., 2002), et les études en neuro-imagerie retrouvant une atrophie corticale prédominant en régions frontales et pré-frontales (Sowell et al., 2003) associées à un hypométabolisme d'autre part (Willis et al., 2002 ; Bentourkia et al., 2000).

Les modifications structurelles du cerveau des sujets vieillissants ont été mises en cause pour expliquer le vieillissement cognitif. En effet, le vieillissement normal est associé avec une atrophie cérébrale, notamment au niveau du cortex pré-frontal, de l'hippocampe, de l'amygdale, des noyaux gris centraux et du cortex cérébelleux (Raz, 2005). Il est également associé avec une augmentation des lésions de substance blanche, prédominantes en région frontale (Salat et al., 2004). Néanmoins, la relation entre atrophie cérébrale et vieillissement cognitif n'est pas linéaire et est toujours débattue, du fait des variations interindividuelles de la réserve cognitive notamment (Wardlaw et al., 2011).

Avec le vieillissement apparaissent également des plaques amyloïdes et des dégénérescences neuro-fibrillaires (Braak et Braak, 1997 ; Duyckaerts et Hauw, 1997), dont la proportion est nettement plus importante dans le vieillissement pathologique. La répartition de ces altérations microscopiques est différente entre le vieillissement normal et le vieillissement pathologique, et ces deux entités ne peuvent pas être considérées uniquement comme un continuum.

Il existe également des modifications au niveau des neurotransmetteurs, notamment avec une déplétion des récepteurs dopaminergiques au niveau du cortex frontal (Li et Sikstrom, 2002).

Enfin, le vieillissement est associé à des modifications de la microvascularisation cérébrale. Farkas et Luiten (2001) relèvent une raréfaction des artérioles et des capillaires avec l'âge, ainsi qu'une diminution de la plasticité microvasculaire et des modifications des mécanismes de passage de la barrière hémato-encéphalique.

2.2.1.4 Evaluation de la navigation spatiale à grande échelle

L'évaluation de l'effet du vieillissement sur la navigation spatiale a été bien documentée : Burns (1999) a décrit que les sujets âgés développaient des stratégies d'évitement de trajets et d'environnements non familiers ; Barrash (1994) a retrouvé des difficultés d'apprentissage de trajet complexe plus importantes chez des sujets âgés. Les mêmes constatations ont été effectuées en réalité virtuelle : Moffat et al., (2001) ont retrouvé des difficultés de navigation spatiale de sujets âgés dans un labyrinthe virtuel, avec des temps de parcours plus longs afin de parvenir à la cible.

Différentes études en réalité virtuelle ont montré l'altération du traitement allocentrique de l'information (i.e., configurations spatiales) chez les sujets âgés en se basant sur l'utilisation de piscines virtuelles (Moffat et al., 2007) de modèles de labyrinthes (labyrinthe de mur, labyrinthe radial) (Carelli et al., 2011 ; Morganti et al., 2014 ; Harris et al., 2012 ; Konishi et al., 2013) ou de quartiers virtuels (Zakzanis et al., 2009 ; Harris et al., 2014).

D'autres études utilisant des labyrinthes ou autres environnements virtuels ont mis en évidence des difficultés d'acquisition des représentations spatiales en lien avec un déclin du fonctionnement hippocampique lié à l'âge, ce qui orienterait spontanément les sujets âgés vers l'utilisation de stratégies égocentriques (Rodgers et al., 2012 ; Liu et al., 2011 ; Bohbot et al., 2012 ; Wiener et al., 2012 ; Moffat et al., 2006). Une étude récente comparant quartier virtuel et réel a cependant montré que les sujets âgés rencontrent plus de difficultés que les sujets jeunes pour la recherche de trajet (wayfinding) en relation avec le déclin exécutif, alors que les connaissances spatiales acquises dans l'environnement virtuel n'étaient pas significativement différentes entre les groupes (Taillade et al., 2013) . Ce déclin exécutif lié à l'âge et affectant la planification et le choix des stratégies de navigation appropriées est confirmé dans différentes études (Lithfous et al., 2012 ; Moffat et al., 2007).

Enfin, pour certains auteurs, un déficit d'intégration des informations sensorimotrices pourrait également être impliqué dans la détérioration des capacités de navigation spatiale (Harris et al., 2012 ; Adamo et al., 2012 ; Mahmood et al., 2009 ; Lövdén et al., 2005).

2.2.1.5 Evaluation de la mémoire spatiale à grande échelle

Il a été décrit dans différentes études un déclin de l'acquisition des différents types de représentations spatiales mentales au cours du vieillissement (voir Taillade et al. (2013) pour revue).

L'apprentissage d'itinéraires, relevant principalement de création et de mise en jeu de représentations spatiales égocentriques, semble altéré au cours du vieillissement. Par exemple Mahmood et al. (2009) ont montré que des sujets âgés, comparés à des sujets jeunes, avaient des difficultés à estimer la distance effectuée, désigner et rejoindre un point de départ d'un parcours visualisé dans un environnement virtuel. Différents auteurs ont mis en évidence qu'il existait chez les sujets âgés des difficultés de mémorisation de la localisation de points de repère d'un environnement virtuel, ainsi que de leur classification chronologique (Wilkniss et al., 1997 ; Head et Isom, 2010).

Les sujets âgés semblent également avoir besoin de plus de temps pour l'apprentissage d'un parcours, comparativement à des sujets jeunes (Head et Isom, 2010).

De plus, certains auteurs ont montré une altération des capacités de formation et d'utilisation d'une carte cognitive avec l'âge. Iaria et al. (2009) ont ainsi mis en évidence chez 25 sujets âgés comparés à 30 sujets jeunes une durée plus importante chez les premiers pour former une carte cognitive lors d'une tâche de navigation dans un quartier virtuel, ainsi qu'une utilisation moins efficace de la carte cognitive formée pour l'orientation de ces participants dans le quartier virtuel. Ce résultat est similaire à celui de 2 études précédentes ayant utilisé comme environnement virtuel la piscine virtuelle de Morris (Moffat et al., 2002 ; Newman et Kaszniak, 2000). Néanmoins, Rosenbaum et al. (2012) ont montré que des sujets âgés familiers d'une ville depuis de nombreuses années réussissaient efficacement à utiliser la carte cognitive de cette ville pour s'y déplacer. Ils suggèrent alors que les sujets âgés auraient plutôt des difficultés pour élaborer une carte cognitive lors de la navigation au sein d'un nouvel environnement, et non d'un familier.

2.2.2 La Maladie d'Alzheimer et le Mild Cognitive Impairment

2.2.2.1 Définitions

La présence d'une Maladie d'Alzheimer probable a été définie par le NIAA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) comme « la preuve d'un déclin cognitif progressif d'après les évaluations réalisées basées sur les informations données par les informants et les tests cognitifs (évaluations neuropsychologiques formelles ou évaluations standardisées du statut mental) ». De façon plus détaillée, un patient présente de façon probable une Maladie d'Alzheimer (McKhann et al., 2011) s'il :

- a) Présente les caractéristiques d'une démence, à savoir des symptômes cognitifs ou comportementaux qui :

- interfèrent avec le fonctionnement au travail ou dans les activités de vie quotidienne ;
- représentent un déclin par rapport à son fonctionnement et à ses performances antérieures ;
- ne sont pas expliqués par un délire ou par une pathologie psychiatrique majeure ;
- sont détectés et diagnostiqués par l'histoire de la maladie relatée par le patient et un informant, et une évaluation cognitive objective ;
- concernent au moins deux des domaines suivants : difficultés pour acquérir et se souvenir de nouvelles informations ; difficultés de jugement et pour raisonner face à des tâches complexes ; difficultés visuo-spatiales ; troubles du langage ; changements de personnalité ou de comportement.

b) Présente les caractéristiques de la maladie suivantes :

- début insidieux ;
- aggravation cognitive relatée ou observée ;
- des déficits cognitifs initiaux et prédominants qui appartiennent à une des catégories suivantes : présentation amnésique (la plus commune) ou présentation non-amnésique (langagière, visuo-spatiale ou dysfonction exécutive) ;
- absence de pathologie concomitante du système nerveux central, de type accident vasculaire cérébral, nombreux hypersignaux de substance blanche, démence à Corps de Lewy, démence fronto-temporale...

Le NIAA a, en 2011, défini 3 stades de la maladie :

- le stade pré-clinique, qui correspond aux modifications cérébrales, comme les dépôts amyloïdes (mis en évidence grâce à l'imagerie TEP-amyloïde ou par prélèvement du liquide céphalo-rachidien) ou les modifications cellulaires cérébrales (notamment la perte synaptique et la dégénérescence neuro-fibrillaire) sans signe clinique évident ;
- le trouble cognitif léger ou Mild Cognitive Impairment, caractérisé par des troubles mnésiques et/ou d'autres problèmes cognitifs plus importants que la normale pour une personne de même âge et de même niveau d'éducation, mais qui n'interfèrent pas sur l'autonomie en vie quotidienne de la personne. Dubois (2007) a distingué les patients MCI amnésiques et ceux non-amnésiques. Il a ainsi défini les patients MCI amnésiques comme ceux présentant une plainte mnésique et un déficit mnésique objectif alors que les autres domaines cognitifs et l'autonomie en vie quotidienne sont généralement préservés. Environ 70% des patients MCI amnésiques évoluent vers une démence de type Alzheimer (Jicha, 2006).
- la démence de type Alzheimer, correspondant au stade de la maladie au cours duquel les symptômes de type troubles mnésiques, manque du mot, et difficultés visuo-spatiales sont suffisamment importants pour retentir sur le fonctionnement de la personne et son autonomie en vie quotidienne.

2.2.2.2 *Epidémiologie*

Il est estimé que plus de 40 Millions de personnes dans le Monde présentent une démence, et ce chiffre devrait doubler d'ici 2050 (Scheltens et al., 2016). La plupart de ces personnes sont âgées de plus de 60 ans. En effet, la prévalence des démences chez les sujets âgés de moins de 50 ans est inférieure à 1/4000, avec à peine 30% des cas attribuables à la Maladie d'Alzheimer.

Il existe plusieurs facteurs de risque de survenue d'une Maladie d'Alzheimer, dont un âge élevé, le genre (avec une prévalence féminine plus importante), un niveau d'éducation faible, un état dépressif, un tabagisme actif, une hypertension artérielle (Qiu et al., 2005), un diabète, une obésité (Norton et al., 2014).

L'allèle $\epsilon 4$ constitue le principal risque génétique de Maladie d'Alzheimer. Le risque de développer une Maladie d'Alzheimer au cours de la vie est supérieur à 50% chez les homozygotes et est compris entre 20 et 30% chez les hétérozygotes. De plus, plus de 20 loci ont à ce jour été associés avec un risque plus élevé de développer une Maladie d'Alzheimer. Nous citerons en particulier les gènes PSEN1, PSEN2 et APP, dont une mutation entraîne de façon certaine le développement de la Maladie d'Alzheimer, les gènes ADAM10, UNC5C, PLD3 et TREM2, qui entraînent un risque moyen de développement de la maladie.

Il existe également des facteurs protecteurs pour la Maladie d'Alzheimer : une bonne hygiène de vie avec notamment une pratique régulière d'activités physiques et intellectuelles, ou encore un régime alimentaire de type méditerranéen (riche en oméga-3).

2.2.2.3 *Physiopathologie*

Les recherches au cours des 30 dernières années ont mis en évidence que les dépôts de plaques $A\beta$ amyloïdes et les anomalies neurofibrillaires, notamment concernant la protéine Tau, sont directement responsables de la survenue de la Maladie D'Alzheimer. Ces observations ont initialement été effectuées chez les patients présentant des mutations des gènes PSEN1, PSEN2 et APP. En effet, le gène APP est le précurseur des peptides $A\beta$ et les mutations du gène APP affectent leur clivage et leur aggrégation. PSEN1 et PSEN2 fournissent la sous-unité catalytique des sécrétases γ , qui clivent APP. Initialement, il était pensé que les mutations PSEN augmentaient la formation d' $A\beta_{42}$; mais des études plus récentes ont mis en évidence que les mutations PSEN étaient responsables d'un fonctionnement moins efficace d'APP et donc de la formation de peptides $A\beta$ plus longs et plus hydrophobes. Les biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer dans le liquide céphalo-rachidien sont $A\beta_{42}$, qui est relié aux dépôts amyloïdes corticaux, Tau totales, qui reflètent l'intensité de la dégénérescence neuronale et Tau phosphorylées, qui sont corrélées avec les modifications neurofibrillaires pathologiques. Ces biomarqueurs ont une sensibilité et une spécificité comprises entre 85 et 90% pour la détection d'une Maladie d'Alzheimer prodromale au stade de Mild Cognitive Impairment. La valeur prédictive négative de ces trois biomarqueurs est également très élevée.

De nouveaux biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien sont également à l'étude, comme les oligomères A β ou encore les biomarqueurs synaptiques comme la protéine dendritique neurogranine ou la protéine pré-synaptique SNAP25.

L'IRM cérébrale (Imagerie par Résonance Magnétique), notamment grâce à la segmentation hippocampique, peut également mettre en évidence une atrophie à ce niveau, au stade de la Maladie. La Tomographie par Emission de Positons (TEP) au ^{18}F -flurorodeoxyglucose est un marqueur sensible de la dysfonction synaptique et, en présence d'un hypométabolisme temporo-pariétal et cingulaire postérieur, est en faveur d'une Maladie d'Alzheimer.

Le TEP amyloïde montre de façon précoce les dépôts amyloïdes au niveau cérébral ; néanmoins, la présence de plaques amyloïdes n'étant pas synonyme de maladie, son utilisation reste à ce jour à visée d'exclusion de la maladie. En effet, plus de 35% des sujets sains de plus de 60 ans présentent des dépôts amyloïdes mis en évidence par cette imagerie. Les critères du NIA-AA suggèrent donc l'association de différents marqueurs (volumétrie IRM de l'hippocampe, TEP-FDG, TEP-amyloïde, biomarqueurs A β_{42} , Tau totales et Tau phosphorylées dans le liquide céphalo-rachidien pour différencier une Maladie d'Alzheimer d'un vieillissement non pathologique chez les personnes présentant un trouble cognitif léger.

Voir Lamour et al. (1992), Mielke et al. (2017), Musardo et al. (2017) pour des revues de la littérature.

2.2.2.4 *Evaluation de la navigation spatiale à grande échelle*

Certains auteurs ont mis en évidence que les patients présentant une Maladie d'Alzheimer avaient des difficultés à utiliser des stratégies de type allocentrique (Kalova et al., 2005 ; Morganti et al., 2013). D'autres auteurs ont quant à eux mis en évidence dans cette population des difficultés à changer de point de vue entre point de vue égocentrique et allocentrique (Burgess et al., 2006 ; Pai et al., 2013 ; Bellassen et al., 2012). Certains auteurs ont retrouvé un déficit de navigation spatiale tant lors de tâches mettant en jeu un point de vue ou des stratégies égocentriques qu'allocentriques (Bellassen et al., 2012 ; Hort et al., 2007 ; Laczo et al., 2010). Les patients MCI présentent également des difficultés de navigation spatiale (Hort et al., 2007 ; Cushman et al., 2008 ; Delpolyi et al., 2007 ; Laczo et al., 2009). Les troubles de navigation spatiale peuvent être un marqueur cognitif précoce du processus pathologique sous-tendant le MCI, et les déficits de navigation spatiale chez les patients MCI sont également associés à un plus grand risque de conversion vers une Maladie d'Alzheimer (Hort et al., 2007 ; Laczo et al., 2010 ; Delpolyi et al., 2007 ; Laczo et al., 2009 ; Laczo et al., 2011). Il a été retrouvé chez les patients MCI par différents auteurs des difficultés lors de tâches de navigation spatiale tant égocentriques qu'allocentriques (Hort et al., 2007 ; Delpolyi et al., 2007 ; Laczo et al., 2009 ; Weniger et al., 2011), en particulier lors de tâches de dessin de carte, de localisation de points de repère sur une carte, de rappel de l'ordre chronologique des points de repère, de pointage de direction et de rappel libre des points de repère rencontrés sur un trajet (Cushman et al., 2008).

2.2.2.5 Evaluation de la mémoire spatiale à grande échelle

Certaines études ont retrouvé des difficultés chez des patients présentant une Maladie d'Alzheimer à acquérir des représentations spatiales mentales de type trajet et configuration de l'environnement (Zakzanis et al., 2009 ; Widman et al., 2012). Les patients présentant une Maladie d'Alzheimer présentent également des difficultés d'apprentissage de trajet, de rappel des points de repère (Rainville et al., 2002) et de classification chronologique des points de repère présents sur un trajet (Kavcic et Duffy, 2003 ; Kalova et al., 2005 ; Kavcic et al., 2006). Cependant, une autre étude (Jheng et al., 2009) a mis en évidence que les patients présentant une Maladie d'Alzheimer maintenaient une capacité à utiliser une ancienne carte cognitive lors de la navigation spatiale dans un environnement familier.

2.2.3 Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC)

2.2.3.1 Définitions

Un accident vasculaire cérébral correspond à une lésion ischémique ou hémorragique constituée au niveau encéphalique, qui se révèle par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal. Il est confirmé par imagerie cérébrale, notamment grâce à l'IRM. Un accident vasculaire cérébral peut être de deux types : ischémique (85%) ou hémorragique (15%), d'origine cérébrale ou méningée.

2.2.3.2 Epidémiologie

D'après les recommandations de la Haute Autorité de Santé publiées en 2013, « les AVC représentent la troisième cause de mortalité (10 % des causes de décès) et la première cause de handicap non traumatique de l'adulte dans les pays industrialisés. L'incidence en France est de 130 000 cas par an, à l'origine de 40 000 décès et de handicaps lourds pour 30 000 patients. Le risque de récurrence d'AVC à 5 ans est estimé entre 30 et 43 %. Le coût socio-économique des AVC est très élevé et fortement lié à l'importance des séquelles neurologiques ». D'après l'INSEE, le taux de prévalence des Accidents Vasculaires Cérébraux invalidants en 2013 est de 594 pour 100 000 personnes.

2.2.3.3 Physiopathologie

Les AVC ischémiques peuvent être secondaires à différentes étiologies : l'athérosclérose (30%), une lacune (20%), un embol cardiaque (20%), une autre cause (5%), une cause inconnue (25%).

Le diagnostic d'AVC ischémique (ou infarctus cérébral) secondaire à une athérosclérose est fait lors de la découverte d'une sténose de plus de 50% d'une artère en amont de l'infarctus cérébral, en présence de facteurs de risque cardio-vasculaires (tabagisme actif, hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, syndrome d'apnées obstructives du sommeil). L'infarctus cérébral peut survenir secondairement à la fragmentation d'une plaque d'athérome avec occlusion d'une artère distale (mécanisme thromboembolique), à l'occlusion artérielle au contact de la plaque (mécanisme thrombotique) ou à un mécanisme hémodynamique sur thrombose serrée. Le mécanisme le plus fréquent chez le sujet jeune est la dissection des artères cervico-encéphaliques, qui entraînent le développement d'un hématome dans la paroi de l'artère, responsable d'une sténose voire d'une occlusion de l'artère disséquée.

Les AVC ischémiques d'origine lacunaire correspondent à de petites lésions ischémiques inférieures à 15 millimètres de diamètre. Le principal facteur causal de ce type d'AVC est l'hypertension artérielle.

La suspicion d'AVC ischémique d'origine cardio-embolique est forte lorsqu'il co-existe plusieurs AVC dans plusieurs territoires vasculaires différents. La principale cardiologie emboligène est la fibrillation auriculaire (50%), suivie des prothèses valvulaires mécaniques, du rétrécissement mitral avec fibrillation atriale, d'un thrombus dans l'atrium ou le ventricule gauche, d'une maladie de l'oreillette, d'un infarctus du myocarde récent de moins d'un mois, d'une akinésie segmentaire étendue du ventricule gauche, d'une myocardiopathie dilatée ou encore d'une endocardite infectieuse.

Les autres causes d'AVC ischémique correspondent à des états prothrombotiques, des maladies métaboliques rares (drépanocytose, maladie de Fabry, mitochondriopathies), ou encore des maladies génétiques comme le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy).

Concernant les étiologies des AVC hémorragiques, l'hypertension artérielle en est la première cause (50%), suivie de la rupture de malformation artério-veineuse (5-10%), des troubles de l'hémostase d'origine congénitale (hémophilie) ou acquise (anticoagulants), des tumeurs cérébrales, de l'angiopathie amyloïde, des thrombophlébites cérébrales ou encore des endocardites infectieuses. La principale cause des hémorragies cérébro-méningées est la rupture d'anévrisme intra-crânien.

2.2.3.4 Évaluation de la navigation spatiale à grande échelle

Différents auteurs ont montré qu'il existait, chez des patients adultes ayant eu un traumatisme crânien, des difficultés d'acquisition de représentations spatiales allocentriques ou de la configuration d'un environnement (Livingstone et al., 2007 ; Skelton et al., 2006). Carelli et al. (2011) ont mis en évidence chez un groupe de 8 sujets cérébro-lésés après un AVC des difficultés pour mettre en œuvre des comportements performants de navigation spatiale dans un labyrinthe virtuel à partir d'une carte du labyrinthe dont ils avaient tracé au préalable le trajet vers la sortie, suggérant des difficultés de transfert de connaissances de type configuration de l'environnement afin d'effectuer un trajet de type route. Weniger et al. (2009) ont mis en évidence des difficultés de mise en jeu de stratégies égocentriques de navigation chez des patients présentant des lésions pariétales gauches ou droites.

Buxbaum et al. (2008) ont mis en évidence des difficultés de navigation spatiale en fauteuil roulant virtuel de sujets cérébro-lésés présentant une négligence spatiale unilatérale, et ont montré la sensibilité de ce test virtuel afin de déceler une négligence spatiale n'étant pas mise en évidence par la batterie traditionnelle de tests de négligence. Similairement, Aravind et al., (2015) ont mis en évidence dans un environnement virtuel des difficultés d'évitement d'obstacles controlatéraux chez des patients cérébro-lésés droits hémiparétiques visuels. De façon générale, il a été montré dans plusieurs études que les patients présentant une hémiparésie spatiale unilatérale avaient des difficultés de navigation spatiale (Guariglia et al., 2005 ; Nico et al., 2008 ; Guariglia et Piccardi, 2010). Ces auteurs ont montré à l'aide d'une piscine virtuelle de Morris que les patients avec hémiparésie spatiale présentaient des difficultés à élaborer une carte cognitive. Certains auteurs (De Nigris et al., 2013) ont attribué les difficultés de navigation spatiale des sujets hémiparétiques à des difficultés de mémoire de travail visuo-spatiale.

2.2.3.5 Évaluation de la mémoire spatiale à grande échelle

De nombreux auteurs ont retrouvé des troubles de mémoire spatiale chez des patients ayant présenté un AVC, notamment chez ceux ayant subi des lésions cérébrales frontales, temporales et au niveau des hippocampes (Kessels et al., 2000; Kopelman et al., 1997 ; Owen et al., 1996 ; Skelton et al. 2000). Ces déficits de mémoire spatiale semblent plus fréquemment survenir chez les patients cérébro-lésés droits que gauches (De Renzi, Faglioni, & Previdi, 1977 ; Nunn and al., 1999 ; Vakil et al., 1998). Palermo et al. (2012) ont de plus mis en évidence chez des patients cérébro-lésés présentant une hémiparésie visuelle des difficultés de transformation de représentations spatiales égocentriques en représentations allocentriques et réciproquement.

2.3. Stimuli Logiciels Additionnels

2.3.1 Définitions

Fuchs (1996) a décrit la réalité virtuelle comme pouvant aller « au-delà du réel ». Cet auteur écrit : « Nous obtenons ainsi une simulation du monde réel, qui est « augmentée » par des représentations plus adéquates, quoique irréelles, d'objets ou de phénomènes physiques ; par exemple, des objets affichés en fil de fer ou en éclaté, des phénomènes physiques invisibles (radioactivité, infrarouges, etc.) représentés virtuellement ».

Mais la réalité virtuelle augmentée ne correspond pas systématiquement à une majoration du nombre d'éléments présents dans l'environnement virtuel. En effet, les indices proposés en réalité augmentée sont souvent utilisés sur un fond de réalité diminuée, afin de ne pas « surcharger » les fonctions cognitives des participants.

Les stimuli augmentant l'information présente dans l'environnement virtuel ont été également nommés « stimuli logiciels additionnels » (SLA – voir thèse de H. Cherni, 2012). Leur absence de l'environnement n'empêche toutefois pas la réalisation de la tâche au sein de cet environnement virtuel.

Deux types de SLA peuvent être distingués :

- Les SLA contextuels, qui sont reliés à la réalisation de la tâche
- Les SLA non contextuels, qui sont sans rapport avec la tâche à effectuer.

Ces stimuli sensoriels peuvent être de nature différente (auditive, visuelle, tactile...). Ils peuvent également être administrés de façon combinée lors de la réalisation d'une tâche.

2.3.2 Apport de stimuli logiciels additionnels

Dans cette section, nous présenterons les articles issus de la littérature existante concernant l'influence de stimuli auditifs et visuels sur la navigation et la mémorisation spatiale. Puis nous évoquerons l'impact distinct des stimuli logiciels additionnels utilisés en fonction de leurs caractéristiques propres. Enfin, nous présenterons les stimuli qui ont été intégrés aux différents outils de réalité virtuelle utilisés dans cette thèse : le supermarché virtuel VAP-S et les deux quartiers virtuels.

2.3.2.1 Stimuli visuels et navigation spatiale virtuelle

Les indices visuels proposés ont initialement été créés de façon analogique aux aides proposées pour naviguer dans des environnements réels non familiers : Darken et Sibert (1996) ont par exemple proposé une carte virtuelle, et ont retrouvé une aide significative apportée par celle-ci

sur la performance de navigation en environnement virtuel de participants sains. Sjölander et al. (2005) ont montré dans un environnement virtuel que l'utilisation d'une carte était utile pour améliorer la compréhension de la disposition spatiale d'informations, mais ralentissait les participants naviguant, du fait de la mobilisation de capacités cognitives plus importantes, et également du fait du changement répété entre la perspective égocentrique de l'individu naviguant et celle allocentrique de la carte. Parush et Berman (2004) ont montré que la navigation inaugurale avec une carte était plus difficile qu'avec une liste d'instructions de déplacements, mais que cette différence était rendue non significative avec l'allongement de la durée de navigation. De la même façon, l'existence de points de repère rendait la navigation initiale plus difficile, mais la difficulté s'atténuait avec l'allongement de la durée de navigation. La dégradation de la performance était moindre lors du retrait des aides à la navigation pour les participants ayant navigué avec une carte et ceux ayant navigué dans un environnement contenant des points de repère.

D'autres auteurs ont choisi l'adjonction d'indices visuels se détachant des indices pouvant être retrouvés dans un environnement réel : Burigat et Chittaro (2007) ont par exemple comparé l'effet de 3 aides à la navigation sur le pointage de localisation par des sujets sains : des flèches 2D et 3D indiquant le nom, la direction et la distance de la cible, et un effet radar 2D réalisé à partir de points colorés. Ils ont montré que, dans un environnement virtuel géographique de grande taille, les 3 aides étaient utiles à la navigation de participants ayant l'expérience ou non de la navigation dans un environnement virtuel. L'aide en 3D était plus effective que les 2 autres types d'aide pour les participants inexpérimentés, et il existait une différence significative de performance entre utilisateurs expérimentés et inexpérimentés avec les aides en 2D. Boggus et Crawfils (2010) ont montré que l'illumination avec éclaircissement progressif du chemin à parcourir jusqu'à la cible était une technique d'indication possible lors d'une tâche de navigation spatiale virtuelle. Plus récemment, Sharma et al. (2017) ont retrouvé une facilitation de la navigation spatiale de sujets sains au sein d'un labyrinthe virtuel en présence de points de repère positionnés au niveau des points de décision à chaque intersection, comparés à une tâche similaire de navigation sans points de repère.

Enfin, différents auteurs ont étudié l'impact de l'adjonction ou de la modification de points de repère dans l'environnement virtuel exploré : Livingstone et al. (2007) ont par exemple fait réaliser une tâche de wayfinding à des patients traumatisés crâniens dans un environnement virtuel ressemblant à la piscine virtuelle de Morris. Ils ont montré que l'adjonction de points de repères proches de la cible à atteindre favorisait la navigation spatiale de ces patients (mode égocentrique) vers la cible et rendait leurs performances de navigation comparables à celles de participants contrôles. Par contre, l'adjonction de points de repères visuels à distance de la cible à atteindre ne permettait pas, dans cette population de patients cérébro-lésés, l'élaboration d'une carte cognitive. De plus, Andersen et al. (2012) ont retrouvé un allongement de la durée de navigation corrélé au nombre de fixations oculaires des points de repère, cette fixation oculaire augmentant elle-même avec le nombre de points de repère contenus dans l'environnement virtuel.

Comme celle de Livingstone et al. (2007), d'autres études ont évalué l'impact d'indices visuels sur la navigation spatiale de sujets présentant des difficultés d'orientation topographique :

-Harris et al. (2012) ont montré un effet de l'âge sur les performances d'intégration de trajet basées sur le flux optique, les personnes âgées ayant dans la condition sans points de repère plus de difficultés pour des tâches d'estimation de la direction, de la distance ou la tâche de complétion de triangle. On peut noter ici que le pattern des réponses était différent entre les jeunes et les âgés, en fonction de la distance, de l'amplitude des rotations à effectuer et du type de tâche à effectuer (moins grande variabilité des réponses individuelles, moins bonnes performances pour les grands triangles, surestimation des rotations pour les petits triangles et sous-estimation des grands triangles). La seule différence liée aux repères est une plus grande différence interindividuelle chez les personnes âgées pour les rotations et seulement pour la condition avec repères.

-Broadbent et al. (2015) ont étudié la capacité de jeunes adultes présentant un syndrome de Williams à apprendre et à restituer un trajet effectué dans des labyrinthes virtuels, avec ou sans la présence de points de repère. Ces personnes se fiaient plus aux points de repère pour l'apprentissage et la restitution de trajet, et présentaient, par rapport à des enfants de 5,7 et 9 ans avec un développement normal, de plus grandes difficultés à récupérer une stratégie égocentrique en l'absence de ces points de repère.

Ces études reflètent bien la diversité de l'impact de stimuli visuels sur la navigation spatiale virtuelle, avec des différences notables en fonction des populations étudiées, des indices utilisés et des caractéristiques de leur administration.

2.3.2.2 Stimuli auditifs et navigation spatiale virtuelle

L'impact d'indices auditifs sur la navigation spatiale a d'abord été étudié en situation réelle ou en réalité augmentée, dans différentes populations, comme lors de la navigation maritime, chez des patients mal-voyants, ou encore chez des patients présentant des troubles de l'orientation topographique, comme par exemple ceux consécutifs à une lésion cérébrale. A ce titre, Fickas et al. (2008) ont évalué les performances de réalisation d'un parcours (route-following) dans 4 conditions : carte aérienne, carte orientée selon le point de vue de l'utilisateur, directions audio et instructions par texte. Les patients cérébro-lésés présentant des troubles cognitifs sévères étaient plus aidés par les instructions auditives, ce qui est en accord avec les résultats de l'étude de Sohlberg et al. (2007) réalisée en environnement urbain réel auprès de patients traumatisés crâniens graves.

Les études effectuées en situation virtuelle ont eu différents objectifs, comme celui de tester la validité d'un dispositif environnemental virtuel, reproduire une tâche cognitive en environnement virtuel, ou encore évaluer l'impact de ces stimuli auditifs sur la navigation spatiale virtuelle de sujets sains ou de patients présentant une désorientation topographique.

Concernant l'étude de l'impact de stimuli auditifs sur la navigation spatiale virtuelle de participants sains, plusieurs études sont disponibles.

D'abord, Ardito et al. (2007) ont évalué l'impact de stimuli auditifs sur la navigation dans un environnement virtuel où était reproduite une exposition de peinture. Trois environnements auditifs ont été testés : 1) un morceau de musique sémantiquement associé à chaque pièce de l'exposition (rôle fonctionnel), 2) une musique de fond administrée durant toute la navigation (rôle esthétique), 3) aucun stimulus auditif. Les participants avaient pour consigne de retenir certains éléments de l'exposition sur lesquels ils devaient cliquer lors de la navigation. Il n'y avait pas d'effet de la musique sur le nombre d'erreurs dans la réalisation de la tâche, ni sur la rapidité de son exécution. Une des hypothèses des auteurs était que le lien sémantique entre musique et pièce de l'exposition était trop ténu. Ils ont alors reproduit cette étude en constituant deux groupes de participants : l'un était informé explicitement du lien sémantique entre musique et environnement, l'autre ne l'était pas. Les critères d'évaluation étaient cette fois améliorés chez les participants informés du lien entre stimuli auditifs et environnement.

Smyth et al. (2007) ont évalué à l'aide d'un simulateur de conduite l'impact d'indicateurs directionnels visuels (flèches jaunes), auditifs (instructions auditives) ou combinés sur une tâche de navigation, et ont montré chez 16 participants militaires une augmentation de la vitesse de navigation avec les indices directionnels. En ajoutant une charge de travail supplémentaire lors de cette tâche de navigation (double tâche), le nombre d'éléments de l'environnement virtuel rappelés (soit ici le nombre de véhicules croisés) était plus faible.

Aussi, Viaud-Delmon et al. (2014) ont étudié de quelle façon des stimuli auditifs pouvaient influencer la mémorisation d'un environnement spatial virtuel, ici la piscine virtuelle de Morris. Le résultat principal de cette étude est que les participants sont parvenus à mémoriser la localisation spatiale d'une cible sans informations visuelles (en utilisant des indices auditifs uniquement). En modifiant les caractéristiques topographiques des points de repères auditifs utilisés, ces auteurs ont montré que la suppression du point de repère auditif proximal ou la modification du périmètre de la zone explorée n'allongeaient pas significativement la durée de la tâche, contrairement à la rotation des points de repère auditifs ou à l'interversion de 2 d'entre eux.

Graman et al. (2017) ont évalué chez 59 participants contrôles jeunes l'effet de différentes instructions audio via un GPS sur la mémoire spatiale. Un sous-groupe de patients recevait des instructions audio GPS classiques, un sous-groupe recevait de façon supplémentaire des informations non contextuelles pour la navigation à propos des points de repère de l'environnement, et le troisième sous-groupe recevait de façon supplémentaire des informations personnelles contextuelles (à propos de ses loisirs, de ses préférences concernant la nourriture...) en lien avec les points de repère de l'environnement exploré. Dans les 2 conditions avec des instructions GPS modifiées, les participants amélioraient leur mémorisation spatiale de l'environnement exploré.

Concernant l'étude de l'impact de stimuli auditifs sur la navigation spatiale virtuelle de patients présentant des troubles de l'orientation topographique, là aussi quelques études ont été menées. Sanchez et al. (2010) ont montré qu'un environnement virtuel auditif permettait chez 7 enfants mal-voyants âgés de 10 à 12 ans de s'orienter, de se déplacer, et d'acquérir des connaissances

et des représentations spatiales mentales dans la majorité des cas (au minimum pour 74% des patients). Afonso et al. (2010) ont montré que la distance des indices auditifs influait sur la création de représentations mentales de l'espace où étaient situés ces indices auditifs, et que les personnes aveugles réussissaient plus facilement à créer des représentations spatiales mentales dans cette situation de déplacement dans un environnement auditif virtuel que les personnes habituellement voyants. Maidenbaum et al. (2013) ainsi que Chebat et al. (2015) ont par ailleurs montré que des dispositifs auditifs virtuels, comme une canne blanche virtuelle, favorisent la navigation de personnes malvoyantes.

Cependant, Levy-Tzedek et al. (2016) ont utilisé la canne blanche virtuelle chez 29 sujets âgés dans un labyrinthe virtuel et ont mis en évidence que l'utilisation de cette canne blanche virtuelle allongeait la durée de navigation, augmentait le nombre de pauses ainsi que le nombre de collisions avec les murs chez ces sujets âgés comparés avec des sujets jeunes.

Yi et al. (2015) ont par ailleurs montré chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade débutant que, comparativement à une assistance GPS visuelle, des instructions auditives amélioraient la performance de navigation spatiale virtuelle de ces patients, et leur permettaient le plus souvent de parvenir à leur destination.

2.3.2.3 Stimuli ajoutés au logiciel et mémoire spatiale

a) Stimuli auditifs et mémoire spatiale

Ardito et al. (2007) ont retrouvé une influence positive de stimuli auditifs (musiques en lien avec l'époque d'éléments du musée à rappeler) pour la reconnaissance d'éléments de lieux précédemment visités si le lien sémantique entre son et environnement est explicité aux sujets.

Meillinger et al. (2016) ont mis en évidence chez 53 participants sains naviguant dans un quartier virtuel que la mémoire d'un trajet était facilitée par l'énoncé de descriptions des intersections si celles-ci étaient pertinentes. Au contraire, l'énoncé de noms arbitraires de rues aux intersections rendaient les participants moins performants lors de la tâche de navigation.

Nous n'avons pas retrouvé d'autre étude dans la littérature portant sur l'influence de stimuli auditifs sur la mémoire spatiale.

b) Stimuli visuels et mémoire spatiale

Stimuli contextuels et mémoire spatiale

Caduff et Timpf (2008) ont défini les différents types de saillance possibles d'un point de repère : la saillance perceptuelle se réfère à la capacité d'un objet à mettre en jeu l'attention exogène du fait de ses caractéristiques propres (forme, taille, couleur...) ; la saillance cognitive consiste

en l'orientation endogène de l'attention du fait de ses connaissances propres ou d'indices informatifs ; la saillance contextuelle se réfère à l'influence de l'environnement et de la tâche à réaliser sur la capacité à focaliser son attention sur un point de repère particulier.

Différents auteurs, dont Miller et Carlson (2011) ont retrouvé l'existence d'une dissociation entre l'influence de la saillance perceptive des points de repère sur la mémoire de l'objet et leur absence d'impact sur la mémorisation de l'environnement spatial exploré. Ces résultats sont en faveur d'un rôle de l'attention endogène et de la relevance des points de repère par rapport à la tâche à réaliser sur l'apprentissage spatial.

Stankiewicz et Kalia (2007) ont mis l'accent sur 3 propriétés essentielles pour qu'un point de repère facilite l'apprentissage dans un environnement : le fait que ce point de repère soit persistant, c'est-à-dire vu à la même localisation à chaque fois que le sujet naviguant parcourt une route donnée ; le fait que ce point de repère soit saillant sur le plan perceptif afin qu'il soit facilement détectable chaque fois que le sujet naviguant se rend dans une localisation particulière ; le fait que ce point de repère soit informatif, c'est à dire qu'il procure une information non-équivoque sur la position de l'individu naviguant en fonction de son environnement.

Il a été montré que l'apprentissage d'un trajet dans un environnement naturel était influencé par les points de repères extérieurs comme un immeuble distinctif ou un grand arbre qui pouvaient alors devenir des balises ou des points de référence (Waller et Lippa, 2007). D'autres indices comme la couleur seraient également utiles (Evans et al. 1980 ; Jansen-Osmann et Wiedenbauer, 2004).

Farran et al., 2012, se sont appuyés sur une théorie de Baldwin et Reagan (2009) qui suggèrent qu'un encodage verbal serait particulièrement utile pour développer des connaissances de type points de repère et trajet, alors que les connaissances de type configuration de l'environnement s'appuieraient sur des représentations non-verbales. Des sujets présentant un syndrome de Williams et des enfants de développement typique ont reproduit un chemin virtuel composé de 6 intersections avec sur le sol soit une couleur facile à verbaliser, soit une couleur dont le nom est difficilement verbalisable. Mais cet indigage coloré n'a pas eu d'effet significatif sur l'apprentissage de trajet.

Janzen et van Turenhout (2004) ont montré que des objets placés à des points de décision ainsi que ceux que les sujets s'attendent à rencontrer lors d'une tâche de navigation spatiale passive sont mieux retenus que d'autres placés aléatoirement.

Han et al. (2012), à l'aide de 3 expériences de navigation virtuelle, ont montré que lorsque la localisation d'objets est utile à la navigation spatiale, du fait d'une focalisation attentionnelle, la mémoire de ces objets devenus des points de repère et l'acquisition de représentations spatiales allocentriques sont améliorées.

Quelques études se sont attachées à mieux appréhender le lien entre stimuli émotionnels et mémoire. En effet, il a été montré que des sujets sains mémorisaient mieux et plus rapidement des stimuli émotionnels (avec une valence positive ou négative) que des stimuli non-émotionnels (à valence neutre) (Kensinger, 2004). Néanmoins, les items émotionnels sont souvent mieux rappelés aux dépens de leur contexte (les éléments périphériques d'une scène

visuelle sont moins bien mémorisés lorsqu'un élément émotionnel est présent dans la scène). Le traitement des stimuli émotionnels est également affecté par l'âge (Isaacowitz et al., 2006 ; Charles et al., 2003), avec une mémorisation encore plus importante des stimuli émotionnels par les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes. Mais les stimuli émotionnels peuvent également induire de fausses reconnaissances, notamment en ce qui concerne les stimuli à valence négative (Dehon, 2010). Cameirao et al., 2016 ont évalué l'impact de stimuli émotionnels à valence positive et négative, et de stimuli neutres sur la mémoire de sujets cérébro-lésés post-AVC en réalité virtuelle. Ces auteurs ont retrouvé un nombre de fausses reconnaissances plus élevé pour les stimuli à valence négative que pour les stimuli à valence neutre.

Harris et al. (2012) ont montré que, lors d'une tâche de navigation sans points de repère, des sujets âgés présentaient plus de difficultés que des sujets jeunes pour l'accomplissement de 3 tâches évaluant l'intégration du trajet (estimation de distance, de direction et complétion d'un trajet en triangle). Avec la présence de points de repère dans l'environnement virtuel, les sujets âgés présentaient plus de difficultés uniquement lors de la tâche de complétion de triangle.

Broadbent et al. (2015) ont étudié la capacité de sujets présentant un syndrome de Williams à apprendre et à restituer un trajet effectué dans des labyrinthes virtuels, avec ou sans la présence de points de repère. Ces sujets se fiaient plus aux points de repère pour l'apprentissage et la restitution de trajet, et présentaient par rapport à des enfants avec un développement normal de plus grandes difficultés à récupérer une stratégie égocentrique en l'absence de ces points de repère. De façon complémentaire, Purser et al. (2015) ont montré que des enfants avec un syndrome de Down et un syndrome de Williams étaient capables d'utiliser des points de repère proches et éloignés afin de faciliter l'apprentissage d'un trajet.

Van der Brink et al. (2015) ont quant à eux montré à l'aide de 4 environnements virtuels représentant une plage, une cour ouverte, un paysage enneigé et un parc que les enfants de 2,5 et 3 ans ne bénéficiaient pas de la présence de points de repère dans l'environnement lors d'une tâche de maintien de l'orientation d'une scène.

Stimuli non contextuels et mémoire spatiale

Merriman et al. (2016) ont évalué l'impact de stimuli distracteurs, à savoir une foule de piétons humains et des objets, sur la navigation spatiale et la mémoire spatiale en réalité virtuelle de sujets âgés comparés à des sujets jeunes. Ces auteurs ont retrouvé un impact négatif de la présence d'une foule humaine sur la performance de navigation spatiale virtuelle des sujets âgés. Les distracteurs de type objets n'ont pas eu d'influence sur les performances des deux populations. L'effet de distracteurs visuels et auditifs sur des performances de mémoire spatiale ou de recherche visuelle exécutées par des sujets âgés a été étudié auparavant. Certains distracteurs ont été montrés comme perturbant la mémorisation ou la recherche visuelle de sujets âgés (McPhee et al., 2004 ; Lavie et De Fockert, 2005 ; Hommel et al., 2004 ; Wiener et al., 2012). Rosenbaum et al. (2012) ont mis en évidence que des sujets âgés présentaient plus

de difficultés pour discriminer des points de repère présentant dans un environnement virtuel par rapport à des distracteurs. D'autres auteurs ont même montré que l'association de différents distracteurs visuels au cours d'une tâche de conduite (visibilité, densité du trafic...) perturbait avec un effet de synergie la performance de conduite et de mémorisation des sujets âgés (Trick et al., 2010). Mais une étude récente (Zhong et Moffat, 2016) n'a pas mis en évidence d'influence d'indices non pertinents (distracteurs) non positionnés à des points de décision sur la mémorisation spatiale du trajet et des points de repère lors d'une tâche de navigation dans un labyrinthe virtuel. L'effet de ces distracteurs pourrait donc être différent selon leur placement à proximité des points de décision.

2.3.2.4 Impact des caractéristiques des stimuli additionnels virtuels proposés

Il existe dans la littérature des arguments en faveur d'une influence des caractéristiques de forme et de fond des indices utilisés sur la performance des participants naviguant.

Riley et al. (2015) ont par exemple montré que des instructions automatiques aidaient plus des patients présentant un déficit de consolidation (en lien avec une atteinte mnésique ou exécutive sévère). Une administration de type implicite et l'obtention d'un traitement procédural des indices sensoriels pourraient donc être de plus grand intérêt dans cette population.

Le moment de survenue et le caractère transitoire ou permanent de l'administration des stimuli semblent également avoir une importance. La fugacité de l'administration d'un stimulus pourrait à priori permettre d'augmenter le niveau d'attention soutenue du sujet à un moment clé de sa navigation, même si nous n'avons pas retrouvé d'étude évaluant spécifiquement cet aspect.

L'existence d'une correspondance sémantique entre le stimulus administré et la tâche paraît augmenter la saillance du stimulus administré, notamment lorsque la tâche réalisée est de haut niveau perceptuel (Lavie et al., 2004 ; Ardito et al., 2007).

La nature de l'aide (visuelle, auditive, olfactive, tactile...) pourrait aussi avoir une importance. L'illumination et l'éclaircissement progressif du chemin en fonction de la distance restant à parcourir pour atteindre la cible pourrait également s'avérer utile (Boggus et Crawfils, 2010).

Concernant l'utilisation de points de repères surajoutés en tant qu'indices, Stankiewicz et Kalia (2007) ont montré que les points de repères structuraux étaient mieux encodés que les objets et, que l'informativité du point de repère déterminait sa mémorisation. Han et al. (2012) ont montré que les points de repère utiles à la navigation étaient plus facilement utilisés et mémorisés.

Certains stimuli peuvent sembler à priori facilitateurs ou perturbateurs pour la navigation du participant. Mais leur impact réel peut varier en fonction de différents critères, dont la quantité d'informations fournies, leur moment de survenue et la population concernée.

2.3.3 Application au supermarché virtuel VAP-S

H. Cherni (2012) a ajouté au VAP-S différents types de SLA :

- des stimuli auditifs contextuels, à savoir : un effet sonar, soit des bips dont la fréquence et l'intensité augmentent lorsque le sujet naviguant est à proximité d'un objet de sa liste de courses ; et l'énoncé du nom du produit de la liste lorsque le sujet est à proximité d'un objet de sa liste de courses
- des stimuli auditifs non contextuels, qui correspondent à des sons de faible saillance perceptuelle et cognitive, soit n'ayant pas de lien avec le sujet naviguant ni avec la tâche de courses à accomplir, et se déclenchant toutes les 40 secondes tout au long de la tâche de courses selon un ordre aléatoire.

Il a ensuite évalué l'effet de stimuli non-contextuels (visuels ou auditifs) lors de cette tâche chez 5 sujets cérébro-lésés et 14 sujets sains et a montré que ceux-ci augmentaient significativement la durée de la tâche et la distance parcourue dans les 2 populations. L'adjonction de stimuli contextuels (visuels ou auditifs) améliorait significativement les performances (durée et distance parcourue) dans cette tâche chez 12 patients cérébro-lésés et 23 sujets sains. Mais la corrélation entre la performance de navigation au sein du VAP-S avec les stimuli ajoutés au logiciel et les processus cognitifs sous-jacents n'a pas été étudiée.

Dans un second temps, pour l'étude 2, nous avons modifié les stimuli auditifs non-contextuels, en augmentant leur saillance cognitive ou perceptuelle. Nous en avons ajouté de 4 types avec l'aide du Docteur Klinger :

- des sons provenant d'êtres vivants (cris, pleurs, éternuements...)
 - des bips semblables à ceux de l'effet sonar, mais sans lien avec la tâche de courses à accomplir
 - des sons provenant d'objets du supermarché (objet qui tombe, bruit de caddie...)
 - l'énoncé de noms d'objets n'étant pas dans la liste de courses
- Ces stimuli auditifs se déclenchent toutes les 25 secondes dans un ordre aléatoire.

2.3.4 Application aux quartiers virtuels

Des stimuli ajoutés au logiciel ont été ajoutés au Quartier Virtuel de Bordeaux en 2012, puis modifiés en 2015 pour le développement de l'étude 1 par un ingénieur, Florian Larrue.

Ces stimuli contextuels de type visuel étaient de différents types :

- des flèches directionnelles (c'est à dire des flèches indiquant la direction à chaque intersection)
- des points de repère sursignifiés (c'est à dire de couleur vive et clignotant à l'approche du sujet naviguant)
- une carte (positionnée dans l'angle supérieur droit de l'écran indiquant le point de départ, le point d'arrivée et la position actualisée du sujet)

Les deux premiers types de stimuli visuels apparaissaient 5 mètres avant l'intersection, et disparaissaient 5 mètres après

En 2016, F. Larrue a créé un nouveau quartier virtuel, représentant une ville de taille moyenne. Il a ajouté à ce quartier virtuel des stimuli contextuels de type auditif. Il s'agissait de bips apparaissant 5 mètres avant chaque intersection et disparaissant 5 mètres après indiquant la direction à prendre (des bips apparaissant dans l'oreille droite lorsque le sujet devait tourner à droite, des bips apparaissant dans l'oreille gauche lorsque le sujet devait tourner à gauche, et des bips apparaissant simultanément dans les deux oreilles lorsque le sujet devait aller tout droit).

2.3.5 Processus cognitifs impliqués

2.3.5.1 Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives sont fortement impliquées lors des tâches de navigation spatiale (Wolbers et Hegarty (2010)) ; elles le sont aussi dans la tâche de courses dans le supermarché VAP-S (Josman et al. 2009, Thèse E. Sorita (2013)) et dans la tâche de wayfinding dans un quartier virtuel (Taillade et al., 2013). L'utilisation de stimuli auditifs en rééducation chez des patients présentant un syndrome dysexécutif montre que les fonctions exécutives interviennent dans le traitement des stimuli ajoutés au logiciel. En effet, des stimuli auditifs et/ou visuels ajoutés sont déjà utilisés lors de la prise en charge de patients présentant un syndrome dysexécutif. Von Cramon et al. (1991), par exemple, ont utilisé une technique de rééducation nommée « entraînement de la résolution de problèmes » (Problem Solving Training), dans laquelle chaque problème est décomposé en étapes, et chaque étape est saturée d'indices visuels et/ou auditifs d'abord généraux puis de plus en plus spécifiques si nécessaire. Cette technique permettait aux patients présentant des troubles dysexécutifs d'améliorer leur organisation dans la résolution de problèmes. Manly et al. (2002) ont proposé une autre stratégie de prise en charge basée sur des alertes sonores périodiques et aléatoires permettant de se réengager sur la tâche en cours et à conserver l'attention focalisée sur le but à atteindre, qui améliore le temps mis par les patients présentant un syndrome dysexécutif pour réaliser le test écologique de l'hôtel. Plus récemment, Aubin et al. (1999) ont réalisé une étude de cas de rééducation reposant notamment sur des techniques d'indication de problèmes. Une amélioration est constatée dans la vie quotidienne.

Mais les fonctions exécutives sont également mises en jeu lors des doubles tâches qui font intervenir des mécanismes de flexibilité mentale. Comme nous l'avons évoqué plus haut concernant l'attention divisée nécessaire au traitement simultané de deux événements, un déficit de flexibilité mentale rend délicat le traitement simultané de la navigation et des stimuli-logiciels ajoutés contextuels.

Par ailleurs, un déficit de contrôle cognitif (inhibition) ne permet peut-être pas au sujet d'empêcher le traitement des stimuli auditifs non contextuels.

Le terme de fonctions exécutives couvrant une multiplicité de processus cognitifs, selon le type de déficit exécutif présent chez un patient, et le type de stimuli additionnels administrés, on peut envisager un impact différent sur la navigation spatiale dans le supermarché VAP-S et dans un quartier virtuel.

2.3.5.2 Processus attentionnels

Il est probable que les processus attentionnels interviennent pour la détection et le traitement des stimuli ajoutés au logiciel, que ce soit les processus d'alerte phasique, d'attention sélective ou divisée.

Néanmoins, nous n'avons pas trouvé d'étude évaluant l'implication des fonctions attentionnelles dans le traitement des stimuli logiciels additionnels lors de tâches de navigation et de mémoire spatiale virtuelle. Il existe plusieurs études, comme celles de Lavie et al. (2003, 2004, 2005) ou celle de Rizzo et al. (2000) avec la classe virtuelle retrouvant une influence de stimuli, notamment distracteurs, chez des sujets présentant des troubles attentionnels ; mais la tâche effectuée dans ces articles n'est pas une tâche de navigation ni de mémoire spatiale.

Hypothèses de recherche

A partir de ce que nous savons à présent concernant la navigation, la mémoire spatiale, et l'influence de stimuli logiciel ajoutés, nous avons tout d'abord réalisé une revue de la littérature :

→ **Etude 1.** Cogné M, Taillade M, N'Kaoua B, Tarruella A, Klinger E, Larrue F, Sauzéon H, Joseph P-A, Sorita E. **The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: A systematic literature review.** *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2016.

A partir de cette revue de la littérature, nous avons émis différentes hypothèses :

Nous avons supposé que la majorité des sujets cérébro-lésés sont aidés pour la tâche de navigation spatiale et pour la mémoire spatiale par les stimuli auditifs contextuels.

Mais nous avons également émis l'hypothèse qu'il existe chez les patients une variabilité interindividuelle de leurs performances : en effet, à partir des théories présentées ci-dessus, nous avons fait l'hypothèse que les patients avec des troubles dysexécutifs importants sont moins performants dans la tâche de navigation spatiale virtuelle ; nous avons également supposé que les patients présentant des troubles attentionnels avec un déficit d'attention soutenue et/ou un déficit d'attention focalisée sont distraits par les stimuli non-contextuels. Nous avons de plus fait l'hypothèse que les patients avec un déficit d'attention divisée utilisent moins l'aide apportée par les stimuli auditifs contextuels.

Enfin, nous avons fait l'hypothèse que les patients avec des troubles dysexécutifs majeurs bénéficient plus que les autres des stimuli auditifs contextuels, et que, ainsi que Robertson le propose, que les stimuli auditifs contextuels, en rehaussant l'attention soutenue des patients cérébro-lésés droits présentant une hémiparésie contralatérale, bénéficient plus à ces patients.

Afin de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses, nous avons réalisé une étude pilote étudiant la navigation spatiale de sujets cérébro-lésés comparés à celle de sujets contrôles sains dans un environnement virtuel, le supermarché VAP-S.

→ **Etude 2.** Cogné M, Knebel J-F, Klinger E, Bindschaedler C, Rapin P-A, Joseph P-A, Clarke S. **The effect of contextual auditory stimuli on virtual spatial navigation in patients with focal hemispheric lesions.** *Neuropsychological Rehabilitation* 2016; 6:1-16.

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un Master 2 Recherche de Neuropsychologie et Neurosciences Cliniques à Lyon.

Puis, notre projet de thèse s'est concentré sur l'approfondissement de 3 axes :

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux indices visuels et nous nous sommes demandés quels types d'indices visuels favorisaient la navigation spatiale en réalité virtuelle de patients MCI et présentant une Maladie d'Alzheimer. De plus, nous nous sommes questionnés sur une possible relation entre les caractéristiques des indices visuels utilisés en fonction de la représentation spatiale mentale auxquels ils étaient reliés, et l'acquisition de représentations spatiales mentales de même type.

→ **Etude 3.** Cogné M, Auriacombe S, Vasa L, Tison F, Klinger E, Sauzéon H, Joseph P-A, N'Kaoua B. **Are visual cues helpful for virtual spatial navigation and spatial memory in patients with Mild Cognitive Impairment of Alzheimer's disease?** *Article en révision*

Dans l'étude princeps de 2016 avec le supermarché virtuel VAP-S, nous n'avons pas retrouvé d'influence des stimuli auditifs contextuels sur la tâche de navigation spatiale et de mémoire spatiale en réalité virtuelle. Ceci peut s'expliquer par le fait que les stimuli utilisés étaient de faible saillance perceptuelle et cognitive. Nous avons donc cherché à savoir si des stimuli auditifs dont la saillance perceptuelle ou cognitive était plus importante influençaient (perturbaient) la navigation spatiale et la mémoire spatiale en réalité virtuelle de patients cérébro-lésés.

→ **Etude 4.** Cogné M, Violleau M-H, Klinger E, Joseph P-A. **Influence of non-contextual auditory stimuli on navigational performance of patients who have had a stroke and of healthy control subjects.** *Article soumis*

Enfin, dans l'étude princeps de 2016, avec le supermarché virtuel VAP-S, nous avons retrouvé que les stimuli auditifs contextuels utilisés aidaient la navigation spatiale virtuelle de patients présentant une négligence spatiale unilatérale. Or, ces stimuli étaient non latéralisés. De plus, nous avons inclus trop peu de patients présentant une hémignégligence spatiale auditive pour étudier l'impact de ces stimuli auditifs contextuels dans cette population. Nous avons donc recherché si des stimuli auditifs contextuels latéralisés facilitaient la navigation spatiale et la mémoire spatiale en réalité virtuelle de patients cérébro-lésés présentant une hémignégligence spatiale visuelle et auditive, comparés à des sujets contrôles. Nous avons également cherché à savoir si une adaptation prismatique permettait une meilleure détection et utilisation de ces stimuli auditifs latéralisés. Enfin, nous avons étudié l'impact

→ **Etude 5.** Cogné M, Guillaud E, Guillot L, Cazalets J-E, Joseph P-A. **The effect of the association between prism adaptation and auditory stimuli on spatial navigation in patients with unilateral neglect.** *Article en préparation*

Présentation synthétique des moyens mis en jeu dans cette thèse

Avant la présentation des 5 articles constituant cette thèse, nous avons souhaité présenter les moyens dont nous avons bénéficié pour réaliser ce travail.

Ce travail a été effectué en un peu moins de 3 ans (entre Décembre 2015 et Septembre 2017). L'étude 5 de la thèse a bénéficié d'une bourse de recherche offerte par la SOFMER (Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation).

Il a été réalisé grâce à la collaboration entre différents intervenants et différents services et unités :

-le service de Médecine Physique et de Réadaptation du CHU de Bordeaux, celui du Centre de la Tour de Gassies (Bruges), celui du Centre Hospitalier d'Arcachon, le service de Neuroréhabilitation du CHUV de Lausanne, l'Institut des Maladies Neurodégénératives de Bordeaux ont aidé et facilité le recrutement des patients ayant participé à ces travaux. Les sujets contrôles ont été recrutés en externe par l'auteur de la thèse.

-différents outils virtuels ont été prêtés ou élaborés au cours de cette thèse : le supermarché virtuel VAP-S a été prêté par le Docteur Evelyne Klinger (ESIEA, Laval) ; le quartier virtuel de Bordeaux a été prêté par l'EA4136 ; le nouveau quartier virtuel utilisé dans l'étude 5 a été créé au cours de cette thèse grâce à la collaboration de l'auteur de cette thèse avec un ingénieur auto-entrepreneur, le Docteur Florian Larrue.

-d'autres outils ont été mis à notre disposition au cours de cette thèse, notamment l'eye-tracking prêté par l'INCIA (Bordeaux, Professeur Cazalets).

-différents stimuli logiciels additionnels ont été ajoutés au sein des différents outils virtuels utilisés : les stimuli auditifs contextuels et non-contextuels au sein du VAP-S utilisés dans l'étude 2 de la thèse ont été ajoutés par H.Cherni pour son travail de thèse ; les stimuli visuels présents au sein du quartier virtuel de Bordeaux ont été insérés par F.Larrue pour des travaux précédant cette thèse, mais ont été modifiés en Décembre 2015 et Janvier 2016 pour réaliser l'étude 3 ; les stimuli auditifs non-contextuels utilisés dans l'étude 4 ont été créés par l'auteur de la thèse, et insérés au sein du VAP-S par le Docteur Klinger ; les stimuli auditifs contextuels utilisés dans l'étude 5 ont été créés et insérés au sein du nouveau quartier virtuel par le Docteur Florian Larrue et l'auteur de la thèse.

-les inclusions ont toutes été effectuées par l'auteur de la thèse, assistée par 3 étudiantes de Master 1 (Mlle Louise Vasa, Mlle Marie-Hélène Violleau, Mlle Laurène Guillot).

-les analyses statistiques ont été effectuées par l'auteur de la thèse, conseillée et aidée par le Docteur Jean-François Knebel (CHUV Lausanne) et par le Professeur Hélène Sauzéron pour l'étude 3 de la thèse.

PARTIE 2 : ARTICLES

Dans cette partie sont présentés les 5 articles composant cette thèse :

-Article 1. Cogné M, Taillade M, N’Kaoua B, Tarruella A, Klinger E, Larrue F, Sauzéon H, Joseph P-A, Sorita E. The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: A systematic literature review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2016.

- Article 2. Cogné M, Knebel J-F, Klinger E, Bindschaedler C, Rapin P-A, Joseph P-A, Clarke S. The effect of contextual auditory stimuli on virtual spatial navigation in patients with focal hemispheric lesions. *Neuropsychological Rehabilitation* 2016; 6:1-16.

-Article 3. Cogné M, Auriacombe S, Vasa L, Tison F, Klinger E, Sauzéon H, Joseph P-A, N’Kaoua B. Are visual cues helpful for virtual spatial navigation and spatial memory in patients with Mild Cognitive Impairment of Alzheimer’s disease? *Article en révision*

-Article 4. Cogné M, Violleau M-H, Klinger E, Joseph P-A. Influence of non-contextual auditory stimuli on navigational performance of patients who have had a stroke and of healthy control subjects. *Article soumis*

-Article 5. Cogné M, Guillaud E, Guillot L, Klinger E, Jacquin-Courtois S, Cazalets J-E, Joseph P-A. The effect of the association between prism adaptation and auditory stimuli on spatial navigation in patients with unilateral neglect. *Article en préparation*

ETUDE 1 : CONTRIBUTION DE LA REALITE VIRTUELLE POUR LE DIAGNOSTIC DES TROUBLES DE NAVIGATION SPATIALE ET POUR L'ETUDE DU RÔLE DES AIDES A LA NAVIGATION : UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE

Ce travail a été précédé d'un cursus de formation spécifique à la neuropsychologie à travers le DU Bordelais de Sciences Neuropsychologiques (2013) et le Master 2 Recherche de Neuropsychologie et de Neurosciences cliniques (2013) associé à une pratique clinique tout au long de mon internat en médecine depuis 2012. Cette formation a abouti au développement d'un intérêt particulier pour le thème de la navigation et la mémoire spatiale en réalité virtuelle, et à la réalisation de cette revue de la littérature en 2015.

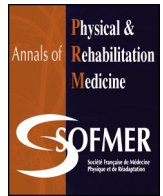
Dans cet article, nous avons tout d'abord réalisé une revue systématique de la littérature existante entre 2005 et 2015 concernant l'utilisation de la réalité virtuelle pour le diagnostic des troubles de navigation spatiale chez des personnes présentant une lésion cérébrale acquise, une schizophrénie, dans un contexte de vieillissement ou encore une démence. Nous avons de plus réalisé une revue de la littérature existante entre 2005 et 2015 en ce qui concerne les aides auditives et visuelles à la navigation spatiale.

A partir de deux bases de données (Pubmed et Scopus), nous avons retrouvé 6521 résumés à partir des mots-clés « navigation » et « virtual », puis nous avons sélectionné 1103 résumés en ajoutant un par un les mots-clés « ageing », « dementia », « brain injury », « stroke », « schizophrenia », « aid », « help », « stimulus », et « cue ». A partir de ces résumés, nous avons sélectionné 63 articles qui ont été inclus dans cette étude qualitative, en nous focalisant sur les études cliniques.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Review

The contribution of virtual reality to the diagnosis of spatial navigation disorders and to the study of the role of navigational aids: A systematic literature review

M. Cogné^{a,b,*}, M. Taillade^a, B. N'Kaoua^{a,c}, A. Tarruella^{a,d}, E. Klinger^e, F. Larrue^f,
H. Sauzéon^{a,c}, P.-A. Joseph^{a,b}, E. Sorita^{a,d}

^a EA4136 handicap et système nerveux, université de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^b Service de médecine physique et de réadaptation, centre hospitalier universitaire, 33076 Bordeaux, France

^c Institut national de recherche en informatique et automatique (INRIA), 33405 Talence cedex, France

^d Institut de formation en ergothérapie, centre hospitalier universitaire, 33076 Bordeaux, France

^e Laboratoire interactions numériques santé handicap, ESIEA, 53000 Laval, France

^f Laboratoire Bordelais de recherche en informatique (LaBRI), université de Bordeaux, 33045 Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 April 2015

Accepted 23 December 2015

Keywords:

Spatial navigation

Virtual reality

Brain-damaged patients

Ageing

Stimuli

Aid

ABSTRACT

Introduction: Spatial navigation, which involves higher cognitive functions, is frequently implemented in daily activities, and is critical to the participation of human beings in mainstream environments. Virtual reality is an expanding tool, which enables on one hand the assessment of the cognitive functions involved in spatial navigation, and on the other the rehabilitation of patients with spatial navigation difficulties. Topographical disorientation is a frequent deficit among patients suffering from neurological diseases. The use of virtual environments enables the information incorporated into the virtual environment to be manipulated empirically. But the impact of manipulations seems differ according to their nature (quantity, occurrence, and characteristics of the stimuli) and the target population.

Methods: We performed a systematic review of research on virtual spatial navigation covering the period from 2005 to 2015. We focused first on the contribution of virtual spatial navigation for patients with brain injury or schizophrenia, or in the context of ageing and dementia, and then on the impact of visual or auditory stimuli on virtual spatial navigation.

Results: On the basis of 6521 abstracts identified in 2 databases (Pubmed and Scopus) with the keywords « navigation » and « virtual », 1103 abstracts were selected by adding the keywords “ageing”, “dementia”, “brain injury”, “stroke”, “schizophrenia”, “aid”, “help”, “stimulus” and “cue”; Among these, 63 articles were included in the present qualitative analysis.

Conclusion: Unlike pencil-and-paper tests, virtual reality is useful to assess large-scale navigation strategies in patients with brain injury or schizophrenia, or in the context of ageing and dementia. Better knowledge about both the impact of the different aids and the cognitive processes involved is essential for the use of aids in neurorehabilitation.

© 2016 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Finding one's way around an environment, whether or not it is familiar, is a common situation for humans. People frequently need to move from one point to another, according to a trajectory that may or may not be known in advance, using different elements – external aids, landmarks or other sources of relevant information.

This ability is essential, because it underpins the person's autonomy and his or her participation in society. Spatial navigation has raised interest, and has been the subject of much research in mammals (including humans) on account of its particular integrative role in linking functions in the areas of neurophysiology, learning, memory and cognition [1].

For a number of years, numerous clinical descriptions of brain-injured patients presenting selective losses of the ability to find their way have been undertaken. This disorder has been termed “topographical disorientation” [2]. But there is wide diversity in the types of topographical disorientation observed in these

* Corresponding author. EA4136 handicap et système nerveux, université de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France.

E-mail address: melaniecogne@hotmail.fr (M. Cogné).

patients, and also in the type of brain injury incurred [3]. In addition, the evaluations used to characterise the disorders have been diverse and non-standardised [4].

To start with, tests of spatial cognition on a small scale were elaborated, in the form of “pencil-and-paper” tests, such as the Rotation Mental Test [5] or the Guilford and Zimmermann spatial orientation test. Hegarty et al. [6] showed only partial correlation between paper-and-pencil visuo-spatial tests on a small scale and tests in large-scale virtual or real environments. Spatial navigation in large spaces thus seems to require skills other than those assessed in paper-and-pencil tests. This study concluded to poor ecological validity of pencil-and-paper tests, and confirmed the usefulness of assessing spatial navigation in a large-scale environment, whether real or virtual. Indeed, several authors, among whom Cushman et al. [7], have shown a correlation in navigation performances between real and virtual environments.

The progress in computing and its widespread use from the 1990s have enabled the modelling of simulated environments that are close to reality, known as virtual reality environments. Virtual reality rapidly demonstrated its potential usefulness in clinical practice, in particular in the areas of cognitive evaluation and rehabilitation, and well as for the study of cognitive processes in humans [4]. The evaluation of navigation in a virtual environment has various advantages over evaluation in real situations [8]: it enables better scientific monitoring, it can allow for deficits and disabilities that sometimes make evaluation problematic in real situations, it is less costly, and also safer. From a functional and behavioural viewpoint, it enables immediate feedback on performances in various sensory forms and modes, controlled administration of cues so as to improve performances in a learning approach, and it also enables “time-out” to make room for discussion and the inclusion of different methods.

Following the publication of numerous studies that have shown the advantages of the virtual setting in the area of spatial cognition, it seemed important to us to perform an up-to-date review on the contributions of the use of virtual reality in the exploration of spatial navigation, especially in populations with cognitive impairments. These patients are particularly likely to present spatial cognition disorders, which are highly damaging for social participation in their ordinary environments [2,3]. In addition, the clinical use of virtual environments, because it enables more strict experimental control than working in a real environment, makes it possible to measure the influence of different components brought into play on spatial navigation performances. Thus environmental cues are used as sensory cues of the bottom-up type, and provide scope for investigation, where the use of virtual reality has much to contribute. The review presented here has two objectives: the first is to detail the clinical use of virtual reality in spatial navigation in populations with cognitive disorders; the second is to provide an update on the literature on the impact on virtual spatial navigation of using visual and auditory environmental cues.

2. Methods

This review was conducted on two medical databases, PubMed and Scopus (for the Scopus database, only articles in the area of the health sciences were searched). The following Mesh keywords were used: “navigation”, “virtual”, “ageing”, “dementia”, “brain injury”, “schizophrenia”, “stroke”, “cue”, “help”, “aid”, and “stimulus”. The basic search algorithm was “navigation AND virtual” to which all the other keywords were associated in turn. The processing of results was performed according to Prisma guidelines. Articles published in English in the area of the life sciences from 2005 to June 2015 were retained. The articles were

selected on the basis of title and abstract. The final selection was discussed by the three authors of the present article (MC, PAJ, ES) with respect to the two objectives defined above. A flow diagram (Fig. 1) illustrates the article selection procedure.

In all, 44 articles complying with the first objective and 19 with the second objective were retained. The main characteristics of these articles are summed up in Tables 1 and 2 using the following characteristics: first author, virtual environment used, population (numbers and type) study objective and main result.

3. Results

3.1. Contributions of spatial navigation in virtual reality in different populations presenting cognitive disturbances

3.1.1. Spatial navigation and normal ageing

The effect of ageing on navigation skills in large spaces has been widely described [9]. Generally speaking, the remembrance of spatial configurations and landmarks during navigation loses precision with age [10], while paradoxically, learning a route from an aerial view appears, according to certain authors, to be preserved [11]. More specifically, different studies in virtual reality setting have shown alterations in the allocentric processing of information (i.e. spatial configurations) among elderly subjects using a virtual water maze [12], other maze models (wall maze, radial maze) [13–16], or virtual city districts [17,18]. Similarly, other studies using mazes or other virtual environments evidence difficulties in acquiring spatial representations thought to result from an age-linked decline in hippocampus function, which appears to spontaneously direct elderly subjects towards the use of egocentric strategies [19–23]. A recent study comparing a virtual and a real city district however showed that elderly subjects encounter greater difficulties than young subjects in finding their way, this being related to decline in executive functions, while the spatial knowledge acquired in the virtual environment did not significantly differ between the two groups. This age-linked executive decline, affecting planning and the choice of appropriate navigation strategies, is confirmed by different studies [9,12]. However certain elderly subjects retain better abilities to adapt their strategies [14]. This observation is not however confirmed in the study by Carelli et al. [13]. Finally, for certain authors, failure to efficiently integrate sensory-motor information could also be implicated in the deterioration of spatial navigation skills [25–28]. Overall, virtual reality studies indicate that navigation disturbances in the course of normal ageing is multi-determined, and has origins that can be mnemonic (allocentric processing associated with hippocampus function), executive (strategic processing associated with front-lobe function) or related to sensory-motor integration (integration of the itinerary associated with the retrosplenial cortex).

3.1.2. Spatial navigation and Alzheimer-type dementia

Altered large-scale spatial cognition in Alzheimer-type dementia (ATD) has been described in different studies using virtual reality [7,17,29,30]. The study by Ballassen et al. [31] suggests that memory of the temporal type in the course of a navigation task, which tends to be related to allocentric strategies, is a selective behavioural marker for ATD. Topographical disorientation is often considered to be a prodromal sign of this pathology, and has led authors to use virtual environments in order to objectify the early signs and evidence the underlying neurological correlates [32–34]. Weniger et al. [30] retrospectively compared the spatial navigation performances of a group of patients with mild cognitive impairment (MCI) that evolved towards ATD and a group of MCI patients who did not evolve towards ATD. The authors did not

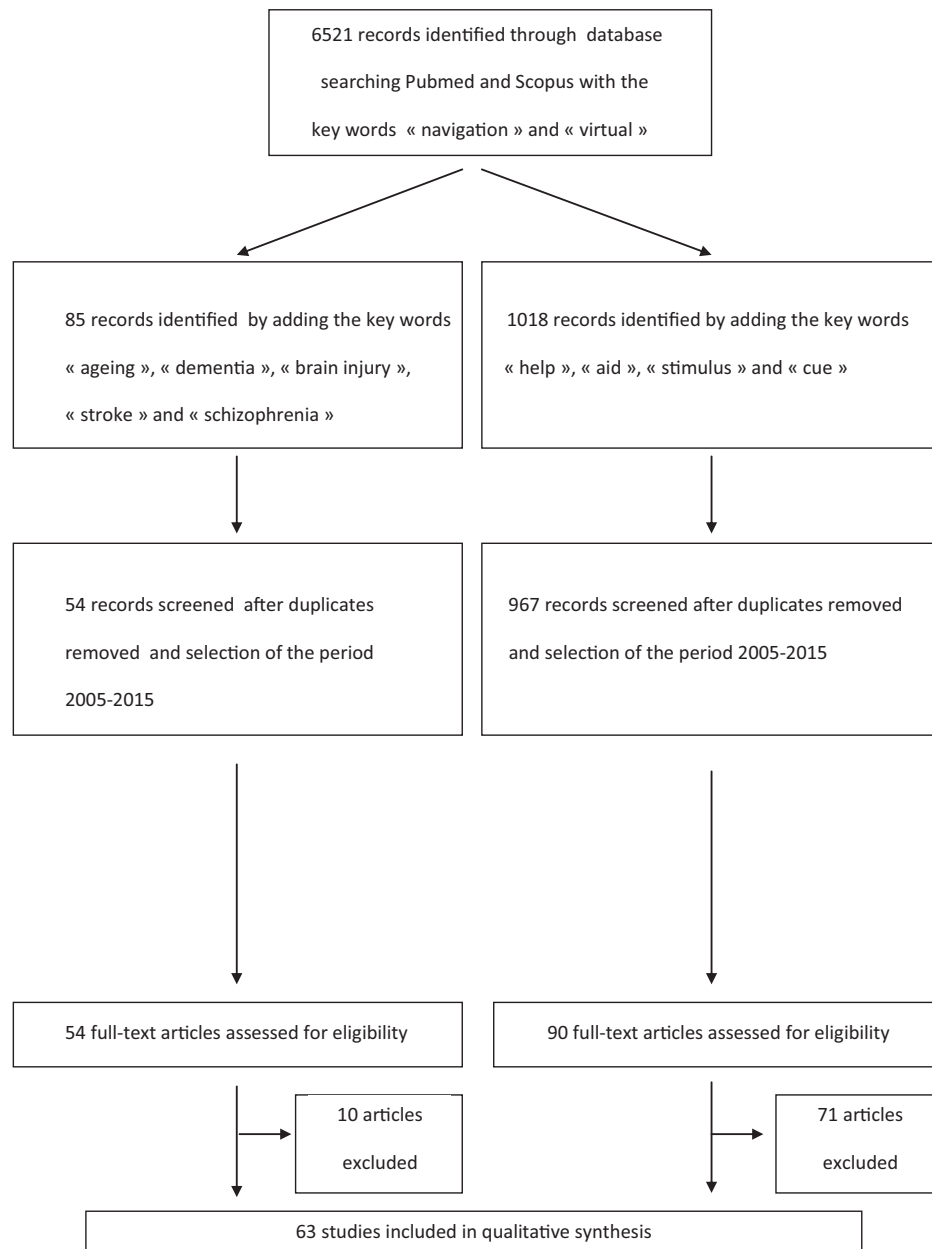


Fig. 1. Flow diagram.

evidence any differences between these two populations in virtual reality navigation performances, whatever the conditions (allocentric or egocentric). They did however observe that the size of the hippocampus was significantly smaller in the MCI-ATD group than in the MCI group that did not progress to dementia. In this study, the lack of specificity of the different navigation tasks assigned with respect to the different navigation strategies (allocentric or egocentric) possibly prevented the differentiation of the two groups.

Cushman et al. [7] compared navigation in real and virtual environment in populations of young, healthy elderly, MCI and ATD subjects, and they found strong correlations between the results obtained in the two environments for the four groups, thus demonstrating the robust ecological validity of virtual environments. This study, and also that by Zakzani et al. [17], showed that ATD patients, and to a lesser degree MCI patients, exhibited deficits in recalling landmarks, itineraries and the configuration of the environment explored. However, in complementary manner, in a

more recent study, Kessels et al. [35] observed that implicit memory of objects placed at decisional locations in the path-finding task was not impaired in ATD patients presenting atrophy of the middle temporal lobe in comparison with healthy subjects. In addition, Burgess et al. [36] earlier noted selective impairment of the allocentric component of spatial memory in ATD, and Drzezga et al. [37], among ATD or MCI patients, observed greater difficulty in inhibiting the intervention of cerebral processes non-relevant to the navigation task compared to healthy subjects. The authors thus concluded that spatial navigation disturbances are robust clinical signs for ATD and MCI. Better understanding of their manifestations, and the elaboration of tasks specific to allocentric navigation in virtual environments, could improve prognosis for progress from early cognitive impairment to dementia. The use of virtual environments is in this respect a particularly valuable approach for the understanding and evaluation of these phenomena that generally show themselves on a large scale and in ordinary living settings.

Table 1

Articles selected with the keywords “ageing” and “dementia”.

Authors/year	Main aim	n	HC	VE setting*	Other investigation	Main result
Normal aging	Normal aging effects on large scale spatial cognition					
Konishi (2013) [16]	To examine the effects of aging on the hippocampus and caudate nucleus during navigation			Virtual maze	fMRI	Aging process involves a shift from using the hippocampus toward the caudate nucleus during navigation
Taillade (2013) [24]	To assess wayfinding and spatial learning in relation to executive et memory decline			Virtual district		Memory and executive declines hamper spatial navigation in older people
Adamo (2012) [26]	To examine the impact of aging on path integration from available sensorimotor informations			Virtual path		Aging impacts path integration. Result in VE* is poorer than in real setting
Harris (2012) [25]	To explore age differences in path integration both with and without landmark information			Virtual landscape		In a VE* that provided only optic flow information, older participants exhibited deficits in path integration
Wiener (2012) [22]	To investigate age-related differences in repeating and retracing a learned route			Virtual maze		The older participants had greater problems during route retracing than during route repetition
Yamamoto et al. (2012) [11]	To investigate whether increasing age has equal consequences for all types of spatial learning			Virtual town		spatial learning through exploratory navigation is particularly vulnerable to adverse effects of aging, whereas elderly adults may be able to maintain their map reading
Head (2010) [10]	To explore age effects on spatial navigation abilities considering the multiple cognitive and neural factors that contribute to successful navigation			Virtual maze	TDM	Age differences are observed in both wayfinding and route learning
Mahmood (2009) [27]	To investigate age-related differences in participants' ability to determine linear distances, angular rotations, and angular displacement exclusively from visual input			Virtual path		There are age-related deficits in the ability to perform visual return-to-origin tasks
Moffat (2007) [12]	To examine age differences in virtual environment navigation and to assess possible relationships between navigation and structural integrity of hippocampal and extrahippocampal brain regions			Virtual maze	fMRI	Individual differences in regional brain volumes as well as performance on the tests of memory and executive functions contributed to age differences
Moffat (2006) [23]	to examine age differences in functional brain activation during virtual environment navigation			Virtual maze	fMRI	There is an age specific neural networks supporting spatial navigation
Lövdén (2005) [28]	To examine the impact of improved sensorimotor demands on spatial navigation among elderly subjects			Virtual maze		Walking support attenuated age-related decrements in navigational learning
Normal aging	Navigational strategies adaptation					
Harris (2014) [18]	To test the ability of young and old participants to switch from learned routes to finding novel shortcuts			Virtual town		Older participants are impaired in both strategy switching and allocentric processing informations
Morganti (2014) [14]	To test the ability to switch from allocentric to egocentric processing			Virtual maze		Virtual performance is significantly related to the overall cognitive level and age
Bohbot (2012) [21]	To investigate navigational strategies across the life span			Virtual maze		The proportion of subjects using spatial strategy decreases across the life span, in favor of response strategies
Harris (2012) [15]	To explore the effects of age on strategy switching during spatial navigation			Virtual maze		Elderly subjects show a specific “switch-to-place” deficit that could account for apparent impairments in both navigational strategy switching and allocentric processing
Rodgers (2012) [19]	To assess age differences in strategy preference in humans			Virtual maze		Elderly patients preferentially use egocentric strategy
Liu (2011) [20]	To determine the effect of age and gender upon different orientation strategies in virtual environments			Virtual town		Age-related declines in navigation are common across all orientation strategies and confirm gender-specific effects in different spatial domains
Pathological aging	Pathological aging on spatial cognition		HC			
Tarnanas (2015) [34]	To investigate deficits in spatial navigation, prospective memory, and executive function in MCI	25	Yes	Virtual museum	EEG	The VE discriminate the presence of MCI
Bellassen (2012) [31]	To compare temporal memory among various groups following a navigation task	27	Yes	Virtual maze		Temporal order memory tested in a spatial navigation task may provide a selective behavioral marker of AD*
Caffò (2012) [33]	To investigate categorical spatial memory deficits using a virtual navigation-based reorientation task	51	Yes	VE*		VE may represent an evaluation supplement for spatial memory deficits in prodromal stages of Alzheimer's dementia
Nedelska (2012) [29]	To determine whether allocentric spatial navigation impairment would be proportional to right hippocampal volume loss irrespective of general brain atrophy	42	Yes	Virtual maze		The right hippocampus plays a critical role in allocentric navigation, particularly when cognitive impairment is present

Table 1 (Continued)

Pathological aging	Pathological aging on spatial cognition		HC			
Kessel (2011) [35]	To examine memory for objects relevant for navigation in patients with Alzheimer's dementia	21	Yes	Virtual maze		Subjects with AD* show implicit memory for directional landmarks
Weniger (2011) [30]	To compare spatial performance according to cortical areas involved in navigation among MCI* subjects	29	Yes	Park and maze	fMRI	Various cortical areas are reduced among patients in relation to spatial performance
Carelli (2011) [13]	To investigate how the transfer from survey (map-like) to route representations is affected after a brain lesion	8	Yes	Virtual maze		Executive functions and visuo-spatial abilities deficits appeared to be more relevant for predicting patients' results in performing the VR Maze task
Pengas (2010) [32]	To compare topographical memory between various population of patients with AD* or MCI*	69	Yes	Virtual town		Virtual test discriminates between patients with AD*, MCI and healthy subjects
Zakzanis (2009) [17]	To examine age- and Alzheimer's disease-related differences in route learning and memory using VR	2	Yes	Virtual town		No difference exists in the landmark recognizing task between older subjects and subjects with dementia
Cushman (2008) [7]	To compare a real-world navigation test with a VE version simulating the same navigational environment	26	Yes	Virtual corridor		Close correlations exist between real-world and virtual navigational deficits that increased across groups
Burgess (2006) [36]	To explore the case of a patient thought to be in the very early stages of AD	1	Yes	Virtual town		This case indicates a new category of topographical disorientation with impaired allocentric spatial memory
Drzezga (2005) [37]	To evaluate both cerebral activation and deactivation in various population including HC, MCI, and AD	21	Yes	Virtual maze	PETsca	Development of AD appears to be characterized by a progressive impairment of cross-modal cerebral deactivation functions

VE: virtual environment; AD: Alzheimer dementia; MCI: mild cognitive impairment; f MRI: functional magnetic resonance imaging.

3.1.3. Spatial navigation and acquired brain injury in adults

Evaluation and rehabilitation using virtual reality are two major clinical orientations that have been explored in research on spatial navigation disturbances among subjects in the aftermath of acquired brain injury. Better comprehension of the navigation strategies affected in their relationship with the brain lesions is likewise an important line of research in this population. Different authors have thus shown that among adult patients having sustained head trauma, there are difficulties in acquiring allocentric spatial representations or representations of the configuration of an environment [38,39]. The virtual environments used by these authors to dissociate allocentric and egocentric spatial representations are based on the Morris water task paradigm [40,41]. More recently, among amnesic patients presenting hippocampus lesions, the same team confirmed that the subjects were assisted in their navigation towards a target by proximal landmarks (egocentric strategy) but not if these markers were distant from the target (allocentric strategy) [42]. On the other hand, in a recent study, Weniger et al. [43] demonstrated that patients with left or right focal parietal lesions failed to learn an itinerary in a virtual maze (egocentric strategies coming into play in a learning task of the route type), while their performance in a virtual park (allocentric strategies deployed to learn an itinerary of the configuration of the environment type) was normal. These authors also showed that subjects' right precuneus volume was significantly predictive of performance in the virtual maze, and suggested that the parietal cortex could underpin egocentric strategies in spatial learning skills in large-scale environments. Carelli et al. [13] for their part showed that a group of 8 brain-injured patients (3 with a left hemisphere lesion, 2 with a right hemisphere lesion, 2 with bilateral lesions) had difficulty implementing efficient spatial navigation strategies in a virtual maze from a map of the maze on which they had previously plotted the way to the exit, suggesting difficulties in the transfer of knowledge of the configuration of the environment type to follow an itinerary of the route type. Van der Hamm et al. [44], in a case-based approach, demonstrated a dual dissociation by comparing the spatial navigation performances between two patients presenting right parietal-occipital lesions. In these two patients, the spatial strategies were not affected in the same manner, since

one had difficulty in the temporal organisation of the itinerary but not in the recognition of the scenes, and the reverse was true for the other. These authors also confirmed that the main complaints from the patients concerning their topographical disorientation were not detected by the traditional neuropsychological tests as efficiently as with the virtual navigation tests. In an original study, Slobounov et al. [45] compared a group of athletes who had sustained mild brain injury with a matched control group in a virtual navigation task calling on spatial memory. These authors observed that while performances did not show significant differences between the two groups, the brain activation recorded under magnetic resonance imagery (MRI) in the brain injury group showed an increase in brain activity (significantly greater than in the control group) in the parietal cortex, the right dorsal-lateral prefrontal cortex and the right hippocampus. According to these authors, different types of lesion associated with neurone losses and local changes in cellular metabolism could explain certain focal hyperactivations and the recruitment of additional cerebral resources.

The evaluation of patients following a stroke and presenting unilateral spatial neglect affecting navigation was recently the subject of work by Buxbaum et al. [46,47]. In their first study [46], these authors evidenced the sensitivity of the virtual test to detect unilateral spatial neglect problems that were not detected using the traditional neglect battery, and they showed strong correlations with a navigation task in real environment. The second study [47] confirmed the metric qualities of the virtual reality navigation test on 70 patients presenting right cerebral vascular lesions.

Few studies to date have explored the use of virtual reality in rehabilitation programmes for patients exhibiting topographical disorientation. In a very recent study, the feasibility of a rehabilitation programme using virtual reality among patients following a stroke was tested [48]. The rehabilitation approach was of the top-down type, and showed that the use of virtual environments enabled patients to learn alternative navigation strategies suited to their particular cognitive deficits.

Caglio et al. [49] used simulated navigation tasks in virtual environment to improve mnemonic functions in a young head-trauma patient, thus using the multimodal cognitive nature of spatial

Table 2

Articles selected with the keywords “brain injury”, “stroke” and “schizophrenia”.

Authors/year	Main aim	n	HC	VE setting*	Other investigation	Main result		
Brain injury & stroke	Description of process and behavioral assessment							
Buxbaum (2012) [48]	To assess a large sample of patients with the aim of developing a clinically useful version of the Virtual Reality Lateralized Attention Test (VRLAT)	70	Yes	Virtual path		The VRLAT is a sensitive, valid, and reliable measure of hemispatial neglect		
Carelli (2011) [13]	To investigate how the transfer from survey (map-like) to route representations is affected after a brain lesion	8	Yes	Virtual maze		Effect of brain lesions on the transfer map/navigation		
Van der Ham (2010) [45]	Presentation of two cases with navigation problems resulting from parieto-occipital right hemisphere damage	2	X	VE*		A double dissociation between spatial and temporal deficits was found		
Slobounov (2010) [46]	To investigate the possibility of residual functional deficits in recently concussed but asymptomatic individuals	15	Yes	Virtual corridor	fMRI	Concussed athletes showed larger cortical networks during encoding than HC		
Goodrich-Hunsaker (2010) [43]	To evaluate the importance of the hippocampus in spatial learning and memory	5	Yes	Virtual maze	fMRI	Results confirm the role of hippocampus in human navigation and provide a new link between its mnemonic and navigational roles		
Weniger (2009) [44]	To compare subjects with brain injury and healthy control on two virtual reality tasks affording to learn a virtual park (allocentric memory) and a virtual maze (egocentric memory)	24	Yes	Virtual maze and park	fMRI	Left- and right-sided lesioned subjects did not differ on task performance but compared with HC, subjects with parietal cortex lesions were impaired learning the virtual maze		
Buxbaum (2008) [47]	To report data from participants with right hemisphere stroke on a new VR navigation test	9	X	Virtual path		The VR test detected lateralized attention deficits in participants whose performance was within the normal range on other neglect tests		
Livingstone (2007) [40]	To assess among subjects with TBI what are the spatial strategies impaired	11	Yes	Virtual maze		Navigation of TBI survivors was not impaired when the proximal cues were present but was impaired when proximal cues were absent		
Skelton (2006) [41]	To test subjects with TBI in a virtual Morris water maze	17	Yes	Virtual maze		TBI survivors navigated to a visible platform but could not learn the location of the invisible platform		
Brain Injury & Stroke	Intervention programs							
Claessen (2015) [49]	To investigate the feasibility of a virtual navigation training to instruct chronic stroke patients to adopt an alternative navigation strategy			6	X	VE*	The navigation strategy that patient use can be influenced after a short training procedure	
Caglio (2012) [50]	To describe and evaluate the efficacy of a navigational training program in a ma with TBI			1	X	VE*	fMRI	Intensive training in virtual navigational tasks may result in an enhancement of memory function in brain-damaged adults
Schizophrenia Ledoux (2013) [53]	Description of process and behavioral assessment To scan people with schizophrenia and healthy patients while being tested on navigating in a virtual town			28	Yes	Virtual town	fMRI	Between-group comparisons revealed significantly less activation among patients relative to controls in the left middle frontal gyrus, and right and left hippocampi
Wilkins (2013) [52]	To investigate the strategies used by patients with schizophrenia to solve navigation tasks			21	Yes	Virtual maze		Importance of considering individual strategies when investigating memory and navigation performance among various groups of patients with schizophrenia
Siemerkus (2012) [54]	To observe in fMRI patients with positive symptoms while finding their way in a virtual maze			16	Yes	Virtual maze and park	fMRI	Les activations des régions pertinentes sont plus marquées dans le groupe contrôle
Weniger (2008) [51]	To compare subjects with recent-onset schizophrenia with healthy subjects on two virtual reality tasks affording the navigation and learning of a virtual park (allocentric memory) and a virtual maze (egocentric memory)			25	Yes	Virtual maze and park		The more global neural network supporting egocentric spatial learning seems to be less affected than the declarative hippocampal memory system in early stages of schizophrenia

VE: virtual environment; TBI: traumatic brain injury.

navigation to improve impaired functions. In this single-case study, on the basis of functional MRI imagery, the authors suggest that this type of intensive training using virtual tasks might increase the activation of the hippocampus and para-hippocampus regions.

3.1.4. Spatial navigation in schizophrenia

Spatial navigation disorders among schizophrenic patients have been the focus of specific interest in the literature. These patients present altered spatial cognition, in particular regarding spatial strategies of the allocentric type, while egocentric strategies based

on landmark-direction associations appear to be preserved, with normal to subnormal performances in comparison with healthy subjects [50–52]. The authors of these studies used virtual mazes with landmarks outside the maze derived from the real world (buildings, trees, mountains etc.) to objectify the dissociations on navigation strategies. Ledoux et al. [53], under functional MRI, observed a decrease on hippocampus and middle frontal gyrus activity in these patients in a way-finding task. They suggested that these patients had difficulty associating spatial information with contexts in which it appeared, affecting the formation of cognitive maps. A study by Simierkus et al. [54] under functional MRI however showed that in some of these patients specifically presenting positive symptoms, there was difficulty in recruiting the brain areas required for egocentric learning of spatial information. The authors indicate that this could be related to altered consciousness that these patients with positive schizophrenia symptoms have of themselves and of their relationship with the environment.

3.1.5. Overview

Recent studies on large-scale spatial cognition among subjects presenting cognitive disturbances show first of all the interest of using virtual reality to assess navigation strategies, hitherto inadequately explored using the classic pencil-and-paper tests on small scale. This research confirms that large-scale navigation requires the concurrent processing by the brain of different types of information in the course of navigation, enabling a subject to find his or her way towards a given destination [55]. It shows complementarity between spatial representations of the allocentric type [55,56] and those of the egocentric type [57,58], and the way in which navigation strategies can be selectively affected depending on the brain networks that have been damaged (for a review of the neuro-anatomical determinants of large-scale spatial navigation see Chrastil [59]). One perspective afforded by the use of virtual environments simulating reality and appearing in the most recent research concerns the scope for improving the specificity of the virtual tasks assigned to patients for diagnostic and predictive purposes. Large-scale spatial cognition is in itself an excellent integrative model of global brain functioning that is directly linked to complex navigation behaviours in everyday life [60].

3.2. The impact of visual or auditory environmental cues on virtual spatial navigation

One of the central questions when using virtual environments to assess spatial navigation functions is that of the differences in the sensory-motor cues between real and virtual settings. Indeed, the motor control involved in the management of navigation using a keyboard or a joystick is not the same as that implemented in actually walking. The proprioceptive and vestibular information involved in these two types of navigation is also different. Grant and Magee [61] thus showed that participants guided along a real route found the places more easily in the real-environment test than those that had learnt the route in virtual setting (i.e. actually walking in situ, or navigating with a joystick). This was not however evidenced in another study [62]. Williams et al. [63] observed that judgement errors in perspective were greater and latencies longer in repositioning and rotation tasks for subjects in virtual environment compared to those in real environment. Wallet et al. [64] showed that poorer-quality visual information (textured versus non-textured environment) in a virtual city district led to a deficit in the transfer of information in the same, real city setting, independently from whether the initial learning situation for the itinerary was active or passive, which is in favour of the preponderance of visual processing of information over motor information.

One of the lines of research concerns the delivery of complementary sensory-motor information that is poorer when virtual environments are used. Ruddle et al. [65] thus showed that the use of a treadmill exerciser associated with a task consisting in localising items in a supermarket decreased the distances covered and improved the precision of the estimates of distances between products. Larue et al. [66] demonstrated that the reconstruction of a trajectory in a real environment was performed better when the trajectory had been learnt in either real or virtual situation using a treadmill and rotations of the upper body, in comparison with learning in virtual environment with a joystick or with a treadmill but without upper body rotation. However, a recent study on a task involving a search for goods in a shopping mall also showed that among elderly people difficulties generated by the combination of the virtual environment and the treadmill had a negative impact on performance, where the task required frequent shifts in field of vision in order to move towards the objects [67]. Indeed, adding sensory-motor information or walking during navigation puts elderly or brain-injured subjects in a double-task situation (motor task in moving around and balancing and cognitive task for the navigation parameters) [28], which may have reduced performances. It does however seem that active navigation (motor and cognitive) is beneficial for navigation among young subjects [68].

Despite these differences in terms of sensory-motor cues, a certain number of studies are in favour of the similarity of the processes involved in learning and finding a trajectory in real and virtual environments [7,69,70]. There does indeed appear to be a compensation for the loss of idiothetic information in navigation in virtual environments [71].

Nevertheless, while virtual reality enables the simulation of certain aspects of the real world, it also makes it possible to go beyond reality [72]. This is the case in particular when stimuli are added to a virtual environment in the software. These stimuli can be defined as additional information provided by the virtual system that increases the amount of information present in the environment. However their absence from the environment does not prevent completion of the task. These stimuli can be contextual, that is to say linked to the performance of the task, or non-contextual, that is to say they bear no relationship to the task to be performed.

These sensory stimuli can be of different types—auditory, visual, tactile or olfactory. They can be administered separately or in combination in the course of the performance of the task.

Different studies have assessed the impact of visual or auditory environmental cues delivered by the virtual system on navigation or spatial learning tasks.

3.2.1. Visual cues and virtual spatial navigation (Table 3)

The visual cues used were first of all created in a manner that was analogous with aids available for navigation in an unfamiliar real environment. For instance, Darken and Sibert [73] proposed a virtual map, and they reported a significant impact of this element on navigation performance in a virtual environment among healthy subjects. Sjölander et al. [74] showed that the use of a map in a virtual environment was useful to improve comprehension of the spatial layout of information, but it slowed participants in their progression on account of the mobilisation of greater cognitive capacities, and also because of the repeated switches between the egocentric perspective of the participant and the allocentric perspective of the map. Parush and Berman [75] showed that at the outset of their test navigation with a map proved more difficult than navigation with a list of instructions for movement, but that this difference became non-significant as the duration of navigation was prolonged. Likewise, the existence of landmarks made the navigation more difficult at the outset, but the difficulty lessened as the navigation went on. The deterioration in

Table 3

Visual stimuli and virtual spatial navigation: articles selected with the keywords “cue”, “help”, “aid” and “stimulus”.

Authors (year)	Population	n	VE setting	Main aim	Main result
Smyth (2007)	Healthy subjects	16	Vehicle simulator	Study summarized in the section “auditory stimuli”	Study summarized in the section “auditory stimuli”
Yi (2015)	Mild Alzheimer	28	Vehicle simulator	Study summarized in the section “auditory stimuli”	Study summarized in the section “auditory stimuli”
Broadbent (2015)	48 children aged 5, 7 and 9 years and 18 participants with William syndrome.	66	Two virtual environment mazes (with and without landmarks)	To examine whether individuals with William syndrome are able to employ a sequential egocentric strategy to guide learning and the retracing of a route	Participants with William syndrome showed significantly greater detriment for route learning and retracing a recently learned route when the landmarks were removed. Typically developing children were able to keep an egocentric navigation strategy when landmarks were removed, contrary to participants with William syndrome
de Condappa (2014)	Healthy subjects	52	A virtual route with 4-way intersections and 2 landmarks at each intersection	To examine the cognitive processes and ocular behavior associated with on-going navigation strategy choice	Participants chose the correct movement direction in 62% of all trials
Slölinger (2005)	24 younger subjects et 24 older subjects	48	Online grocery	To examine the influence of a map on navigation and acquisition of spatial knowledge in a virtual ecological environment	The use of a map improved the understanding of the spatial configural knowledge, but slowed down the navigating subjects. The older participants needed more time to solve the tasks, et showed more difficulties to create configural knowledge
Parush and Berman (2004)	Healthy subjects	109	A T-shaped environment divided into 4 rooms	To evaluate the influence of a route list and a map on acquisition of route and survey spatial knowledge	The initial navigation with a map was harder than with a route list, but this difference became insignificant at the end of the learning phase. A similar pattern was found for the impact of landmarks. Performance degradation upon removal of the navigation aids was less for those that navigated with a map as compared to a route list. Performance degradation upon removal of the navigation aid was less for those that navigated with landmarks as compared to no landmarks
Burigat and Chittaro (2007)	Healthy subjects	48	An air base surrounded by urban areas and an empty sphere	To compare 3 navigation aids (2D and 3D directional arrows pointing towards objects that users had to reach and a 2D radar metaphor) on pointing out the location of objects or places	The 3 navigation aids were helpful for navigation. The 3D directional arrows outperformed the others, except for experienced users. There was a difference between experienced and unexperienced users when using the 2D aids
Livingstone (2007)	11 subjects with traumatic brain injury and 12 control subjects	23	A Morris virtual water maze	To investigate the pattern of preserved or impaired cognitive mechanisms of wayfinding among survivors of traumatic brain injury	The navigation of traumatic brain injury participants was not impaired when the proximal cues were present (egocentric mode) but was impaired when proximal cues were absent (allocentric mode). The addition of distal landmarks did not allow the elaboration of a cognitive map
Van der Brink (2013)	23 30-month-old children and 22 35-month-old children	45	4 ED environments: a beach, an open square, a snow and a park landscape	To investigate orientation abilities on the basis of visual spatial cues in 2-3-year-old children	Neither age group benefited from landmarks present in the environment, suggesting that successful task performance relied on the use of optic flow cues, rather than object-to-object relations
Andersen (2012)	Healthy subjects	7	An eight-arm radial maze	To determine by analysing the oculomotor movements if there is a sex difference in wayfinding with variation of the landmarks' number	Women rely more to landmarks (2 or 6) to navigate than men. The landmarks fixations were associated with an increase in task completion time. The more increased the number of landmarks, the more increased the landmarks fixation time
Boggus (2010)	Healthy subjects	17	A virtual maze	To compare the use of distance field illumination and 4 other navigation aids: directional arrows, a line extending in the direction of a goal, a path from the user to the goal and a map showing the locations of the user and goals	The distance field illumination is an effective cue for aiding in visual search and spatial navigation
Harris (2012)	27 younger subjects and 29 older subjects	56	A dark grey floor with white dots and mountain scenery with landmarks	To explore age differences in path integration (distance and direction estimation and triangle completion) both with and without landmark information	Without landmark information, older participants exhibited deficits in path integration in terms of distance reproduction, rotation reproduction, and triangle completion. With landmark information, an age difference in triangle completion was also found

performance was less marked when navigation aids were removed among participants who had navigated with a map and those who had navigated in an environment with landmarks.

Other authors chose to add visual cues that were unlike cues found in a real environment. For instance, Burigat and Chittaro [76] compared the effect of two navigation aids for location pointing among healthy subjects: 2D and 3D arrows indicating the name, the direction, and the distance of the target, and a 2D radar effect using colored points. They showed that in a large virtual geographical environment the 3 aids were useful for navigation by participants whether or not they had experience of navigation in virtual environments. The 3D aid was more effective than the other two types for non-experienced participants, and there were significant differences in performance between experienced and non-experienced performers with the 2D aids. Boggus and Crawfils [77] demonstrated that progressively lighting up the path to follow to the target was a possible cue technique for navigation in virtual environment.

Finally, different authors have studied the impact of adding or altering landmarks in the virtual environment to be explored. Livingstone et al. [38] for instance had traumatic brain injury subjects perform a wayfinding task in a virtual environment rather like the Morris water maze. They showed that adding landmarks close to the target favoured spatial navigation among these patients (egocentric mode), making their performance comparable to that of the control subjects. In contrast, adding distant visual landmarks did not enable this population of brain-injured patients to elaborate a cognitive map. In addition to this, Andersen et al. [78] evidenced a longer duration of navigation in correlation with the number of instances of eye fixation on landmarks, and found that fixating increased with the number of landmarks in the virtual environment.

Like the Livingstone et al. study [38], other studies have assessed the impact of visual cues on spatial navigation among subjects with difficulties in topographical orientation:

Harris et al. [25] showed an effect of age on performance in the integration of a trajectory, based on optic flow. In the condition with no landmarks elderly subjects had more difficulty in tasks involving estimations of direction or distance, and in the triangle completion task. It can be noted here that the pattern of responses differed between older and younger subjects depending on the distance, the range of the rotation required and the type of task assigned (lesser variability in individual responses, poorer performances for large triangles, over-estimation of rotations for small triangles, under-estimation of large triangles). The only difference linked to landmarks was the greater inter-individual differences among elderly subjects for rotations, only in the condition with landmarks.

Broadbent et al. [79] studied the ability of young adults with a Williams syndrome to learn and reproduce an itinerary performed in a virtual maze, with and without landmarks. These subjects relied more on the landmarks to learn and reproduce a trajectory and had greater difficulty in returning to an egocentric strategy in the absence of landmarks than normally-developing children aged 5, 7 and 9.

Van der Brink et al. [80] for their part used 4 environments representing a beach, an open yard, a snowy landscape and a park, and showed that children of two and a half and three drew no benefit from the presence of landmarks in the environment in a task consisting in maintaining the orientation of the scene.

These different studies reflect the diversity of the impact of visual stimuli on virtual spatial navigation, with notable differences according to the populations studied, the cues used and the way in which they were administered.

3.2.2. Auditory cues in spatial navigation (Table 4)

The impact of auditory cues on spatial navigation was first of all studied in real environments or in augmented reality, and in

different populations, for instance maritime navigation among partially blind subjects, or explorations among patients with topographical orientation disorders, resulting for example from brain injury. In this respect, Fickas et al. [81] assessed performances in a route-following task in 4 conditions: aerial map, map orientated according to the viewpoint of the user, auditory instructions and text instructions. The brain-injured patients presenting severe cognitive disorders derived the most assistance from auditory instructions, which is in line with the results of the study by Sohlberg et al. [82] performed in a real urban environment on patients with severe brain trauma.

The studies performed in virtual situations have had different objectives, such as testing the validity of a virtual environmental setup [83,84], reproducing a cognitive task in virtual environment [85], or assessing the impact of auditory stimuli on virtual spatial navigation among healthy subjects compared to patients presenting topographical disorientation.

Concerning the impact of auditory stimuli on virtual spatial navigation in healthy participants, several studies are available.

First, Ardito et al. [86] assessed the impact of auditory stimuli on navigation in a virtual environment reproducing a painting exhibition. Three auditory environments were tested:

- a piece of music semantically associated with each item in the exhibition (functional role);
- a musical background delivered throughout the navigation (aesthetic role);
- no auditory stimulus.

The participants were instructed to remember certain elements in the exhibition on which they were to click in the course of navigation. There was no effect of the music on the number of errors in the task, nor on the speed of execution. One hypothesis made by these authors was that the semantic link between the music and the items in the exhibition was too weak. They therefore reiterated the study forming two groups of participants: one was informed explicitly of the semantic link between the music and the environment, and the other was not. The performances this time were better among participants informed of the link between the auditory stimuli and the environment.

Smyth et al. [87], using a driving simulator, assessed the impact of visual directional cues (yellow arrows), auditory cues (verbal instructions) or the two combined on a navigation task. Among 16 military participants they evidenced an increase in navigation speed with the directional cues. When they added to the workload in this navigation (dual task) fewer elements in the virtual environment (here the number of vehicles passed) were remembered. Likewise, Viaud-Delmon et al. [88] studied the manner in which auditory stimuli could affect memorisation of a virtual spatial environment, here the Morris water maze. The main result of this study was that the participants managed to memorise the spatial localisation of a target without visual information (using only auditory clues). By altering the topographic characteristics of the auditory cues used, these authors showed that removal of a proximal auditory cue or a change in the perimeter of the explored zone did not significantly prolong the duration of the task, in contrast with the rotation of auditory cues or the switching of two cues.

There are also a few studies on the impact of auditory stimuli on virtual spatial navigation among patients presenting topographical orientation disorders.

Sanchez et al. [89] showed that an auditory virtual environment enabled 7 visually impaired children aged 10–12 to find their orientations, move around and acquire mental spatial representations and information for the majority (74%). Alfonso et al. [90] showed that the distance to the auditory cues had an effect on the

Table 4

Auditory stimuli and virtual spatial navigation: articles selected with the keywords “cue”, “help”, “aid” and “stimulus”.

Authors (year)	Population	N	VE setting	Main aim	Main result
Yi (2015)	Mild Alzheimer	28	Vehicle simulator	To investigate the effectiveness of the GPS (visual or audio informations) in assisting drivers with mild Alzheimer in finding their destination safely	The driving performance score was highest in the audio-only setting, moderate in the normal setting and lowest in the visual-only setting. Drivers using the audio-only setting and normal setting were more likely to successfully find their destination than participants using the visual-only setting
Smyth (2007)	Healthy subjects	16	Vehicle simulator	To evaluate the impact of visual (yellow arrows), audio (instructions) or both directional cues on a navigation task combined to a cognitive task	The participants drove significantly faster with the road-turn cues than with just the map. They recalled fewer vehicle sightings with the cognitive tests than without them. They reported higher perceived workload with the cognitive tests than without them
Sorkin (2005 and 2006)	Subjects with schizophrenia	39 patients /21 control subjects	A virtual maze, inspired by the Wisconsin Card Sorting Test	To diagnose the schizophrenia patients with the rules deduction virtual task	A classification procedure based on the subjects' performance profile (with 4 performance measures: the distractor effect, the errors made while the subject was learning the rule, the number of consecutive errors and the response time) correctly predicted 85% of the schizophrenic patients (and all of the comparison subjects)
Ardito (2007)	Healthy subjects	40 (First part) then 10	the Einstein Tower	To evaluate if a musical background provides a support to user navigation and achievement of the search task in the Einstein Tower	First part: no functional role of the musical background on navigation performance was showed (but the semantic link between music and the search task was not explicitly told). If the participants were explicitly told about the relationship between music and virtual scene, the music had a functional role on the navigation speed
Viaud-Delmon (2014)	Healthy subjects	11	An auditory equivalent of the Morris water maze	To study how a spatial scene can be memorized on the basis of auditory and idiothetic cues only	Participants succeeded in memorizing the spatial localization of a target without visual informations (using auditory cues only). The absence of the closest landmark did not seem to impact the performance. The rotation of the 3 landmarks and the switch (inversion of two landmarks) lengthened the search time. The modification of the perimeter of the exploration area did not impair the search strategy of the participants.
Sanchez (2012)	Blind children 10-12-year-old	7	Audio-based Environment Simulator (AbES)	To evaluate the impact of the use of an audio and haptic-based videogame on the development of orientation, mobility, orientation and spatial knowledge skills in school-age blind learners	Participants mainly succeeded the proposed activities (minimum: 74%)
Degara (2014)	Healthy subjects	8	A virtual environment where subjects must guide an avatar to a target point using only auditory cues in a computer	To compare two spatial virtual sonification navigation system: the Neate-Yang method (with distance-to-target mapping, obstacle detection and directional mapping) and the Villa's method (with target object sonification, obstacle collisions, angular distance and panning)	Participants were able to find the target 62% of the times using Neate-Yang's sonification method. When using Villa's method, subjects were not able to get to the target
Maidenbaum (2013)	Blind adults	23	A virtual corridor with an angle and with a virtual Eye-Cane	To investigate whether blind and blindfolded users can navigate down a virtual twisting corridor using only the Virtual-EyeCane's single point distance parameter	All participants both sighted and blind, were able to navigate all routes with a virtual Eye-Cane successfully following minimal training
Afonso (2010)	18 blindfolded sighted, 18 late blind and 18 healthy participants	54	A physical and virtual space with 6 virtual sounds	To investigate the role of auditory information on spatial knowledge acquisition by blind participants	The time necessary to create a spatial mental knowledge increases with the distance of the auditory cues. The blindfolded sighted participants were selectively impaired in their ability to generate precise spatial representations from locomotor experience

construction of mental representations of the space in which the cues were located, and that blind people more easily formed spatial representations in the setting of movement through a virtual auditory environment than people normally sighted. Maidenbaum et al. [91] for their part showed that virtual auditory setups, such as a virtual white cane, favoured navigation among visually impaired subjects.

Yi et al. [92], among patients with early Alzheimer's disease, showed that compared to visual GPS, auditory instructions improved spatial navigation performances and generally enabled subjects to reach their destination.

3.2.3. Impact of the characteristics of the virtual environmental cues used

In the literature there are arguments in favour of an influence of presentation and content of the cues used on the navigation performances of participants.

For instance, Riley et al. [93] showed that automatic instructions were more helpful to patients with a consolidation deficit (linked to severe mnemonic or dysexecutive disturbances). Thus administration of the implicit type and procedural processing of the sensory cues could be very useful in this population.

The moment at which the stimulus occurs, and whether it is transient or lasting also seem to be important. The fleeting administration of a stimulus could no doubt increase the degree of attention in the subject at a key moment in the navigation, although no study was found assessing this aspect.

The existence of a semantic correspondence between the stimulus administered and the task appears to increase the impact of the stimulus used, in particular when the task performed calls on high-level perceptual abilities [86,94].

The nature of the cue or aid (visual, olfactory, auditory, tactile, etc.) could also be of importance [92].

The gradual lighting-up or the illumination of the pathway according to the distance remaining to the target could also be useful [77].

Concerning landmarks used as cues, Stankiewicz and Kalia [95] showed that structural landmarks were better encoded than objects, and that the informativeness of a landmark determined its memorisation. Caduff and Timpf [96] defined different types of landmark salience: perceptual salience refers to the ability of an object to generate exogenous attention by its particular characteristics (shape, colour, size etc.); cognitive salience involves the endogenous orientation of attention as a result of knowledge possessed or informative cues; contextual salience refers to the influence of the environment and the task to be performed on the ability to focus attention on a particular landmark. Janzen and van Turenout [97] showed that objects placed at decisional points, as well as those that the subject would expect to encounter in a passive spatial navigation task, were recalled better than those placed randomly. Han et al. [98] for their part, using 3 virtual navigation experiments, demonstrated that when the localisation of objects was useful to the navigation, because of attentional focalisation, the remembrance of these objects that had become landmarks and the acquisition of allocentric spatial representations were improved.

Different stimuli appear either as facilitators or as hindrances in navigation tasks. But their real impact can vary with a number of parameters, including the amount of information provided, the moment when it is given, and the population concerned.

4. Conclusion

Virtual reality is a valuable, fast-expanding tool. In the area of spatial navigation it enables assessment of patients in dynamic

situations that are close to reality, which is an advantage over traditional assessment approaches of the pencil-and-paper type. It also provides better understanding of the mechanisms at play in navigation. Finally, in addition to the evaluation of deficits, it also affords scope for assessing solutions aiming to improve performances in navigation activities, and thus foster greater participation in daily life for affected subjects.

The use of environmental cues as navigation aids could have several applications in the future with the foreseeable progress in technology:

- assistance in rehabilitation and retraining of patients with spatial navigation difficulties;
- improvement of autonomy in the home for these patients.

Better knowledge of the impact of the characteristics of the aids or cues used and the cognitive processes involved seems essential for their appropriate use. As shown by this systematic review, although some research has got underway along these lines, there is still much to be done to understand how to render interventions with neurological patients efficacious.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Hartley T, Maguire E, Spiers H, et Burgess N. The well-worn route and the path less travelled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron* 2003;37:877–88.
- [2] Aguirre G, et D'Esposito M. Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain* 1999;122:1613–28.
- [3] Barrash J. A historical review of topographical disorientation and its neuroanatomical correlates. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998;20:807–27.
- [4] Rizzo AA, Buckwalter JG. Virtual reality and cognitive assessment and rehabilitation: the state of the art. *Stud Health Technol Inform* 1997;44:123–46.
- [5] Vandenberg SG, Kuse AR. Mental rotations, a group test; 1978.
- [6] Hegarty M, Montello DR, Richardson AE, Ishikawa T, Lovelace K. Spatial abilities at different scales: individual differences in aptitude-test performance and spatial-layout learning. *Intelligence* 2006;34:151–76.
- [7] Cushman LA, Stein K, Duffy CJ. Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology* 2008;71:888–95.
- [8] Rizzo A, Schultheis M, Kerns K, Mateer C. Analysis of assets for virtual reality applications in neuropsychology. *Neuropsychol Rehabil* 2004;14:207–39.
- [9] Lithfous S, Dufour A, Despres O. Spatial navigation in 798 normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: 799 insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev* 2012;800:201–13.
- [10] Head D, Isom M. Age effects on wayfinding and route learning skills. *Behav Brain Res* 2010;209:49–58.
- [11] Yamamoto N, DeGirolamo GJ. Differential effects of aging on spatial learning through exploratory navigation and map reading. *Front Aging Neurosci* 2012;14:14.
- [12] Moffat SD, Kennedy KM, Rodrigue KM, Raz N. Extrahippocampal contributions to age differences in human spatial navigation. *Cereb Cortex* 2007;17:1274–82.
- [13] Carelli L, Rusconi ML, Scarabelli C, Stampatori C, Mattioli F, Riva G. The transfer from survey (map-like) to route representations into virtual reality mazes: effect of age and cerebral lesion. *J Neuroeng Rehabil* 2011;8:6.
- [14] Morganti F, Riva G. Virtual reality as allocentric/egocentric technology for the assessment of cognitive decline in the elderly. *Stud Health Technol Inform* 2014;196:278–84.
- [15] Harris MA, Wiener JM, Wolbers T. Aging specifically impairs switching to an allocentric navigational strategy. *Front Aging Neurosci* 2012;4:29.
- [16] Konishi K, Etchamendy N, Roy S, Marighetto A, Rajah N, Bohbot VD. Decreased functional magnetic resonance imaging activity in the hippocampus in favor of the caudate nucleus in older adults tested in a virtual navigation task: navigational strategies in healthy aging. *Hippocampus* 2013;23:1005–14.
- [17] Zakzanis KK, Quintin G, Graham SJ, et al. Age and dementia related differences in spatial navigation within an immersive virtual environment. *Med Sci Monit* 2009;15:CR140–5.
- [18] Harris MA, Wolbers T. How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. *Neurobiol Aging* 2014;35:1095–102.
- [19] Rodgers MK, Sindone JA, Moffat SD. Effects of age on navigation strategy. *Neurobiol Aging* 2012;33. 202.e15–202.e22.
- [20] Liu I, Levy RM, Barton JJS, et al. Age and gender differences in various topographical orientation strategies. *Brain Res* 2011;1410:112–9.

- [21] Bohbot VD, McKenzie S, Konishi K, Fouquet C, Kurdi V, Schachar R, et al. Virtual navigation strategies from childhood to senescence: evidence for changes across the life span. *Front Aging Neurosci* 2012;4:28.
- [22] Wiener JM, Kmecova H, de Condappa O. Route repetition and route retracing: effects of cognitive aging. *Front Aging Neurosci* 2012;4:7.
- [23] Moffat SD, Elkins W, Resnick SM. Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiol Aging* 2006;27:965–72.
- [24] Taillade M, Sauzéon H, Dejos M, Arvind Pala P, Larrue F, Wallet G, et al. Executive and memory correlates of age-related differences in wayfinding performances using a virtual reality application. *Aging Neuropsychol Cogn* 2013;20:298–319.
- [25] Harris MA, Wolbers T. Ageing effects on path integration and landmark navigation. *Hippocampus* 2012;22:1770–80.
- [26] Adamo DE, Briceño EM, Sindone JA, Alexander NB, Moffat SD. Age differences in virtual environment and real world path integration. *Front Aging Neurosci* 2012;4:28.
- [27] Mahmood O, Adamo D, Briceño E, Moffat SD. Age differences in visual path integration. *Behav Brain Res* 2009;205:88–95.
- [28] Lövdén M, Schellenbach M, Grossman-Hutter B, Krüger A, Lindenberger U. Environmental topography and postural control demands shape aging-associated decrements in spatial navigation performance. *Psychol Aging* 2005;20:683–94.
- [29] Nedelska Z, Andel R, Laczó J, Vlcek K, Horinek D, Lisy J, et al. Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *Proc Natl Acad Sci* 2012;109:2590–4.
- [30] Weniger G, Ruhlleder M, Lange C, Wolf S, Irle E. Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2011;49:518–27.
- [31] Bellassen V, Igloi K, Cruz de Souza L, et al. Temporal order memory assessed during spatiotemporal navigation as a behavioral cognitive marker for differential Alzheimer's disease diagnosis. *J Neurosci* 2012;32:1942–52.
- [32] Pengas G, Patterson K, Arnold RJ, Bird CM, Burgess N, Nestor PJ. Lost and found: bespoke memory testing for Alzheimer's disease and semantic dementia. *J Alzheimer Dis* 2010;21:1347.
- [33] Caffò AO, De Caro MF, Picucci L, Notarnicola A, Settanni A, Livrea P, et al. Reorientation deficits are associated with amnesic mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2012;27:321–30.
- [34] Tarnanias I, Laskaris N, Tsolaki M, Muri R, Nef T, Mosimann UP. On the comparison of a novel serious game and electroencephalography biomarkers for early dementia screening. *GeNeDis* 2015;821:63–77.
- [35] Kessels R, Van Doormaal A, Janzen G. Landmark recognition in Alzheimer's dementia: spared implicit memory for objects relevant for navigation. *PLoS One* 2011;6:e18611.
- [36] Burgess N, Trinkler I, King J, et al. Impaired allocentric spatial memory underlying topographical disorientation. *Rev Neurosci* 2006;17:239–51.
- [37] Drzezga A, Grimmer T, Peller M, Wermke M, Siebner H, Rauschecker JP, et al. Impaired cross-modal inhibition in Alzheimer disease. *PLoS Med* 2005;e288.
- [38] Livingstone SA, Skelton RW. Virtual environment navigation tasks and the assessment of cognitive deficits in individuals with brain injury. *Behav Brain Res* 2007;185:21–31.
- [39] Skelton RW, Ross SP, Nerad L, Livingstone SA. Human spatial navigation deficits after traumatic brain injury shown in the arena maze, a virtual Morris water maze. *Brain Inj* 2006;20:189–203.
- [40] Morris RGM, Garrud P, Rawlins JNP, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297:681–3.
- [41] Astur RS, Taylor LB, Mamelak AN, Philpott L, Sutherland RJ. Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res* 2002;132:77–84.
- [42] Goodrich-Hunsaker NJ, Livingstone SA, Skelton RW, Hopkins RO. Spatial deficits in a virtual water maze in amnesic participants with hippocampal damage. *Hippocampus* 2010;20:481–91.
- [43] Weniger G, Ruhlleder M, Wolf S, Lange C, Irle E. Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia* 2009;47:59–69.
- [44] Van der Ham IJ, van Zandvoort MJ, Meilinger T, Bosch SE, Kant N, Postma A. Spatial and temporal aspects of navigation in two neurological patients. *NeuroReport* 2010;21:685–9.
- [45] Slobounov SM, Zhang K, Pennell D, Ray W, Johnson B, Sebastianelli W. Functional abnormalities in normally appearing athletes following mild traumatic brain injury: a functional MRI study. *Exp Brain Res* 2010;202:341–54.
- [46] Buxbaum LJ, Palermo MA, Mastrogianni D, Read MS, Rosenberg-Pitonyak E, Rizzo AA, et al. Assessment of spatial attention and neglect with a virtual wheelchair navigation task. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008;30:650–60.
- [47] Buxbaum LJ, Dawson AM, Linsley D. Reliability and validity of the Virtual Reality Lateralized Attention Test in assessing hemispatial neglect in right-hemisphere stroke. *Neuropsychology* 2012;26:430.
- [48] Claessen MH, van der Ham IJ, Jagersma E, Visser-Meily JM. Navigation strategy training using virtual reality in six chronic stroke patients: a novel and explorative approach to the rehabilitation of navigation impairment. *Neuropsychol Rehabil* 2015;4:1–25.
- [49] Caglio M, Latini-Corazzini L, D'Agata F, Cauda F, Sacco K, Monteverdi S, et al. Virtual navigation for memory rehabilitation in a traumatic brain injured patient. *Neurocase* 2012;18:123–31.
- [50] Weniger G, Irle E. Allocentric memory impaired and egocentric memory intact as assessed by virtual reality in recent-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;101:201–9.
- [51] Wilkins LK, Girard TA, Konishi K, King M, Herdman KA, King J, et al. Selective deficit in spatial memory strategies contrast to intact response strategies in patients with schizophrenia spectrum disorders tested in a virtual navigation task. *Hippocampus* 2013;23:1015–24.
- [52] Spieker EA, Astur RS, West JT, Griego JA, Rowland LM. Spatial memory deficits in a virtual reality eight-arm radial maze in schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;135:84–9.
- [53] Ledoux A-A, Phillips JL, Labelle A, Smith A, Bohbot VD, Boyer P. Decreased fMRI activity in the hippocampus of patients with schizophrenia compared to healthy control participants, tested on a wayfinding task in a virtual town. *Psychiatry research. Neuroimaging* 2013;211:47–56.
- [54] Siemerkus J, Irle E, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Weniger G. Egocentric spatial learning in schizophrenia investigated with functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage Clin* 2012;1:153–63.
- [55] Ekstrom AD, Arnold AEGF, Iaria G. A critical review of the allocentric spatial representation and its neural underpinnings: toward a network-based perspective. *Front Hum Neurosci* 2014;8:803.
- [56] Wolbers T, Wiener JM. Challenges for identifying the neural mechanisms that support spatial navigation: the impact of spatial scale. *Front Hum Neurosci* 2014;8:571.
- [57] Doeller CF, King JA, Burgess N. Parallel striatal and hippocampal systems for landmarks and boundaries in spatial memory. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:5915–20.
- [58] Gomez A, Cerles M, Rousset S, Rémy C, Baciou M. Differential hippocampal and retrosplenial involvement in egocentric-updating, rotation, and allocentric processing during online spatial encoding: an fMRI study. *Front Hum Neurosci* 2014;8:150.
- [59] Chastil E. Neural evidence supports a novel framework for spatial navigation. *Psychon Bull Rev* 2013;20:208–27.
- [60] Hartley T, Lever C, Burgess N, O'Keefe J. Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369. 2012.0510.
- [61] Grant SC, Magee LE. Contributions of proprioception to navigation in virtual environments. *J Hum Factors Ergon Soc* 1998;40:489–97.
- [62] Rose FD, Brooks BM, Attree EA. An exploratory investigation into the usability and usefulness of training people with learning disabilities in a virtual environment. *Disabil Rehabil* 2002;24:627–33.
- [63] Williams B, Narasimham G, McNamara TP, Carr TH, Rieser JJ, Bodenheimer B. Updating orientation in large virtual environments using scaled translational gain. In: *Proceedings of the 3rd symposium on applied perception in graphics and visualization*; 2006;21–8.
- [64] Wallet G, Sauzéon H, Pala PA, Larrue F, Zheng X, N'Kaoua B. Virtual/real transfer of spatial knowledge: benefit from visual fidelity provided in a virtual environment and impact of active navigation. *Cyberpsychol Behav Soc Netw* 2011;14:417–23.
- [65] Ruddle RA, Volkova E, Mohler B, Bühlhoff HH. The effect of landmark and body-based sensory information on route knowledge. *Memory Cogn* 2011;39:686–99.
- [66] Larrue F, Sauzéon H, Wallet G, Foloppe D, Cazalets JR, Gross C, et al. Influence of body-centered information on the transfer of spatial learning from a virtual to a real environment. *J Cogn Psychol* 2014;26:906–18.
- [67] Sangani S, Fung J, Kizony R, Koenig ST, Weiss PL. Navigating and shopping in a complex virtual urban mall to evaluate cognitive functions. *Virtual Rehabil* 2013;9:14.
- [68] Chastil ER, Warren WH. Active and passive contributions to spatial learning. *Psychon Bull Rev* 2012;19:1–23.
- [69] Lloyd J, Persaud NV, Powell TE. Equivalence of real-world and virtual-reality route learning: a pilot study. *Cyberpsychol Behav* 2009;12:423–7.
- [70] Sorita E, N'Kaoua B, Larrue F, Criqueillon J, Simion A, Sauzéon H, et al. Do patients with traumatic brain injury learn a route in the same way in real and virtual environments? *Disabil Rehabil* 2013;35:1371–9.
- [71] Mellet E, Laou L, Petit L, Zago L, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Impact of the virtual reality on the neural representation of an environment. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1065–75.
- [72] Fuchs P. Les interfaces de la réalité virtuelle. Éditeur AJIIMD; 1996. 2-9509954-0-3.
- [73] Darken RP, Sibert JL. Navigating large virtual spaces. *Int J Hum Comput Interact* 1996;8:49–71.
- [74] Sjölander M, Höök K, Nilsson L-G, Andersson G. Age differences and the acquisition of spatial knowledge in a three-dimensional environment: evaluating the use of an overview map as a navigation aid. *Int J Hum Comput Stud* 2005;63:537–64.
- [75] Parush A, Berman D. Navigation and orientation in 3D user interfaces: the impact of navigation aids and landmarks. *Int J Hum Comput Stud* 2004;61:375–95.
- [76] Burigat S, Chittaro L. Navigation in 3D virtual environments: effects of user experience and location-pointing navigation aids. *Int J Hum Comput Stud* 2007;65:945–58.
- [77] Boggus M, Crawfils R. Distance field illumination: a rendering method to aid in navigation of virtual environments. *ISVC* 2010;6454:501–10.
- [78] Andersen N, Dahmani L, Konishi K, Bohbot V. Eye tracking, strategies, and sex differences in virtual navigation. *Neurobiol Learn Memory* 2012;97:81–9.
- [79] Broadbent HJ, Farran EK, Tolmie A. Sequential egocentric navigation and reliance on landmarks in Williams syndrome and typical development. *Front Psychol* 2015;25:216.
- [80] Van der Brink D, Janzen G. Visual spatial cue use for guiding orientation in two-to-three-year-old children. *Front Psychol* 2015;4:904.

- [81] Fickas S, Sohlberg M, Hung P-F. Route-following assistance for travelers with cognitive impairments: a comparison of four prompt modes. *Int J Hum Comput Stud* 2008;66:876–88.
- [82] Sohlberg MM, Fickas S, Hung PF, Fortier A. A comparison of four prompt modes for route finding for community travellers with severe cognitive impairments. *Brain Inj* 2007;21:531–8.
- [83] Walker BN, Lindsay J. Using virtual environments to prototype auditory navigation displays. *Assist Technol* 2005;17:72–81.
- [84] Degara N, Kupppanda T, Neate T, Yang J, Torres AV. Reproducible sonification for virtual navigation. In: *IEEE VR Workshop: sonic interaction in virtual environments*. 07006288. 2014;p. 35–40.
- [85] Sorkin A, Weinshall D, Modai I, Peled A. Improving the accuracy of the diagnosis of schizophrenia by means of virtual reality. *Am J Psychiatry* 2006;163:512–20.
- [86] Ardito C, Costabile M-F, Angeli A, Pittarello F. Navigation help in 3D worlds: some empirical evidences on use of sound. *Multimedia Tools Appl* 2007;33:201–16.
- [87] Smyth CC. Sensitivity of Subjective Questionnaires to cognitive loading while driving with navigation aids: a pilot study. *Aviat Space Environ Med* 2007;78 [No. 5 Section II May 2007].
- [88] Viaud-Delmon I, Warusfel O. From ear to body: the auditory-motor loop in spatial cognition. *Front Neurosci* 2014;8:283.
- [89] Sanchez J, Saenz M, Pascual-Leone A, Merabet L. Enhancing navigation skills through audio gaming. *Ext Abstr Hum Factors Computing Syst* 2010; 3991–4000.
- [90] Afonso A, Blum A, Katz BFG, Tarroux P. Structural properties of spatial representations in blind people: Scanning images constructed from haptic exploration or from locomotion in a 3-D audio virtual environment. *Memory Cogn* 2010;38:591–604.
- [91] Maidenbaum S, Levy-Tzedek S, Chebat D-R, Amedi A. Increasing accessibility to the blind of virtual environments, using a virtual mobility aid based on the “eyecane”: feasibility study. *Plos One* 2013;8:0072555.
- [92] Yi J, Lee HC, Parsons R, Falkmer T. The effect of the global positioning system on the driving performance of people with mild Alzheimer’s disease. *Gerontology* 2015;61:79–88.
- [93] Riley GA, Venn PA. Comparison of automatic and intentional instructions when using the method of vanishing cues in acquired brain injury. *Neuropsychol Rehabil* 2015;25:53–81.
- [94] Lavie N, Hirst A, de Fockert JW, Viding E. Load theory of selective attention and cognitive control. *J Exp Psychol Gen* 2004;133:339–54.
- [95] Stankiewicz BJ, Kalia AA. Acquisition of structural versus object landmark knowledge. *J Expl Psychol Hum Percept Perform* 2007;33:378–90.
- [96] Caduff D, Timpf S. On the assessment of landmark salience for human navigation. *Cogn Process* 2008;9:249–67.
- [97] Janzen G, Van Turenout M. Selective neural representation of objects relevant for navigation. *Nat Neurosci* 2004;7:673–7.
- [98] Han X, Byrne P, Kahana M, Becker S. When do objects become landmarks? A VR study of the effect of task relevance on spatial memory. *PLoS One* 2012;7:e35940.

ETUDE 2 : IMPACT DE STIMULI AUDITIFS SUR LA REALISATION D'UNE TÂCHE DE NAVIGATION SPATIALE VIRTUELLE DANS LE SUPERMARCHÉ VAP-S PAR DES SUJETS CEREBRO-LESES

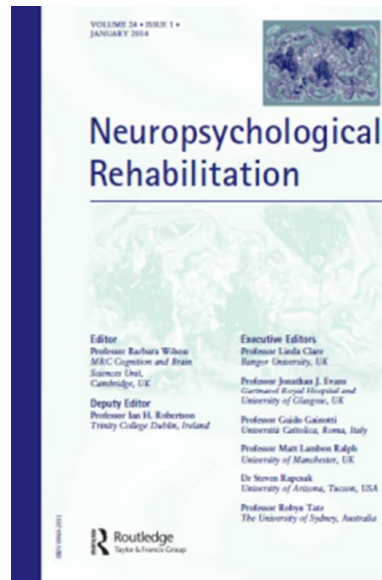
La désorientation topographique est un trouble fréquemment rencontré chez les patients cérébro-lésés. La réalité virtuelle est un outil d'intérêt pour l'évaluation de la navigation et de la mémoire spatiale, en particulier dans cette population. Elle permet également l'intégration de stimuli ajoutés au logiciel, pouvant notamment servir d'aides à la navigation. Le supermarché VAP-S a été créé par Evelyne Klinger en 2002 ; puis des stimuli auditifs contextuels, de type « effet sonar » (un « bip » dont l'intensité et la fréquence augmente lorsque le sujet navigant est à proximité d'un objet de sa liste de courses) et « énoncé du nom du produit » (l'énoncé du nom d'un produit de la liste lorsque le sujet se trouve à proximité), et non-contextuels, de type « sons aléatoires périodiques », ont été ajoutés au logiciel ; le traitement de ces stimuli met notamment en jeu des processus attentionnels et exécutifs.

Nous avons souhaité explorer de quelle façon ces stimuli auditifs influençaient la navigation et la mémoire spatiale de sujets cérébro-lésés naviguant dans le supermarché VAP-S. Notre hypothèse de recherche principale était que les stimuli auditifs contextuels de type « effet sonar » et « énoncé du nom du produit » facilitait la navigation spatiale et la mémoire spatiale des participants cérébro-lésés et contrôles.

Pour cela, nous avons inclus 22 patients cérébro-lésés et 17 sujets contrôles dans cette étude. Les patients cérébro-lésés avaient présenté une première lésion cérébrale hémisphérique droite ou gauche (Accident Vasculaire Cérébral ou tumeur de bas grade). Après une période de familiarisation avec le logiciel, les participants ont réalisé l'évaluation à l'intérieur du VAP-S dans les conditions « sans stimuli auditifs », puis « effet sonar » et « sons aléatoires périodiques » dont l'ordre de passation était randomisé, et enfin avec l'« énoncé du nom du produit ». Le critère de jugement principal était un score composite de performance comprenant le temps de navigation et le nombre d'objets collectés dans le supermarché. Les critères de jugement secondaires étaient : le rappel libre et le remplacement sur un plan des objets collectés lors de la tâche, et l'auto-évaluation de l'influence des stimuli auditifs sur la performance par les participants. Une évaluation cognitive des fonctions mnésiques, attentionnelles et exécutives était également réalisée.

Notre étude a mis en évidence que la performance des patients était améliorée, et de façon plus importante que celle des sujets contrôles, en présence des stimuli auditifs contextuels (avec l'« effet sonar » : $H(1)=5.93$, $p \leq 0.05$; avec « l'énoncé du nom du produit » : $H(1)=6.94$, $p \leq 0.05$). Les patients avec un syndrome dysexécutif majeur ou avec une hémionégligence visuelle gauche sévère bénéficiaient le plus des aides contextuelles.

Ces résultats offrent une perspective intéressante pour la prise en charge rééducative des patients présentant une désorientation topographique, notamment pour ceux présentant les troubles cognitifs les plus sévères.



The effect of contextual and non-contextual auditory stimuli on virtual spatial navigation in patients with focal hemispheric lesions

Journal:	<i>Neuropsychological Rehabilitation</i>
Manuscript ID:	NRH-OA 46.15.R1
Manuscript Type:	Original Articles
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Cogné, Mélanie; Centre Hospitalo-Universitaire, ; Université de Bordeaux, Knebel, Jean-François; CHUV, Neuropsychology and Neurorehabilitation Service Klinger, Evelyne; Digital Interactions Health and Disability Lab, ESIEA, Binschaedler, Claire; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Neuropsychology and Neurorehabilitation Service Rapin, Pierre-André; Institution de Lavigny, Joseph, Pierre-Alain; Rehabilitation Medicine Unit and EA4136, University of Bordeaux Clarke, Stephanie; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Neuropsychology and Neurorehabilitation Service
Keywords:	spatial navigation, virtual reality, adult brain injury, neglect, executive functions, audition

SCHOLARONE™
Manuscripts

For Peer Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The effect of contextual auditory stimuli on virtual spatial navigation in patients with focal hemispheric lesions

Mélanie Cogné¹, Jean-François Knebel², Evelyne Klinger^{3,5}, Claire Bindschaedler², Pierre-André Rapin⁴, Pierre-Alain Joseph^{1,5}, and Stephanie Clarke²

¹ *Rehabilitation Medicine Unit and EA4136, University of Bordeaux, Bordeaux, France, +33556795546. Melanie.cogne@chu-bordeaux.fr; pierre-alain.joseph@chu-bordeaux.fr.*

² *Neuropsychology and Neurorehabilitation Service, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Switzerland, +41 21 314 1310. Stephanie.Clarke@chuv.ch; Jean-Francois.Knebel@chuv.ch; Claire.Bindschaedler@chuv.ch.*

³ *Digital Interactions Health and Disability Lab, ESIEA, Laval, France, +33 246 59 46 00. evelyne.klinger@esiea.fr.*

⁴ *Institution de Lavigny, Lavigny, Switzerland, +41 21 821 46 48. pierre-andre.rapin@ilavigny.ch.*

⁵ French Institute for Research on Handicap, France

26 pages

3 Tables

3 Figures (all black and white)

Correspondence should be addressed to:

Mélanie Cogné
Service de Médecine Physique et de
Réadaptation
CHU de Bordeaux
33076 Bordeaux
France
E-mail: melanie.cogne@chu-bordeaux.fr.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review Only

Abstract

Topographical disorientation is a frequent deficit among patients suffering from brain injury. Spatial navigation can be well explored in this population using virtual reality environments, even in the presence of motor or sensory disorders. Furthermore, the positive or negative impact of specific stimuli can be appreciated. We investigated how auditory stimuli influence the performance of brain-injured patients in a navigational task, using the Virtual Action Planning Supermarket (VAP-S) with the addition of contextual (“sonar effect” and “name of product”) and non-contextual (“periodic randomized noises”) auditory stimuli. The study included 22 patients with a first unilateral hemispheric brain lesion and 17 healthy age-matched control subjects. After a software-familiarization, all subjects were tested without auditory stimuli, with a sonar effect or periodic random sounds in a random order, and with the stimuli “name of product”. Contextual auditory stimuli improved patient performance more than they did that of the control group. Contextual stimuli benefited most patients with severe executive dysfunction or with severe unilateral neglect.

These results indicate that contextual auditory stimuli are useful in the assessment of navigational abilities in brain-damaged patients and that they should be used in rehabilitation paradigms.

Key words: spatial navigation; virtual reality; adult brain injury; neglect; executive functions

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1. Introduction

Spatial navigation is of every day importance for finding our way in complex environments, planning routes to travel from ‘A’ to ‘B’, and to return to a known location. Navigation can rely on externalized representations such as a map, or on internal representations derived from sensory experience. Spatial cues, computational mechanisms and spatial representations play an important role in spatial navigation, as well as executive processes such as “novelty detection, selection or maintenance of navigational goals, route planning, conflict resolution and resetting mechanisms” (Wolbers and Hegarty, 2010).

Many cases of patients who have lost the ability to find their way have been described. The rather heterogeneous symptomatology has been grouped under the term of “topographical disorientation” (Aguirre and D’Esposito, 1999). Chrastil (2013) proposed neural correlates to each cognitive process involved in spatial navigation, and so showed the extent of cognitive processes and brain areas involved, in particular hippocampic and para-hippocampic gyri, caudal nucleus and retrosplenial cortex.

Many neuropsychological tests have been used in the assessment of navigational abilities, most of them relying on paper-and-pencil tasks. Some authors (Hegarty, Montello, Richardson, Ishikawa and Lovelace, 2006) showed, however, that the correlation between small-scale and large-scale spatial abilities was only partial and that it lacked ecological validity. Environmental spatial tasks, such as wayfinding, have greater relevance, but remain difficult to implement, especially in patients with sensorimotor deficits. To overcome these difficulties, a virtual reality approach has been developed (Klinger, Chemin, Lebreton and Marié, 2004; 2006). Virtual reality is a “domain that uses computer science and behavioural (sensorimotor) interfaces” to simulate immersion and interactions existing in a real

environment (Arnaldi, Fuchs and Tisseau, 2003). It offers many advantages for the assessment of the cognitive functions in brain-damaged patients (Rizzo, Schultheis, Kerns and Mateer, 2004). According to Fuchs (2006), Virtual Reality allows the simulation of some aspects of the real world, but can also be used to increase perceived reality. This is the case of Virtual Augmented Reality, in which additional information ("Additional Software Stimuli", Cherni, 2012) increases the information present in the virtual environment. Typically two types of additional software stimuli are used: i) contextual stimuli, which are semantically or topographically related to the task; and ii) non-contextual stimuli, without any direct link to the task. The stimuli may be of different modalities, visual, auditory, tactile or olfactory and can be administered separately or in combination. So, Cherni, Joseph and Klinger (2012) implemented visual and auditory software stimuli to the Virtual Action Planning-Supermarket.

In virtual environments, contextual stimuli are used in real time, at a specific point of time in respect to the task. They can be delivered upstream, in order to guide the subject and avoid potential errors ("errorless" technique), or in a subsequent way, as positive or negative feedback ("errorfull" technique). Their transient occurrence decreases the cognitive load of the dual task treatment and prevents the habituation to the sound. Contextual stimuli are helpful for navigation as they focus attention on landmarks and increase the salience of the landmark. Caduff and Timpf (2008) defined three different kinds of landmark salience: perceptual, cognitive and contextual. Perceptual salience draws exogenous attention through its own features; cognitive salience focuses endogenous attention because of the subject's own knowledge; contextual salience refers to the influence of the environment and the task on the degree of focalization.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Several studies have investigated the impact of contextual stimuli on navigation in an augmented reality environment (auditory cues in the NAVIG project for the visually impaired, Kammoun, 2012; visual cues in the Augmented Maritime Geographical Information System, Hugues, 2011). Others (Ardito, Costabile, Angeli and Pittarello, 2007 ; Burigat and Chittaro ,2007) studied the influence of contextual auditory or visual stimuli on healthy subjects navigating in a virtual environment. They showed that contextual stimuli helped subjects to succeed in a navigational task if the link between cues and environment was explicit. If the relationship was not explicit, the presence of cues tended to impair the performance, due to the high attentional demands of the dual task of navigation and cues. Livingstone and Skelton (2007) showed that proximal visual cues were also helpful to brain-damaged patients navigating in a virtual simulation of a Morris Water Maze.

Non-contextual stimuli are likely to have a distracting role in the navigation task for patients with focused-attention impairment. Some authors (Adams, Finn, Moes, Flannery and Rizzo, 2009) used non-contextual stimuli as distractors in a virtual classroom with children who presented attention-deficit hyperactivity disorder. Similarly, non-contextual stimuli have the potential to disturb the navigation performance in patients with inhibition deficit.

But, contrary to visual stimuli, few studies have considered the impact of auditory stimuli on performance in a cognitive task. The aim of the present study was to investigate whether contextual and non-contextual auditory stimuli influence the performance of brain-injured patients during a navigation task in a virtual environment, the supermarket VAP-S. We hypothesized that item finding in VAP-S be improved by contextual but not by non-contextual auditory stimuli. To this end, patients and healthy control subjects were tested in four conditions. As baseline served a condition without additional auditory stimuli. One condition

involved non-contextual auditory stimuli which consisted of period random sounds. Two other conditions involved contextual auditory stimuli which were either spatial, consisting of bips whose pitch increased when the subject was near a target, or semantic, consisting of the name of target in the vicinity of which the subject was.

2. Methods

2.1. Subjects

Twenty-two patients with a first focal hemispheric lesion, eight on the left and 14 on the right side, completed the study. At the time of testing they were in or outpatients at the Neuropsychology and Neurorehabilitation Service at the Vaudois University Hospital Centre or in or outpatients at the Institution of Lavigny and fulfilled the following inclusion criteria: presence of a unilateral focal hemispheric lesion documented by MRI and/or CT; no previous history of neurological and psychiatric illness; and preserved visuo-motor coordination. The latter was assessed as ability to follow a circle with the computer mouse and click on its left button five times with the preferred hand. In addition, 17 healthy control subjects with no history of brain damage were recruited. Patients and control subjects spoke French, were able to read and understand few word instructions, and did not present any of the following exclusion criteria: loss of visual acuity which prevents the use of a computer; average or severe deafness (40dB of hearing loss in one ear measured by pure tone audiometry); major behavioural problems or comprehension deficits; dementia according to the criteria of the DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition) or legal incapacity; epileptic seizure during the six months preceding the testing except for the week after the brain damage onset; pregnancy or breast-feeding. Informed consent was obtained from all patients and normal subjects prior to testing, and the study was approved by the Ethics Committee of the canton of Vaud under the protocol 232/08 "Evaluations

neuropsychologiques et imagerie cérébrale du Service de Neuropsychologie et Neuroréhabilitation”.

The age of patients (26 - 88 years; mean=52.05; SD=15.96) and of the control subjects (23 - 76 years; mean=44.53; SD=18.14) did not differ significantly ($t(10)=0.19$, $p > 0.05$). Nine of the patients and 6 of the control subjects were female; both groups were comparable in terms of male vs female ratio ($X^2(1) = 0.13$, $p = 0.72$). Patients evaluated their computer skills between 0 and 4.8/5 (0 = low; mean=2.41; SD=1.76) and the control subjects 2.5 and 5/5 (mean=3.78; SD=0.87). The average delay between the stroke or tumour resection and assessment was 819 days [31-4914]. Two patients suffered brain tumours, 20 had a stroke (of which 16 ischemic and 4 haemorrhagic).

All patients had a neuropsychological evaluation (table 1). Sixty-eight percent presented executive dysfunction (as assessed using three subtests of the Frontal Assessment Battery, FAB); 22% impairment of cognitive flexibility; and 36% impairment of visual divided-attention. Neglect assessment revealed anomalies on a cancellation test in 36% and self-assessment on the Catherine Bergego Scale was $\geq 1/30$ in 71% and $\geq 5/30$ in 50%. Visuo-constructive apraxia was present in 36% (as assessed by the copy of Rey Complex Figure). The mean of the loss between the copy and the immediate recall scores of the Rey Complex Figure was 13,58 (SD=4,21) and failed in 18%. Dichotic listening showed failures in 50%, 1 patient failed the sound localization test within the left hemispace and 5 patients had alloacousia from left to right.

At the time of VAP-S testing the following neuropsychological evaluations were performed in all patients. For executive functions, the Frontal Assessment Battery (Dubois, Slachevsky,

Litvan and Pillon, 2000) was used, and we selected for the analyses 3 subtests of this battery: the motor series, the conflicting instructions and the Go-No Go (i. e. score/9). Furthermore was used the Trail Making test (Reitan, 1958). Subtests of the Test of Attentional Performance, version 2.3 (Zimmermann and Fimm, 2012) were used to estimate divided attention and phasic alertness (sustained-attention). Neglect symptoms were assessed with the Catherine Bergego Scale (Bergego *et al.*, 1995), both in self evaluation and in evaluation by others. In addition we used the Bells Test (Gauthier *et al.*, 1989). Visuo-constructive abilities and memory were assessed with the copy and immediate recall of the Rey Complex Figure (Osterrieth, 1944). Auditory spatial abilities were assessed with tests of sound localization (Clarke *et al.*, 2000) and of dichotic listening (Clarke, Bellmann, Meuli, Assal and Steck, 2000; Duffour-Nikolov *et al.* 2013).

2.2. Experimental procedures

Task

The Virtual Action Planning-Supermarket (VAP-S) was conceived and designed by Marié and Klinger (2003). Klinger *et al.* (2004, 2006), Josman, Schenirderman, Klinger and Shevil (2009), Josman *et al.* (2014) and Werner, Rabinowitz, Klinger, Korczy and Josman (2009) showed the interest of this software for assessing executive functions in patients with Parkinson's disease, stroke and Mild Cognitive Impairment. The VAP-S simulates a medium-size 3D supermarket where we can find most of the objects present in a real supermarket. It was created using the virtools platform (www.3dvia.com). Contextual ("sonar effect" and "name of product") and non-contextual ("periodic randomized noises") auditory stimuli have since been added to the software (Cherni, 2012; Klinger, Cherni and Joseph, 2014).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The test task was to purchase seven items which were displayed on the right hand side of the screen throughout the assessment, to go to the supermarket checkout, to pay for the items found and then to leave the store. When the subject purchased an item, it disappeared from the side of the screen and appeared in the cart. The instructions were given orally and in writing before the beginning of the training and evaluation sessions. The training session familiarized the subjects with the software and the tools using a similar but not identical task, without any limitation of time, so that the observed results were not related to a lack of dexterity or a comprehension deficit.

In a quiet and dark room, the user was seated at a table with a computer mouse and keyboard, three meters from of a screen displaying the virtual environment VAP-S. The auditory stimuli were issued from a headphone.

Measures

The software VAP-S allowed us to collect recorded data: the number of products purchased n , which is an accuracy criterion; the total time in seconds t , which is a rapidity criterion; the time of navigation t' , which corresponds to the total time minus the time needed for the payment. A composite performance score P quantified the subject's performance, made up of the weighted ratio between time of navigation and number of products purchased.

$$P = \left(\frac{t'}{n} \right) / \left(\frac{n}{7} \right)$$

The time to obtain one product was calculated by dividing the time of navigation by the number of products which were purchased. Since the main purpose of this task was to collect the most of the objects, the rapidity was weighted by the number of products purchased. Thus, the time per product was divided by the ratio of number of products purchased (i. e. $n/7$).

Patients and healthy control subjects were tested in four conditions. As baseline served a condition without additional auditory stimuli (A-). One condition involved non-contextual auditory stimuli which consisted of periodic random sounds (AR). Two other conditions involved contextual auditory stimuli. In one condition they gave spatial cues; the stimuli were bips whose pitch increased when the subject was approaching a target (AS). In the other contextual condition they gave additional semantic information, consisting of the name of target in the vicinity of which the subject was (AN).

The four conditions were administered on four consecutive days, one test per day, starting at the same hour. Two sequences were used. Sequence 1 comprised i) A-; ii) AS; iii) AR; and iv) AN. Sequence 2 comprised i) A-; ii) AR; iii) AS; and iv) AN. For each condition, the performance (score P) was compared between sequence 1 and 2; no significant differences were observed for any of the conditions (A- : $H(1)=0.01$, $p=1.00$; AS : $H(1)=0.15$, $p=0.70$; AR : $H(1)=0.23$, $p=0.63$; and AN : $H(1)=0.75$, $p=0.39$). In the following tests measures obtained with Order 1 and Order 2 were treated together.

In addition, on each condition, every subject of this study evaluated the impact of the various auditory stimuli on his/her performance. First, they showed by means of a vertically visual analogue scale (0-10) how much the auditory stimuli influenced their performance in the VAP-S. Then, they indicated if this impact was positive or negative. Both measures were used as primary endpoint.

Statistical analysis

To be able to use a repeated measure analysis of variance (ANOVA) the sphericity assumption needs to be validated (i. e. the variances of the differences of the independent variables need to be equal). To test this assumption we have used the Mauchly's Test of Sphericity which indicated that in our data set the assumption of sphericity had been violated, $\chi^2(2) = 26.08, p = .0001$. That is why we used a non-parametric approach in this paper.

Within-group analysis was performed with Wilcoxon Signed-Rank tests. We used Kruskal-Wallis tests to perform between-group analyses. Correlations between performances and the neuropsychological tests were performed with Spearman's correlations. The threshold for statistical significance was set at 0.05.

Results

Effect of contextual and non-contextual stimuli

In patients, contextual cues in AS and AN tended to increase the number of purchased products, decrease the time needed for the purchase and to improve the performance score (Table 2). Despite this improvement, the contextual cues did not bring these measures into the range of normal subjects. In normal subjects the number of products was already near ceiling level in the A- condition, but the time for purchase and the performance score were improved in AS and AN.

The effect of contextual and non-contextual stimuli was compared between patients and control subjects. Both patients and controls increased their performance score with contextual but not with non-contextual cues (Figure 1). The increase was significantly larger in patients than in normal subjects, both for the AS ($H(1) = 5.93, p \leq 0.05$) as well as the AN conditions ($H(1) = 6.94, p \leq 0.05$). There was no statistically significant difference between patients and control subjects for changes in performance in the AR condition ($H(1) = 1.77, p = 0.18$).

We did not observe any significant differences between the left and the right brain-damaged patients concerning their performance in the VAP-S (AS: $H(1) = 0,38$, $p = 0,54$; AR: $H(1) = 0,005$, $p = 0,95$; AN: $H(1) = 0,23$, $p = 0,63$).

We have divided patients in 2 subgroups according to presence or absence of dysexecutive disorders, as evaluated by 3 sub-tests of the FAB. A significant difference was found between patients with a full score (i. e. 9) and those with a score below it in the A- ($p = 0.01$), AS ($p = 0.04$) and AR ($p = 0.04$) conditions; in all three conditions patients without executive deficits performed better. A significant difference was also found between the 2 sub-groups for the gain in AS ($p = 0.01$) and AN ($p = 0.043$); in both conditions patients with executive dysfunction benefitted more from auditory stimuli.

Patients with right hemispheric damage were divided into subgroups according to the self assessment of neglect (Bergego et al 1995); patients with Bergego score > 5 and without signs of neglect did not differ in their performance in any of the four conditions (A-: $p = 0.19$; AS: $p = 0.45$; AR: $p = 1.00$; and AN: $p = 0.73$). However, patients with neglect benefitted more from periodic random sounds than did patients without (AR: $p = 0.036$).

Then, we made single-case analysis comparing scores of individual patients with those of control subjects (SingleBayes; Crawford and Garthwaite 2007). Results of these analyses are presented in Table S1 and in Figure 2.

Self-assessment of the impact of auditory stimuli on subject's performance (Figure 3)

There was a statistically significant difference between patients (mean=3.35; $SE \pm 0.61$) and control subjects (mean=0.62; $SE \pm 0.17$) for the self-assessment of the impact of periodic

random sounds on their performance ($H(1)=5.11, p\leq 0.05$). Although there was no difference in performance between the condition without auditory stimuli and the one with periodic random sounds, the patients felt disadvantaged by the periodic random sounds.

Correlation between the effects of cues and cognitive performance

Patients gains in performance score were compared with results in cognitive evaluations (Table 3). Patients with executive dysfunction benefited from both types of contextual cues as well as from non-contextual cues; the worse the score on the 3 subtests of the FAB, the higher was the gain in performance score.

Patients with neglect symptoms and right hemisphere damage, both in auto- and hetero-evaluation, benefited from the AS, but not the AN or AR cues; in the former the worse the neglect symptoms, the higher was the gain in performance score.

Patients with visuo-spatial and visuo-constructive disorders benefited from contextual but not from non-contextual cues. The worse the performance on visuo-spatial span, the higher was the gain in performance score in AN. The greater the loss of elements between the copy and the immediate recall of Rey's complex figure, the higher was the gain in performance score in AS.

We have tested whether impairments in auditory spatial functions, which are particularly sensitive to right hemispheric damage, may compromise the effects of contextual or non-contextual cues. There was no correlation between the gain in performance score in any of the conditions and scores in sound localization or the presence of alloacousias.

We made multiple regression analysis among the significantly correlated data. We found a significant association between the gain with a sonar effect and the three sub-tests of the FAB

($p=0,018$). The other data previously correlated with the gain with a sonar effect (loss at the complex figure of Rey, duration of the Bells test, self and behavioural assessment of neglect) and with the name of product (the 3 sub-tests of the FAB and the visuo-spatial span) did not show a significant effect among regression analysis.

Discussion

The present study demonstrates the positive effect of contextual cues for spatial navigation in a virtual environment and suggests that the implementation of contextual cues in real-world environment, such as supermarkets, would benefit brain-damaged patients who have executive and/or visuo-spatial impairments.

Methodologic aspects

Regarding the tool VAP-S, Josman *et al.* (2014) showed its ecological validity by patients with stroke. In our study, 59% of patients and 82% of control subjects found the seven objects in the first condition without auditory stimuli, which supports the feasibility of the task. The navigation task was repeated during the training session and the four assessments; but the training session was necessary to ensure that the observed results were not related to a lack of dexterity or a comprehension deficit; the four assessments were made with four different lists of objects, and the change of the aisles' location would not have been ecological.

Concerning the studied population, there was a difference between the two groups for their self-assessment of the computer skills, but this difference was limited by the training session. Furthermore, there was a variety of lesion sites and etiologies of the brain damages, but this was necessary to obtain a panel of cognitive impairments, and it reflected the population of a rehabilitation medicine unit.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The composite score of the subject’s performance, made up of the weighted ratio between time of navigation and number of products purchased, was created to avoid the bias to have similar performances when finding quickly one object and getting out and stay around long enough to find all the items.

To evaluate the executive functions, we selected for the analyses 3 subtests of the Frontal Assessment Battery: the motor series, the conflicting instructions and the Go-No Go, because of the behavioural nature of the search of a frontal behaviour and the involvement of language in the subtests similarities and lexical fluency.

Patients gain by contextual cues

The performance of all control subjects was improved under the conditions with contextual auditory stimuli. Only one patient’s performance was not improved under the condition with “sonar effect”. This patient was the oldest of his group. Combourieu, Perrochon, Perrot and Kemoun (2012) reported that flexibility and dual-task skills decreased with age, which was consistent with our results.

The performance gain with contextual stimuli was higher in the patient population than in the control subject population. A ceiling effect for the control group could be an explanation but some patients performed similarly to control subjects. Another explanation could be the impact of patients’ training in using cues, acquired during their hospitalization in the neurorehabilitation department.

Contextual cues are beneficial for specific deficits

Dysexecutive syndrome is frequent in patients with brain damage (60%, Godefroy *et al*, 2010). Furthermore, Wolbers and Hegarty (2010) emphasized the executive processes involved in navigational activity. The Virtual Action Planning-Supermarket involves

executive functions as well (Klinger *et al.*, 2006; Josman *et al.*, 2014). In this study, motor programming, sensitivity to interference, inhibitory control and cognitive flexibility were respectively evaluated by the motor series, the conflicting instructions, the Go-No Go and the trail making test part B.

We found that the severity of the dysexecutive syndrome was associated with a greater performance gain under the conditions with contextual auditory stimuli. Auditory and visual cues are already used in neurorehabilitation therapies for patients with dysexecutive syndrome, such as the Problem Solving Training (Von Cramon, Matthes-Von Cramon and Mai, 1991), and periodic alerting cues included in the Hotel Task (Manly, Evans, Woldt and Robertson, 2002). This result gives important insights for the rehabilitation of brain-damaged patients with topographical disorientation and dysexecutive disorders.

The increase of average reaction time of divided-attention was associated with a worst performance under the conditions with contextual auditory stimuli ($r_s = -0,57$, $p = 0,04$ with a sonar effect ; $r_s = 0,62$, $p = 0.02$ with the name of product). When contextual auditory stimuli were administered, subjects had a dual task to do. Subjects with divided-attention disorders could not do the dual task, so the contextual stimuli were not helpful.

Auditory spatial dysfunction, localization deficit or auditory neglect, does not preclude the use of auditory contextual cues

“Unilateral neglect is the failure to report, respond or orient to novel or meaningful stimuli presented in a specific location, when this failure cannot be attributed to either sensory or motor defects” (Heilman, Watson and Valenstein ,1993). Many theories have been suggested to explain this symptom, in particular attentional defect, lateralized or not (Heilman *et al.*,

1993; Kinsbourne, 1970; Posner and Cohen, 1984 ; Robertson, 2001). Robertson (1995; 2001) showed that phasically increasing patients' alertness decreased the spatial bias in perceptual awareness recorded in patients with neglect. In this study, we found that the level of visual neglect assessed by the Catherine Bergego Scale and the Bells test was associated with greater performance gain in the condition with sonar effect. This result, obtained with non-lateralized auditory stimuli, is consistent with Robertson's theory.

In this study, patients with localization deficit or auditory neglect still benefited from auditory contextual cues. This unexpected result supports the use of auditory cues in this population.

It would be interesting to look at the impact of lateralized auditory stimuli on the performance of patients with unilateral neglect, notably auditory neglect, and at the impact of lateralized or non-lateralized auditory stimuli on their neglect field exploration.

Further studies

It would be interesting to set up larger scale studies with the VAP-S and to randomize all conditions used, although the randomization of the conditions AS and AR gave us evidence against learning. The comparison of effects in real-world situations will also be necessary.

In this study, periodic random sounds did not affect subject performances. This result could be explained by Lavie's load theory of attention (Lavie, Hirst, de Fockert and Viding, 2004). This theory suggests that in tasks with high perceptual load, the capacity of perceptual processing is limited and does not treat task-irrelevant information like the non-contextual stimuli that we used in this study. On the contrary, task-relevant distractors impact subject performances, whatever the perceptual level of the task. It would be interesting to evaluate the effect of distractors linked semantically or topographically to the navigation task.

Based on the literature data, we assumed that process and substance-related characteristics of the auditory stimuli influenced the impact on subjects' performance. Riley and Venn (2014) showed that, when using vanishing cues, automatic instructions could be better for patients with consolidation impairments (memory and executive impairments). Therefore we could imagine that procedural use of contextual cues might have greater interest in patients with this kind of impairment. The transient occurrence of the sounds could increase its salience relative to background sounds, and decrease the needed level of sustained-attention to the task. The semantic link to the task could also increase the salience of a contextual or non-contextual stimulus (Lavie *et al.*, 2004).

Conclusion

In this randomized controlled study, we administered contextual and non-contextual auditory stimuli during a navigational task in a virtual supermarket to patients with unilateral acquired brain damage. We found that patient performance was improved more by contextual auditory stimuli than the control group. Contextual stimuli were most helpful for patients with severe dysexecutive disorders or with severe unilateral neglect. Patients' responses to auditory stimuli are heterogeneous, which is consistent with the complexity of processes involved in navigation. It would be interesting to focus later on transmodal impact of stimuli. These results suggest that additional stimuli may be helpful in the neurorehabilitation care of patients with brain-injury. Further studies could be used to assess the impact of non-contextual stimuli linked semantically to the task, or to study the impact of lateralized or non-lateralized auditory stimuli on the neglect field exploration. A greater knowledge of these processes may allow selecting patients for whom rehabilitation with auditory stimuli would be helpful.

References

Adams R., Finn P., Moes E., Flannery K., Rizzo AS. (2009). Distractibility in Attention/Deficit/ Hyperactivity Disorder (ADHD): the virtual reality classroom. *Child Neuropsychol.* Mar;15(2):120-35. doi: 10.1080/09297040802169077.

Aguirre GK. and D’Esposito M. (1999). Topographical disorientation : a synthesis and taxonomy. *Brain*, 122, 1613-1628.

Ardito, C, Costabile MF, Angeli A, Pittarello F. (2007). « Navigation Help in 3D Worlds: Some Empirical Evidences on Use of Sound ». *Multimedia Tools and Applications* 33 (2): 201 216. doi: 10.1007/s11042-006-0060-0.

Arnaldi, B, Fuchs, P, Tisseau, J. (2003). *Traité de la réalité virtuelle*, volume 1, chapitre 1. *Les Presses de l’École des Mines de Paris*.

Bergego, C, Azouvi P, Samuel C, Marchal F, Louis-Dreyfus A, Jokic C, Morin L, Renard C, Pradat-Diehl P, Deloche G. (1995). « Validation d’une échelle d’évaluation fonctionnelle de l’héminégligence dans la vie quotidienne: l’échelle CB ». In *Annales de réadaptation et de médecine physique*, 38:183 89. Elsevier. doi: 10.1016/0168-6054(96)89317-2.

Burigat S and Chittaro L. (2007). « Navigation in 3D Virtual Environments: Effects of User Experience and Location-Pointing Navigation Aids ». *International Journal of Human-Computer Studies* 65 (11): 945 958. doi: 10.1016/j.ijhcs.2007.07.003.

Caduff D. and Timpf S. (2008). On the assessment of landmark salience for human navigation. *Cogn Process*. Dec;9(4):249-67. doi 10.1007/s10339-007-0199-2.

Cherni H. (2012). *Impact des caractéristiques de l'information délivrée par un système virtuel dans une tâche de recherche de cibles. Perspectives en rééducation cognitive*. Thèse pour l'obtention du grade de docteur délivré par L'Ecole Nationale Supérieure d'Arts et Métiers, Spécialité « informatique – traitement du signal ».

Cherni H, Joseph PA, Klinger E. (2012). Study of the impact of added contextual stimuli on the performance in a complex virtual task among patients with brain injury and controls. In: Proceedings of the 9th Intl Conf. Disability, Virtual Reality & Assoc. Tech. Laval, France.

Chrastil E. (2013). « Neural evidence supports a novel framework for spatial navigation ». *Psychonomic Bulletin & Review*. doi: 10.3758/s13423-012-0351-6.

Clarke S, Bellmann A, Meuli R.A, Assal G, Steck A.J. (2000). Auditory agnosia and auditory spatial deficits following left hemispheric lesions: evidence for distinct processing pathways. *Neuropsychologia* 38 (2000) 797±807.

Combourieu L., Perrochon A., Perrot A., Kemoun G. (2012). Flexibilité et double tâche : le rôle du vieillissement et du fonctionnement exécutif. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, Volume 55, n° S1, pages e270-e271. doi: 10.1016/j.rehab.2012.07.682.

Crawford, J.R and Garthwaite, P.H. (2007). Comparison of a single case to a control or normative sample in neuropsychology: Development of a Bayesian approach. *Cognitive Neuropsychology*, 34, 343-372.

DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition (2003). ISBN 2-294-00663-1. Elsevier Masson, Paris.

Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. (2000). The FAB, a frontal assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55, pp. 1621–1626.

Duffour-Nikolov C, Tardif E, Maeder P, Thiran AB, Bloch J, Frischknecht R, Clarke S. (2013). Auditory spatial deficits following hemispheric lesions: dissociation of explicit and implicit processing. *Neuropsychol Rehabil.* 2012;22(5):674-96. Doi : 10.1080/09602011.2012.686818.

Fuchs P. (2006). *Le traité de la réalité virtuelle: Volume 2, interfaçage, immersion et interaction en environnement virtuel*. G. Moreau, S. Coquillart, & J. M. Burkhardt (Eds.). Presses des Mines.

Gauthier L, Dehaut F, Joanette Y. (1989). The Bells Test : A Quantitative and Qualitative Test for Visual Neglect. *International journal of Clinical Neuropsychology*. Volume XI, 2.

Godefroy O., Azouvi P., Robert P., Roussel M., LeGall D, Meulemans T. and Behalf of the Groupe de Réflexion sur l' Evaluation des Fonctions Executives Study Group. (2010).

Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol.*, 68: 855–864.
doi: 10.1002/ana.22117.

Heilman KM., Watson RT., Valenstein E. Neglect and related disorders. (1993). In: Heilman KM, Valenstein E, eds. *Clinical Neuropsychology*. New York, NY: Oxford University Press;1993 :279–336.

Hegarty M., Montello D. R., Richardson A. E., Ishikawa T., Lovelace K. (2006). Spatial abilities at different scales: Individual differences in aptitude-test performance and spatial-layout learning. *Intelligence*, 34 (2), pp. 151-176. doi: 10.1016/j.intell.2005.09.005.

Hugues O. (2011). *Réalité augmentée pour l'aide à la navigation. SIGMA : Système d'Information Géographique Maritime Augmenté*. Thèse présentée à l' Université Bordeaux 1, Ecole doctorale de Mathématiques et informatique.

Josman N., Schenirderman A., Klinger E., Shevil E. (2009). Using Virtual Reality to Evaluate Executive Functioning among Persons with Schizophrenia: A Validity Study. *Schizophrenia Research* 115 (2-3): 270 277. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.015.

Josman N., Kizony R., Hof E., Goldenberg K., Weiss PL., Klinger E. (2014). Using the virtual action planning-supermarket for evaluating executive functions in people with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 May-Jun;23(5):879-87. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.013.

Kammoun S., Parseihian G., Gutierrez O., Brilhault A., Serpa A., Raynal M, Oriola B. et al. (2012). Navigation and space perception assistance for the visually impaired: The NAVIG project. *IRBM* 33 182–189. doi: 10.1016/j.irbm.2012.01.009.

Kinsbourne M. (1970). A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *Transactions of the American Neurological Association* 95:143-147.

Klinger E., Chemin I., Lebreton S., Marié RM. (2004). A Virtual Supermarket to Assess Cognitive Planning. *Cyberpsychol Behav*, 7(3):292-293.

Klinger E., Chemin I., Lebreton S., Marié RM. (2006). Virtual Action Planning in Parkinson's Disease: A Control Study. *Cyberpsychology & Behavior* 9 (3): 342-47. doi:10.1089/cpb.2006.9.342.

Klinger E, Cherni H, Joseph PA (2014). Impact of contextual additional stimuli on the performance in a virtual activity of daily living (vADL) among patients with brain injury and controls. *Int J Disabil Hum Dev*, 13(3):377-382.

Lavie N., Hirst A., de Fockert JW., Viding E. (2004). Load theory of selective attention and cognitive control. *J Exp Psychol Gen.* Sep;133(3):339-54. doi: 10.1037/0096-3445.133.3.339.

Livingstone S A. and Skelton R W. (2007). Virtual environment navigation tasks and the assessment of cognitive deficits in individuals with brain injury. *Behavioural Brain Research* 185 21–31. doi: 10.1016/j.bbr.2007.07.015.

Manly T., Hawkins K., Evans J., Woldt K., Robertson IH. (2002). Rehabilitation of executive function: facilitation of effective goal management on complex tasks using periodic auditory alerts. *Neuropsychologia*; 40 : 271-81. doi: 10.1016/S0028-3932(01)00094-X.

Marié, R.M., Klinger, E., Chemin, I., Josset, M. (2003). Cognitive Planning assessed by Virtual Reality. In: VRIC 2003 Proceedings, Laval Virtual conference, Laval, 119-125.

Osterrieth PA. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, vol. 30, p. 286-356.

Posner M and Cohen Y. (1984). Components of visual orienting. *Attention and performance X: Control of language processes*, 32, 531-556.

Reitan R M. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage, *Perceptual and Motor Skills*, vol. 8, n° 3, 1958-12, p. 271-276.

Riley GA., Venn P.A. (2014). Comparison of automatic and intentional instructions when using the method of vanishing cues in acquired brain injury. *Neuropsychol Rehabil.* Jul 28:1-29. doi:10.1080/09602011.2014.941294.

Rizzo A., Schultheis M., Kerns K., Mateer C. (2004). Analysis of Assets for Virtual Reality Applications in Neuropsychology. *Neuropsychological Rehabilitation* 14 (1-2): 207-239. doi:10.1080/09602010343000183.

Robertson I., Tegner R., Tham K., Lo A., Nimmo-Smith I. (1995). Sustained attention training for unilateral neglect: theoretical and rehabilitation implications. *J Clin Exp Neuropsychol*. May;17(3):416-30. doi:10.1080/01688639508405133.

Robertson I. (2001). Do We Need the “Lateral” in Unilateral Neglect? Spatially Nonselective Attention Deficits in Unilateral Neglect and Their Implications for Rehabilitation. *NeuroImage* 14 (1): S85 S90. doi: 10.1006/nimg.2001.0838.

Von Cramon DY., Matthes-Von Cramon G., Mai N. (1991). Problem-solving deficits in brain-injured patients: a therapeutic approach. *Neuropsychol Rehabil* ; 1 : 45-64.

Werner P., Rabinowitz S., Klinger E., Korczyn A., Josman N. (2009). Use of the Virtual Action Planning Supermarket for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 27 (4): 301 309. doi: 10.1159/000204915.

Wolbers T. and Hegarty M. (2010). What Determines Our Navigational Abilities? *Trends in Cognitive Sciences* 14 (3): 138 146. doi: 10.1016/j.tics.2010.01.001.

Zimmermann P. and Fimm B. (2012). Tests d’Evaluation de l’Attention version 2.3– adapté en français par Leclercq.

Patients	Side of the lesion	Verbal span	Visuo-spatial span	Rey complex figure (x/36)		Dichotic listening left ear performance (x/30)	Sound localization		Bergego scale (x/30)		Phasic alertness without warning (s)	Visual divided-attention (s)	FAB 3 subtests (x/9)
				copy	immediate recall		Accuracy within left hemispace(x/24)	Alloco usias	Autoevaluation n)	Heteroevaluation n			
1	left	5	5	35,5	14,5	26	24	0	0	-	310	809	8
2	left	6	6	33,5	23,5	26	24	0	0	-	320	933	8
3	left	4	5	NC	NC	18	24	0	0	-	NC	NC	3
4	left	5	5	29,5	21,5	27	23	1	2	-	418	838	9
5	left	6	7	35,5	22	19	24	0	0	-	302	992	9
6	left	NC	5	NC	NC	NC	24	0	1	-	221	743	9
7	left	3	5	33,5	22,5	0	24	0	2	-	451	963	9
8	left	4	4	NC	NC	0	24	0	17	-	309	NC	6
9	right	6	7	28,5	10,5	17	24	0	0	0	240	931	8
10	right	6	6	35,5	25,5	27	24	0	3	5	450	747	7
11	right	5	5	34,5	21	4	24	0	10	13	279	1177	4
12	right	6	6	33,5	21,5	27	24	0	1	1	256	898	7
13	right	6	4	23,5	12	21	23	1	0	0	327	1258	8
14	right	5	4	18	2,5	28	24	0	8	22	494	1504	4
15	right	6	4	33,5	15,5	8	23	1	9	14	307	1643	7
16	right	7	5	21,5	11,5	29	24	0	8	8	317	1041	8
17	right	5	4	35,5	15,5	8	22	2	2	4	492	NA	5
18	right	5	5	20,5	4	23	24	0	1	1	NC	NC	9
19	right	6	4	27,5	19,5	14	12	12	0	15	426	1370	8
20	right	4	5	30,5	20	11	24	0	1	1	330	1030	9
21	right	5	4	28,5	8,5	NA	NA	NA	3	18	498	NC	7
22	right	7	5	30,5	19,5	28	24	0	0	0	240	856	9

Table 1. Patient performance in selective tests of cognitive function. For bibliographic references see text. Performance outside the normal range is highlighted in italics. NA=not applicable : the patient did not do the evaluation. NC=not completed : the patient was unable to carry out the test.

For Peer Review Only

Patient	latéralization of the brain damage	Performance A-	Performance A S	Performance A R	Performance A N	Performance gain A S	Performance gain A R	Performance gain A N
1	left	0,00000	0,00000	0,00000	0,55613	0,00000	0,22465	0,00000
2	left	0,11510	0,05016	0,07580	0,24392	0,98962	0,00146	0,50290
3	left	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
4	left	0,14138	0,06717	0,00028	0,11275	0,99125	0,00257	0,73041
5	left	0,00016	0,00467	0,06029	0,63926	0,00000	0,00000	0,00000
6	left	0,00000	0,43666	0,00000	0,00039	0,00000	0,09218	0,00000
7	left	0,00000	0,00000	0,00000	0,00004	0,13605	0,00000	0,00136
8	left	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,02593	0,00000
9	right	0,00014	0,00042	0,00040	0,13748	0,01377	0,89421	0,00003
10	right	0,00000	0,22425	0,20212	0,08394	0,00000	0,00000	0,00000
11	right	0,00000	0,00000	0,00740	0,00026	0,00000	0,00000	0,00000
12	right	0,17767	0,00517	0,17442	0,94652	0,05341	0,89267	0,02288
13	right	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
14	right	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
15	right	0,00000	0,00000	0,00000	0,00002	0,00000	0,00000	0,00000
16	right	0,03942	0,19136	0,00102	0,87318	0,04634	0,04433	0,00284
17	right	0,00000	0,00000	0,00000	0,00002	0,00000	0,00001	0,00000
18	right	0,00000	0,00000	0,00000	0,00002	0,00416	0,00002	0,00365
19	right	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
20	right	0,00016	0,00001	0,00003	0,00003	0,76039	0,20309	0,08588
21	right	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000	0,00000
22	right	0,08560	0,71876	0,30844	0,77663	0,01152	0,00745	0,01924

Table S1: Single-case analysis comparing scores of individual patients with those of control subjects (SingleBayes; Crawford and Garthwaite 2007). In red are highlighted scores which were not significantly different from healthy subjects, in green scores which were significantly better.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Condition	Patients			Control subjects		
	t' (s)	n (/7)	P score (s)	t' (s)	n (/7)	P score (s)
A-	1113.68 ± 449.94	6,27 ± 1.03	242.34 ± 196.45	623.12 ± 173.14	6.82 ± 0.39	94.02 ± 27.09
AS	761.86 ± 439.42	6.86 ± 0.35	116.13 ± 81.60	395.24 ± 148.80	7.00 ± 0.00	56.17 ± 21.23
AR	1022.45 ± 495.82	6.32 ± 0.95	219.87 ± 184.81	601.41 ± 205.94	7.00 ± 0.00	85.64 ± 29.39
AN	724.45 ± 454.08	6.91 ± 0.29	110.35 ± 83.26	381.65 ± 198.91	7.00 ± 0.00	54.19 ± 28.27

Table 2. Time of navigation (t'; in seconds), number of products purchased (n, max = 7) and Performance score (in seconds) as mean ± SD of patient and control subject groups in conditions A-, AR, AS and AN.

Cognitive performance		Gain by A.random	Gain by A.sonar	Gain by A.name
Test	Characteristics of impaired performance			
3 sub-tests of the FAB	Low score	r_s=-0.52, p=0,01	r_s=-0.55, p=0,01	r_s=-0.52, p=0,01
Phasic alertness without warning	Long response times	r _s =0.06, p=0.82	r _s =0.14, p=0.58	r _s =0.04, p=0.86
Visual divided-attention	Long response times	r _s =0.18, p=0.54	r _s =0.35, p=0.22	r _s =0.33, p=0.25
Duration of the Bells test	Long response times	r _s =-0.23, p=0,44	r_s=-0.64, p=0.01	r _s =-0.20, p=0,18
Behavioural evaluation of neglect (Bergego)	High score	r _s =0.34, p=0,23	r_s=0.64, p=0.01	r _s =0.24, p=0,41
Self assessment of neglect (Bergego)	High score	r _s =0.46, p=0,10	r_s=0.61, p=0,02	r _s =0.33, p=0,25
Verbal span	Low span	r _s =-0.08, p=0.72	r _s =-0.35, p=0.12	r _s =-0.24, p=0.30

Visuo-spatial span	Low span	$r_s = -0.06$, $p = 0.80$	$r_s = -0.35$, $p = 0.11$	$r_s = -0.46$, $p = 0.0001$
Complex figure of Rey*	Great loss	$r_s = 0.05$, $p = 0.83$	$r_s = 0.48$, $p = 0.04$	$r_s = 0.22$, $p = 0.36$
Left ear performance in dichotic listening	Low numbers	$r_s = 0.04$, $p = 0.87$	$r_s = -0.27$, $p = 0.26$	$r_s = -0.35$, $p = 0.13$
Sound localization within the left hemispace (only for RHD)	Low score	$r_s = -0.02$, $p = 0.95$	$r_s = -0.10$, $p = 0.74$	$r_s = -0.52$, $p = 0.07$
Left to right alloacousias (only for RHD)	High numbers	$r_s = 0.02$, $p = 0.95$	$r_s = 0.10$, $p = 0.74$	$r_s = 0.52$, $p = 0.07$

Table 3. Correlation between gain in Performance score and evaluation of cognitive functions.

FAB (here only 3 elements are considered, see Methods). *The score used here for the complex figure of Rey is the loss of elements between the copy and the immediate recall. Auditory neglect is assessed here by dichotic listening (number of reported words which were presented to the contralateral ear). RHD = right hemispheric damage. Significant correlations are in bold. In all instances the gains tended to be greater when cognitive performance was more impaired (see positive correlations with tests for which impaired performance translates with high scores and negative correlations when impaired performance corresponds to low scores).

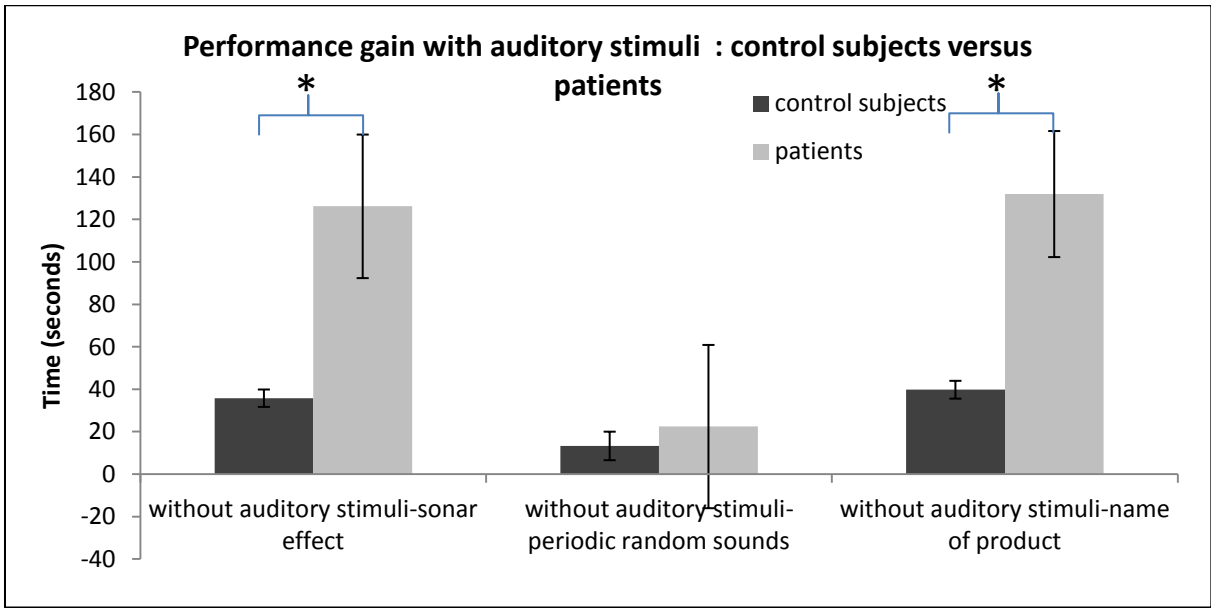


Figure 1. Performance gain with the auditory stimuli “sonar effect”, “periodic random sounds” and “name of product”: comparison between the patient and the control subject populations. The performance gain was obtained by subtracting the performance score (in seconds) of each subject under a condition with an auditory stimulus from the performance score (in seconds) under the condition without auditory stimuli.

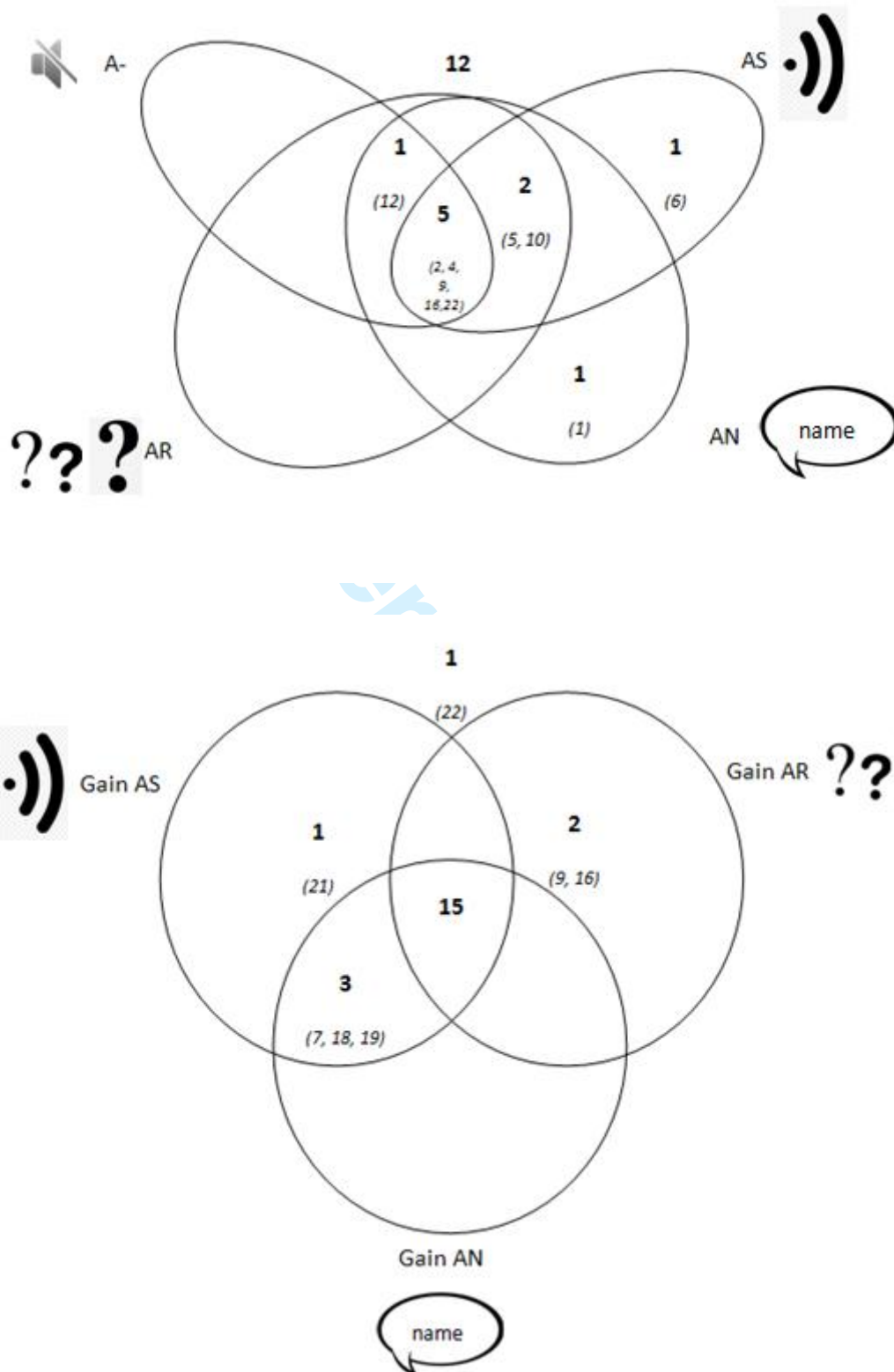


Figure 2. Patient performance in the four test conditions as compared to healthy subjects (single-case analysis made with Single Bayes). Top: scores in the A-, AS, AR and AN

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

conditions. Bottom: gains in the AS, AR and AN conditions as compared to A-. Numerals in bold denote the number of cases, numerals in italics plus brackets refer to individual cases (same designation as in Table 1); when outside the circle or ellipse the performance was significantly below the normal range.

For Peer Review Only

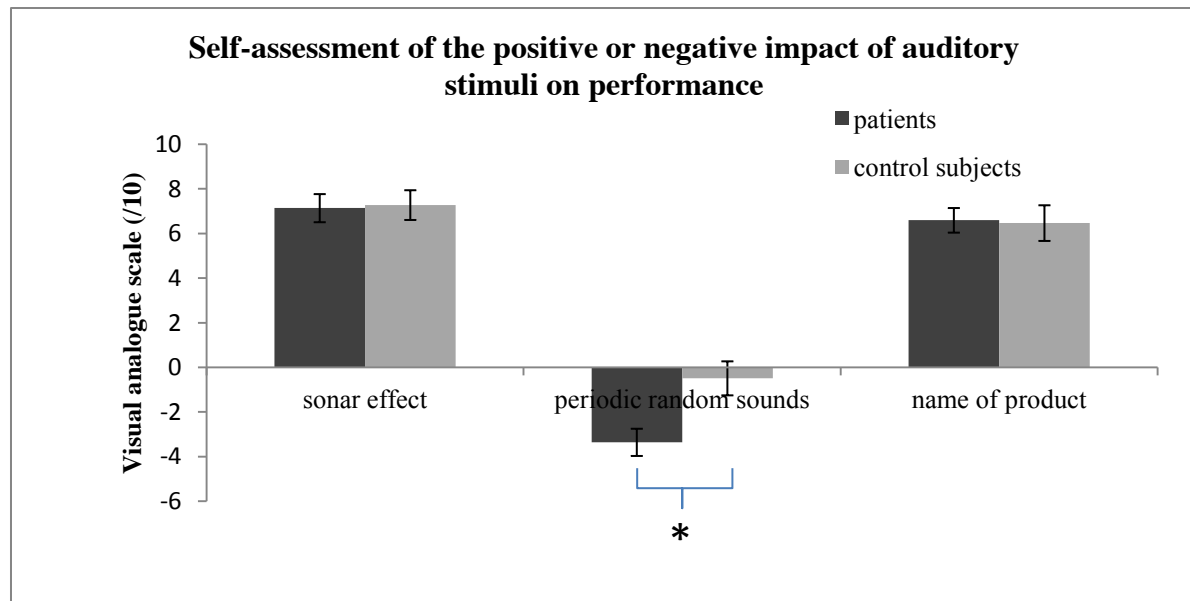


Figure 3. Self-assessment by patients and control subjects of the negative or positive impact of the auditory stimuli “sonar effect”, “periodic random sounds” and “name of product” on their performance.

ETUDE 3 : L'AIDE APPORTEE PAR DES INDICES VISUELS POUR LA NAVIGATION SPATIALE VIRTUELLE ET LA MEMOIRE SPATIALE DE PATIENTS MCI, PRESENTANT UNE MALADIE D'ALZHEIMER ET DE SUJETS CONTRÔLES

Résumé

Naviguer est une activité fréquente en vie quotidienne, par exemple pour se déplacer d'un point A à un point B, ou encore pour trouver son chemin dans un environnement non familier. De nombreux patients, et notamment ceux présentant une Maladie d'Alzheimer (MA) ou des troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment : MCI), présentent une désorientation topographique. Les troubles de cognition spatiale que présentent les patients MA sont retrouvés lors des évaluations de la cognition spatiale à petite et à grande échelle. Les hypothèses concernant l'étiologie de la désorientation topographique dans cette population sont un déficit de la mémoire épisodique, des troubles dysexécutifs, en particulier concernant la résolution de problèmes, ou encore un déficit perceptuel ou attentionnel. Les patients MCI, bien qu'ils demeurent autonomes pour les activités de vie quotidienne, présentent également des difficultés de cognition spatiale à petite et à grande échelle, et notamment des difficultés lors de tâches de navigation et lors de l'acquisition de représentations spatiales mentales égocentriques et allocentriques. La réalité virtuelle est un formidable outil permettant notamment l'évaluation de la navigation spatiale et la mémoire spatiale à grande échelle. Elle permet également l'adjonction de stimuli au logiciel. Peu d'études ont jusqu'à présent étudié l'impact de stimuli visuels sur la navigation spatiale virtuelle de patients MA et MCI.

L'objectif de la présente étude est de savoir si différents types de stimuli visuels (des flèches directionnelles, des points de repère sursignifiés, une carte) facilitent la navigation spatiale et la mémoire spatiale virtuelle de patients MA, MCI et de sujets contrôles. L'hypothèse de recherche est que les trois types d'aides favoriseraient la navigation spatiale, que l'adjonction de points de repère sursignifiés faciliterait l'acquisition de représentations spatiales mentales de type points de repère, l'adjonction de flèches aiderait à la formation de représentations spatiales mentales de type route, et que l'administration d'une carte favoriserait l'acquisition de représentations spatiales mentales de type configuration de l'environnement.

20 patients MA, 18 patients MCI et 20 sujets contrôles ont été inclus dans cette étude prospective et randomisée. L'environnement virtuel utilisé était une reproduction en 3 dimensions d'un quartier de Bordeaux. Après une phase de familiarisation avec le logiciel, les participants regardaient passivement un trajet composé de 5 intersections avec 1 point de repère à chaque intersection, puis reproduisaient activement le trajet avec un joystick. Durant le trajet actif, le temps de navigation et le nombre d'erreurs de trajectoire étaient enregistrés. Puis il leur a été demandé de rappeler librement les 5 points de repère rencontrés (rappel libre des points de repère), puis de les reconnaître parmi 15 intrus, de les classer dans l'ordre chronologique de leur rencontre, de rappeler la direction prise à chaque intersection et de reconnaître la configuration de l'environnement d'après 4 tracés du chemin sur ordinateur. Trois indices visuels ont été administrés : des flèches directionnelles, des points de repère sursignifiés et une carte. Une situation sans indice visuel sert de situation contrôle. Au total, 4 trajets ont été montrés passivement puis reproduits.

L'adjonction de flèches directionnelles permettait aux patients MCI et MA d'obtenir des performances de navigation (nombre d'erreurs de trajectoire et temps de navigation)

superposables à celles des sujets contrôles appariés en âge et en genre aux patients MCI et MA. Les trajets avec points de repère sursignifiés et sans aide visuelle montraient une différence significative de performance entre patients avec MA et MCI (meilleure performance chez les MCI). Le trajet avec une carte montrait une différence significative entre patients MCI et sujets contrôles (meilleure performance chez les sujets contrôles). Les performances des patients MA et des patients MCI étaient significativement améliorées par la présence des flèches directionnelles et des points de repère sursignifiés par rapport à la performance au cours du trajet sans aide visuelle. En présence de flèches directionnelles, les patients MCI ont amélioré leur reconnaissance et la classification chronologique des points de repère, et les patients MA ont amélioré leur choix de direction à chaque intersection. En présence de points de repère sursignifiés, les patients MCI et MA ont amélioré le rappel libre et la reconnaissance des points de repère, et les patients MCI ont amélioré leur classification chronologique des points de repère. Aucune amélioration n'était retrouvée en présence de la carte en ce qui concernent les évaluations de la mémoire spatiale. Il existait une corrélation entre le nombre d'erreurs de trajectoire lors du trajet avec flèches directionnelles et les tests évaluant les fonctions exécutives (BREF et TMT). Il existait de plus une corrélation entre le nombre d'erreurs de trajectoire lors du trajet avec points de repère sursignifiés et les tests évaluant la mémoire (RI/RL16 et empan verbal endroit).

Ces résultats sont en faveur d'une amélioration de la navigation spatiale et de certains aspects de la mémoire spatiale lors de l'adjonction de certaines aides visuelles comme les flèches directionnelles et les points de repère sursignifiés chez des patients MCI et MA. Ces stimuli pourraient être utilisés à l'avenir lors de la prise en charge réadaptative des patients présentant une désorientation topographique, et pourraient dans un avenir proche être utilisés dans un environnement réel par le biais de la réalité augmentée.

ARE VISUAL CUES HELPFUL FOR VIRTUAL SPATIAL NAVIGATION AND SPATIAL MEMORY IN PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT OR ALZHEIMER'S DISEASE?

Mélanie Cogné¹, Sophie Auriacombe², Louise Vasa¹, François Tison^{2,3}, Evelyne Klinger^{4,5},
Hélène Sauzéron⁶, Pierre-Alain Joseph^{1,5} and Bernard N'Kaoua⁶

¹ *Rehabilitation Medicine Unit and EA4136, University of Bordeaux, Bordeaux, France,*
+33556795546. Melanie.cogne@chu-bordeaux.fr; pierre-alain.joseph@chu-bordeaux.fr.

² *Institut des Maladies Neurodégénératives, CHU de Bordeaux, France*

³ *Neurology Unit, CHU de Bordeaux, France*

⁴ *Digital Interactions Health and Disability Lab, ESIEA, Laval, France, +33 246 59 46 00.*
evelyne.klinger@esiea.fr.

⁵ *Federative Institute for Research on Handicap, France*

⁶ *INRIA*

Running title: cues and navigation in Alzheimer's disease

44 Pages

3 Tables

7 Figures

Correspondence should be addressed to:

Mélanie Cogné
Service de Médecine Physique et de
Réadaptation
CHU de Bordeaux
33076 Bordeaux
France
E-mail: melanie.cogne@chu-bordeaux.fr.

Acknowledgments

The authors thank Ray Cooke and Anna Moraitis for copy-editing the manuscript. The authors thank also the team of the Institut des Maladies Neurodégénératives of Bordeaux for their help recruiting the patients.

Abstract

Objective: To evaluate whether visual cues are helpful for virtual spatial navigation and memory in Alzheimer's Disease (AD) and patients with Mild Cognitive Impairment (MCI).

Methods: 20 AD patients, 18 MCI patients and 20 age-matched healthy controls (HC) were included. Participants had to actively reproduce a path that included 5 intersections with one landmark at each intersection that they had seen previously during a learning phase. Three cueing conditions for navigation were offered: salient landmarks, directional arrows and a map. A path without additional visual stimuli served as control condition. Navigation time and number of trajectory mistakes were recorded.

Results: With the presence of directional arrows, no significant difference was found between groups concerning the number of trajectory mistakes and navigation time. The number of trajectory mistakes did not differ significantly between AD and MCI patients on the path with arrows, the path with salient landmarks and the path with a map. There were significant correlations between the number of trajectory mistakes under the arrow condition and executive tests, and between the number of trajectory mistakes under the salient landmark condition and memory tests.

Conclusion: Visual cueing such as directional arrows and salient landmarks appears helpful for spatial navigation and memory tasks in AD and MCI patients. This study opens new research avenues for neuro-rehabilitation, such as the use of augmented reality in real-life settings to support the navigational capabilities of MCI and AD patients.

Key-Words: Alzheimer's disease; Mild Cognitive Impairments; Virtual Reality; Navigation; Cues

Public Significance Statement

This randomized controlled study investigates how visual stimuli influence the performance of patients with Alzheimer's disease (AD), Mild Cognitive Impairment (MCI) and Healthy Controls in a navigational task, using a virtual district with the addition of three visual cues. The positive navigation help provided by directional arrows and salient landmarks suggests that additional stimuli might be helpful in the neuro-rehabilitation of AD and MCI patients, and also could be provided in daily life activities by using augmented reality.

Abbreviations list

2D: 2-dimensional

AD: Alzheimer's Disease

DSM-IV TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition

FAB: Frontal Assessment Battery

FCSRT 16 items: Free and Cued Selective Reminding Test

GPS: Global Positioning System

HC: healthy control subjects

LRS: Landmark-Route-Survey

MCI: Mild Cognitive Impairment

MMSE: Mini Mental State Examination

RI/RL 16: Rappel libre/Rappel indicé 16 (Free recall/Cued Recall 16 items)

TMT: Trail Making test

VR: Virtual Reality

1. Introduction

Navigating in a familiar or unfamiliar environment is a frequent challenge for human beings. Spatial cognition describes the ability to move through space, to manipulate spatial information and to acquire mental spatial representations. This definition includes those of spatial navigation and spatial memory. Small-scale spatial cognition (object-scale) is often evaluated by pencil-and-paper tasks, whereas large-scale spatial cognition (environmental-scale) is evaluated by conducting real or virtual navigation or memory tasks (Ittelson, 1973).

Spatial navigation is the cognitive function used to find and maintain a route from one place to another (Gallistel & Cambridge, 1990). Spatial navigation allows the formation of mental spatial representations that Siegel and White (Siegel & White, 1975) classified into three levels (LRS (Landmark-Route-Survey) model): Landmark level, Route level and Survey level. Landmark level corresponds to the learning of environmental landmarks; Route level refers to the learning of the route between two landmarks, and Survey level concerns the formation of a cognitive map from an allocentric point of view. Nevertheless, a Route strategy is predominantly egocentric (i.e., based on the person's point of view), since a person visualizes the environment in relation to his/her own position, whereas a Survey strategy is preferentially allocentric in integrating spatial information independently from a personal point of view (Burgess, 2008). Subjects may preferably navigate in an environment using an allocentric survey map or by using an egocentric route sequence with right/left turns (Siegel & White, 1975; Morganti, Gaggioli, Strambi, Rusconi & Riva, 2007).

Several neuropsychological tests have been used to assess navigational abilities, most of which involve paper-and-pencil tasks. However, some authors (Hegarty, Montello, Richardson, Ishikawa & Lovelace, 2006) showed that the correlation between small-scale and large-scale spatial abilities was only partial and lacked ecological validity, and that large-scale

environmental spatial tasks such as wayfinding had greater relevance. Virtual Reality (VR) offers many advantages for the assessment of the cognitive functions of patients with brain damage, especially for spatial navigation and memory (Rizzo, Schultheis, Kerns & Mateer, 2004). According to Fuchs (2006), VR allows the simulation of some aspects of the real world and can also be used to enhance this perceived reality by adding sensory stimulation to the experience. Virtual reality allows us to explore navigational difficulties of several population of patients, as well as the acquired level of spatial mental representations. Chrastil (2013) detailed the neural correlates of each cognitive process involved in spatial navigation, and showed in particular the involvement of the hippocampal and para-hippocampal gyri in navigation tasks. Several studies found that the hippocampus is also involved in spatial memory (Maguire, Frackowiak & Frith, 1996; Burgess, Maguire & O'Keefe, 2002; Spiers et al., 2001; O'Keefe, Nadel & Willner, 1979), particularly at the Survey level.

Alzheimer's Disease (AD) is one of the models of spatial cognition disorders. Probable AD has been defined by the NIAA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association (McKhann et al., 2011) as: "evidence of progressive cognitive decline on subsequent evaluations based on information from informants and cognitive testing in the context of either formal neuropsychological evaluation or standardized mental status examinations". The loss of ability to find one's way, named topographical disorientation (Aguirre & D'Esposito, 1999) may appear at an early stage in AD patients (Lithfous, Dufour & Després, 2013). Topographical disorientation is a generic "term used for various visual-spatial deficits that range from difficulties in using salient environmental features for orientation (*landmark agnosia*), representing the location of objects with respect to self (*egocentric disorientation*), and remembering the direction of orientation with respect to external stimuli (*heading disorientation*), to a difficulty in creating a new representation of the environment (*anterograde disorientation*)" (Aguirre & D'Esposito, 1999; Serino, Cipresso,

Morganti & Riva, 2014). Symptoms occur in both small- and large-scale spatial cognition tasks. Concerning small-scale spatial cognition tasks, patients with AD show visual-spatial deficits in several tasks (Kaskie & Storandt, 1995; Musicco et al., 2010; Serra et al., 2014; Rainville, Marchand & Passini, 2002). Concerning spatial navigation, AD patients experience difficulties when using an allocentric strategy (Kalova, Vlcek, Jarolimova & Bures, 2005; Morganti, Stefanini & Riva, 2013). They also find it difficult changing point of view between egocentric and allocentric views (Burgess, Trinkler, King, Kennedy & Cipolotti, 2006; Pai & Yang, 2013; Bellassen, Igloi, De Souza, Dubois, Rondi-Reig, 2012; Morganti, Stefanini & Riva, 2013). Some authors (Hort et al., 2007; Laczo et al., 2010; Weniger, Ruhleder, Lange, Wolf & Irle, 2011) found that AD patients were impaired on both egocentric and allocentric tasks. Monacelli, Cushman, Kavcic & Duffy (2010), Kalova, Vlcek, Jarolimova & Bures (2005) and Cushman, Stein & Duffy (2008) demonstrated impaired spatial navigation and spatial orientation in a group of AD patients that was related to a deficit in linking landmark information to Route knowledge. Kalova et al., (2005), Cushman, Stein & Duffy (2008) and Laczo et al. (2012) found a strong correlation of spatial navigation performance in AD patients between virtual- and real-space environments. Concerning spatial memory, patients with AD had difficulty in memorizing spatial representations of Route and Survey type (Zakzanis, Quintin, Graham & Mraz, 2009; Widmann, Beinhoff & Riepe, 2012). They also had difficulties in learning routes (Rainville, Marchand & Passini, 2002), recalling landmarks and in remembering the sequence of landmarks on a route (Kavcic & Duffy, 2003; Kavcic, Fernandez, Logan & Duffy, 2006). Another study (Laczo et al., 2012) found that early AD patients maintained their ability to use an old cognitive map of familiar environments. Furthermore, Cherrier, Mendez & Perryman (2001) described that AD patients, although always performing below healthy control subjects' level, responded better to recognition of

landmarks than to recognition and recall of spatial layout or incidental items of the environment. The navigational and memory difficulties of AD patients have been related to the reduction of the temporal cortex volume, especially concerning the hippocampus, as well as the atrophy of the retrosplenial cortex. In fact, some authors (Serino & Riva, 2013) claimed that the translation between egocentric and allocentric frames, supported by the retrosplenial cortex, could be the basis of the spatial disorientation deficits observed in AD patients.

Mild Cognitive Impairment (MCI) subjects may also present navigation difficulties, on a higher level (Delpolyi, Rankin, Mucke, Miller & Gorno-Tempini, 2007; Laczo et al., 2009). By definition, MCI patients have greater cognitive decline than would be expected with aging alone but their functional activities in daily life remain relatively preserved (Dubois et al., 2007). Several subtypes of MCI patients have been identified (Petersen et al., 2001): some develop prodromal AD while others never progress to dementia. Spatial navigation may be an early cognitive marker of the underlying pathological process in MCI patients. MCI patients present deficits in small-scale spatial cognition tasks (Bourrelleier, Kubicki, Rouaud, Crognier & Mourey, 2015; Cloutier, Chertkow, Kergoat, Gauthier & Belleville, 2015).

MCI patients showed lower performances than aged-matched controls on both egocentric and allocentric navigation tasks (Delpolyi, Rankin, Mucke, Miller & Gorno-Tempini, 2007; Laczo et al., 2009), in particular in locating landmarks on a 2-Dimensional (2D) map of the environment; in recall of the temporal order of landmarks; in direction pointing; and in free recall of landmarks encountered on a path (Cushman, Stein & Duffy, 2008). In particular, amnesic MCI patients performed worse than non-amnesic MCI patients and healthy control (HC) subjects in learning a new route, in replacing landmarks in the city and in drawing a map of the city (Rusconi, Suardi, Zanetti & Rozzini, 2015). In fact, a reduction in medial

temporal lobe volume associated with impairment in navigation has also been reported in MCI patients (Lim, Iaria & Moon, 2010) and spatial navigation deficits in MCI patients are associated with a higher risk of conversion to AD (Delpolyi, Rankin, Mucke, Miller & Gorno-Tempini, 2007; Laczo et al., 2009; Laczo et al., 2011). Furthermore, some studies in a virtual environment (Weniger, Ruhleder, Lange, Wolf & Irle, 2011; Nedelska et al., 2012) showed that MCI patients had impaired allocentric navigation performance that was correlated with a decrease in the right hippocampal volume.

Regarding the comparison between AD and MCI patients, results have been conflicting. Cushman, Stein & Duffy (2008) found that AD patients performed worse in navigating in a virtual environment and in real-world compared to MCI patients. Laczo et al. (2009) showed that MCI patients with hippocampal-type memory impairment performed almost identically as AD patients during the Hidden Goal task, a human analogue of the Morris Water Maze. Delpolyi, Rankin, Mucke, Miller & Gorno-Tempini (2007) showed that AD and MCI patients managed to remember and recall landmarks of a virtual environment equally to HC subjects. Memory of the location of objects in a virtual environment was shown to be impaired in both AD and MCI patients (Kessels et al., 2010). However, few studies have compared both navigational and spatial memory abilities of AD and MCI patients.

Few studies to date have examined the impact of navigational aids on spatial navigation in patients with AD or with MCI. Yi, Lee, Parsons & Falkmer (2015) showed that patients with early AD were able to reach their destination better with auditory instructions than with visual instructions provided by a Global Positioning System (GPS). However, to our knowledge, no study has yet investigated the role of visual cueing for large-scale spatial memory in MCI patients, as well as AD patients. Nevertheless, two studies showed that bright high-contrast color-enhanced objects improved recognition and recall of objects (Wood,

Mortel, Hiscock, Breitmeyer & Caroselli, 1997; Cernin, Keller & Stoner, 2003). Similarly, Cooper (1985) and Gibson, MacLean, Borrie & Geiger (2004) identified color as being the most important factor related to identifying the location of landmarks in patients with dementia. Therefore, visual cuing in which landmarks are magnified could be an efficient navigation- and memory support for AD patients.

The objectives of the present study were:

- a) To examine the navigational and memory difficulties of AD and MCI patients regarding the 3 levels of spatial mental representations (Siegel & White, 1975).
- b) To compare AD and MCI difficulties and abilities in order to differentiate them
- c) To recommend navigation aids related to each level of spatial mental representation: salient landmarks for the Landmarks level, directional arrows for the Route level, and a map for the Survey level
- d) To identify the most efficient aids for AD and MCI patients

This study sought to investigate whether directional arrows, salient landmarks or a map may influence virtual spatial navigation and memory in AD and MCI patients. Our hypotheses were that the three cues would be helpful for spatial navigation in AD and MCI patients; that salient landmarks would facilitate the formation of spatial mental representations of Landmark type; that directional arrows would facilitate the formation of spatial mental representations of Route type; and that a map would facilitate the formation of spatial mental representations of Survey type. We also made the hypothesis that patients with dysexecutive impairment would have more difficulties to use the help provided by the arrows than those without dysexecutive impairment; in fact, the directional arrows appeared only 5 meters before the intersection, presumably at the moment of the decision choice. We assumed that, if

the direction of the arrow corresponds with the decision of the navigating participant, it enhances their decision. If it does not correspond with their decision, they have to show mental flexibility in order to change their direction choice before the intersection, and also programming the new action. Furthermore, Beaunieux et al. (2004) showed that during a learning phase, executive functions are always involved prior to procedural learning. Lastly, we made the hypothesis that patients with greater memory troubles would have more difficulties to use the help provided by the salient landmarks.

2. Methods

2.1. Participants

The groups included 20 Alzheimer's disease (AD) patients aged 51 to 85 years (mean=68.25 years, SD=9.63), 18 patients with mild cognitive impairment (MCI) aged 57 to 86 years (mean=70.50 years, SD=8.92), and 20 healthy control subjects (HC), aged 60 to 89 years (mean=73.05, SD=8.91). Patients and controls did not significantly differ in terms of age ($p=0.11$ for AD patients vs HC subjects; $p=0.38$ for MCI patients vs HC subjects), gender ($X^2(2) = 0.22$, $p=0.43$) or socio-cultural level ($X^2(2) = 0.23$, $p = 0.83$). All participants were also given a neuropsychological evaluation (see, section, 2.2. and Table 1).

At the time of testing, patients were hospitalized for one day at the Institute of Neurodegenerative diseases. All AD patients fulfilled the following inclusion criteria: probable AD according to the NIAA Criteria (2011) (McKhann et al., 2011) and Mini Mental State Examination (Folstein & Folstein, 1975) higher than or equal to 17/30. MCI patients fulfilled the Dubois criteria for Mild Cognitive Impairments (2007; Peterson et al., 2001). As a comparison, 20 age-matched healthy control subjects with no history of brain damage were also recruited. Patients and control subjects were native French speakers, were able to read and understand short written and oral instructions, had sufficient motor abilities to use a joystick, and did not present any of the following exclusion criteria: a history of neurological and psychiatric illness; neuroleptic treatment; insufficient corrected visual acuity (namely if binocular visual acuity was under $5/10^{\text{th}}$, or if the visual acuity of one eye was under $1/10^{\text{th}}$ and the other eye was under $5/10^{\text{th}}$, according to the 2010/08/31 ordinance norms for driving a light vehicle); severe comprehension deficit precluding understanding of instructions; severe behavioral disturbance (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV TR, 2003); or history of epileptic seizures over the past 6 months.

All the subjects were asked for their oral consent in order to participate. The study complied with the Helsinki recommendations on medical research and was approved by a local Ethics Committee as a pilot study.

2.2. Protocol in virtual environment (Figure 1)

Please insert Figure 1 about here: Different pictures of virtual environment of the district.

The virtual environment was a 3-dimensional reproduction of a district (Created in 2006 by engineering students from a Cognitive Institute using Virtools© software). The virtual reality environment was inspired and based on features of the town architecture (limestone, style, building size, street width), but it did not sufficiently resemble a specific neighborhood of the town to allow recognition by the participants. The virtual environment consisted of houses with the same size and façade and some trees, making the landmarks rather uniform. Twenty objects were used as landmarks, for example a plant, a bus station, a hydrant, and a mailbox, and no other features of the landscape was unique enough to be used as a memorable point of interest. See Table 1 for details of the 20 landmarks used.

Please insert Table 1 about here.

Instructions were given orally before the beginning of the training session and the evaluation sessions. First the subjects were familiarized with the software and the joystick in a training session in which a similar task was given in a distinct portion of the virtual environment, without any time limit, to ensure that the results observed were not due to a lack of dexterity or a comprehension deficit. The familiarization task gave the participants the opportunity to learn how to use the joystick correctly, how to “read” the landscape and how to navigate successfully following simple instructions. The part of the city used to explore and learn the

navigation was different to the part of the city used to conduct the research and evaluate the results. No time limit was given during the practice round, to allow the participant to develop robust skills in navigating this virtual environment. Each participant was trained in the same part of the city.

Once the participants were familiar with the environment and the joystick, the four 15-minute evaluation sessions began in a randomized order. A path including 5 intersections and one landmark at each intersection was passively shown to the participants with a 17" laptop in front of them (Learning stage). Then, the subjects had to follow the same path actively with the joystick (Reproduction stage). We measured the time from the moment the subject started to move to the final point at which the computer stopped the simulation. The computer stopped the simulation at an invisible endpoint, after the fifth intersection. During this period, the number of trajectory mistakes was recorded. There was no time limit for the task, which stopped when the participant reached the endpoint. A trajectory mistake occurred when the participant chose a wrong turn during the reproduction phase compared to the learning phase. Hesitating at a turn was allowed and provided the route chosen corresponded to the original route, this delay was not considered a trajectory mistake. If the participants corrected the wrong turn themselves within 5 seconds, no trajectory mistake was considered to have occurred. When the participants did not auto-correct their mistake, the supervisor intervened, briefly indicated the mistake ("not this way, that way"), and manually corrected the route using the arrows on the keyboard.

Moreover, after navigation, spatial memory was assessed by using the Landmark-Route-Survey model representations (see assessment criteria in Table 3). For the Landmark level, the subjects were asked to name the 5 landmarks that they had seen along the path (free recall of landmarks) and to recognize these landmarks (recognition of landmarks) among a pictorial list of misleading objects (similar to the correct ones morphologically, semantically and

unrelated ones). During the landmarks recognition task, the participants had to recognize the 5 landmarks of the path that they had just seen and reproduced. These 5 landmarks were presented among 15 other landmarks, which were misleading. Among those, 5 landmarks had a morphological difference with the landmarks of the virtual environment (for example, a ladder with another form and another color than the ladder present in the environment), 5 landmarks had a semantic link with the landmarks of the virtual environment (for example, a scooter instead of a bicycle), and 5 landmarks had no link with the landmarks of the virtual environment whatsoever.

For the Route level, the subjects had to recall these landmarks in the chronological order of their occurrence during the task (landmarks ordering). The landmarks ordering was assessed with a correct/incorrect scoring, related to the sequential position of the objects. All landmarks had to be recalled and be recalled in the correct sequence. If one object was misplaced, it affected the remaining sequence and the participant would have potentially failed the entire test. Then, participants had to recall which direction they took at each intersection (choice of direction at each intersection), using screenshots of the intersections. Finally, in order to evaluate the Survey level, the subjects had to choose the exact outline of the path they had followed among four suggested pathways (choice of path outline).

The assessment was performed successively for 4 different paths in the same virtual district of the town. The order of execution of the paths was randomized. All paths were of the same length, duration and level of complexity but passed through different streets, had different landmarks and had different navigational cues (Figure 2). During the development of the paths, we included the feedback of 10 healthy control subjects to ensure consistency in the difficulty between the paths. These 10 healthy control subjects reported that they did not detect any difficulty difference between the paths. In our study, the cues were present during the Learning phase and during the Reproduction phase for each condition. The cues could be

used on a voluntary basis, because one of the main objectives of the study was to determine if these cues would be useful to the volunteers to find their way after the Learning phase, i.e. during the Reproduction phase. The main objective of using these cues during the Reproduction phase was to know if they corrected spatial disorientation of AD and MCI patients.

In the path condition with landmark-cueing, the landmarks were salient (Landmark level), i.e. vividly colored flashing marks when the subject approached them. In the path condition with arrow cueing, directional arrows showing the correct direction appeared at each intersection (Route level). In the path condition with map cueing, an interactive map of the route with an allocentric point of view (Survey level) was visible in the upper left corner of the screen. The map was present during the learning phase and the reproduction phase in the upper and right side of the screen. The investigator explained that the starting point was blue, the arrival point was yellow and a red arrow indicated their current position. Participants were also informed that they could use the map as well as the other cues as a navigation aid. The path control condition without additional cues did not have any specific aid for navigation (*Figure 2*). All of the cues were present during the demonstration (learning stage) and when the subject followed the path with the joystick (reproduction stage). The maximal duration of the evaluation session was 1h15.

Please insert Figure 2 about here: Examples of different navigation cueing. L: Salient landmarks; A: Directional arrows; M: Allocentric map of environment; C: Path without additional cues

Please insert Figure 2bis about here: Example of stimuli used to assess survey knowledge

2.3. Neuropsychological assessment (Table 2)

All patients and control subjects underwent a neuropsychological evaluation (Table 2). The Mini-Mental State Examination (MMSE, Folstein & Folstein 1975) was used to evaluate global cognitive functions. The RL/RI 16 (Van der Linden et al., 2004), a French equivalent of the FCSRT 16 items (Free and Cued Selective Reminding Test, Grober & Buschke (1987) was used to evaluate episodic memory. For executive functioning, we used the Frontal Assessment Battery (FAB, Dubois, Slachevsky, Litvan & Pillon, 2000), as well as the Trail Making test (TMT) part A and B (Reitan, 1958). The forward and backward spatial span tasks (Corsi, 1972) evaluated visuospatial short-term and working memory. The forward and backward digit span task (Wechsler & Stone, 1987) evaluated verbal short-term and working memory. Attentional functioning was assessed by Zazzo's cancellation task (Zazzo, 1972). Finally, a mental rotation test (Vandenberg & Kuse, 1978) was used to evaluate small-scale spatial abilities and Skelton's survey (Skelton, Bukach, Laurance, Thomas & Jacobs, 2000) assessed spatial orientation difficulties in daily life.

Please insert Table 1 about here: Neuropsychological test results. Means are represented as well as Standard deviations in parentheses.

2.4. Statistical analyses

All the data was analyzed by statistical tests performed with StatView Version 5.0. In order to use a repeated measure analysis of variance (ANOVA), we had to validate the sphericity assumption (i.e. the variances of the differences of the independent variables needed to be equal). For this purpose, we used Mauchly's Test of sphericity which indicated that the

assumption of sphericity had been violated for some evaluation criteria in our data set. For this reason, we used the Kruskal-Wallis non-parametric test to perform between-group analyses. Then, we compared between-group analyses two-by-two by using the Mann-Whitney test. Within-group analysis was performed first by using the Friedman test for the three groups. If this was significant, we compared paths two-by-two using the Wilcoxon Signed-Rank test. P-values <0.05 were considered statistically significant.

4. **Results**

Please insert Table 3 about here. Mean and standard deviations of main and secondary outcomes measures

a. Familiarization

The mean time spent during the familiarization was 189.07 seconds (199.94s for the AD patients, 193.55s for the MCI patients, 174.15s for the healthy control subjects), the standard deviation was 121.84 seconds. There was no statistical difference concerning the duration of the familiarization between HC subjects and MCI patients ($p=0.35$), between HC subjects and AD patients ($p=0.13$) and between AD and MCI patients ($p=0.89$). There was no significant correlation between the duration of the familiarization time and the MMSE of the participants ($z=-0.21$, $p=0.11$).

b. Number of trajectory mistakes (Table 3 and Figure 3)

i. Between-group analysis

There was a statistical difference between the three groups concerning the number of trajectory mistakes on the path with salient landmarks ($H(2)=9.63$, $p<0.01$), path with a map ($H(2)=12.18$, $p<0.01$) and path without additional cues ($H(2)=12.70$, $p<0.01$). There was no statistical difference between the three groups concerning the number of trajectory mistakes on the path with arrows ($H(2)=4.94$, $p=0.084$). AD patients made significantly more trajectory mistakes than HC subjects on the path without additional cues ($z=-3.49$, $p<0.001$), the path with salient landmarks ($z=-2.88$, $p<0.01$) and the path with a map ($z=-3.40$, $p<0.001$). The

number of trajectory mistakes did not differ significantly between AD patients and HC subjects on the path with arrows ($z=-1.56$, $p=0.12$). MCI patients made significantly more trajectory mistakes than HC subjects on the path with a map ($z=-1.99$, $p<0.05$). The number of trajectory mistakes did not differ significantly between MCI patients and HC subjects on the path with arrows ($z=-0.50$, $p=0.62$), the path with salient landmarks ($z=-1.35$, $p=0.18$) and the path without additional cues ($z=1.41$, $p=0.16$). AD patients made significantly more trajectory mistakes than MCI patients on the path with salient landmarks ($z=-1.97$, $p<0.05$) and on the path without additional cues ($z=-2.05$, $p<0.05$). The number of trajectory mistakes did not differ significantly between AD patients and MCI patients on the path with arrows ($z=-1.29$, $p=0.06$) and on the path with a map ($z=-1.60$, $p=0.11$).

We divided the AD patients group in mild and moderate disease severity, using the Galasko Classification (MMSE: 0-10=Severe Alzheimer, 11-20=Moderate Alzheimer, 21-30=Mild Alzheimer). No patient had severe Alzheimer in our study, because the cut-off of the MMSE was set at 17. This cut-off was obtained by observing that AD patients with MMSE under 17 had great difficulties to understand the instructions and the use of the joystick (we made some pre-tests). Most AD patients of our study (17/20) were Mild AD; only 3 patients were Moderate AD (one with MMSE=19, two with MMSE=18); so the AD patients group was quite homogeneous. We did not find any differences between Mild and Moderate AD patients concerning the number of trajectory mistakes during path with directional arrows ($H(1)=2.15$, $p=0.14$), path with salient landmarks ($H(1)=0.19$, $p=0.66$), path with the map ($H(1)=1.02$, $p=0.31$) and path without stimuli ($H(1)=0.89$, $p=0.35$).

ii. Within-group analysis

The within-groups analysis revealed a significant difference between paths concerning the number of trajectory mistakes ($\chi^2=75.85$, $p<0.001$). AD patients' performances (i.e. fewer trajectory mistakes) were significantly better on the path with arrows ($z=-3.78$, $p<0.001$) and on the path with salient landmarks ($z=-2.12$, $p<0.05$) than on the path without additional cues. There was no statistical difference in AD patients' performances between the path with a map ($z=-0.17$, $p=0.87$) and the path without additional cues. MCI patients' performances (i.e. fewer trajectory mistakes) were significantly better on the path with arrows ($z=-3.34$, $p<0.001$) and on the path with salient landmarks ($z=-2.05$, $p<0.05$) than on the path without additional cues. There was no statistical difference in MCI patients' performances between the path with a map ($z=-0.36$, $p=0.72$) and the path without additional cues.

Please insert Figure 3 about here: Number of trajectory mistakes of AD patients, MCI patients and Healthy Control (HC) subjects on the path with arrows (A), the path with salient landmarks (L), the path with a map (M) and the path without additional cues (C). The results of AD patients are shown in blue, those of MCI patients in red and those of HC subjects in green.

3.2. Navigation Time (Table 3 and Figure 4)

3.2.1. Between-group analysis

There was a significant difference between the 3 groups concerning the navigation time on the path with salient landmarks ($H(2)=9.02$, $p<0.05$) and the path with a map ($H(2)=8.68$, $p<0.05$). There was no statistical difference between the 3 groups concerning the navigation time on the path with arrows ($H(2)=3.66$, $p=0.16$) and the path without additional cues ($H(2)=0.94$, $p=0.63$). AD patients took significantly longer than HC subjects to navigate on

the path with salient landmarks ($z=-2.64$, $p<0.001$) and on the path with a map ($z=-2.65$, $p<0.01$). The navigation time did not differ significantly between AD patients and HC subjects on the path with arrows ($z=-1.61$, $p=0.11$) and on the path without additional cues ($z=-0.50$, $p=0.62$). Navigation time did not differ significantly between MCI patients and HC subjects on the path without additional cues ($z=-0.15$, $p=0.88$), on the path with arrows ($z=-0.88$, $p=0.38$), on the path with salient landmarks ($z=-0.31$, $p=0.76$) and on the path with a map ($z=-1.13$, $p=0.26$). AD patients took significantly longer than MCI patients to navigate on the path with salient landmarks ($z=-2.50$, $p<0.05$) and on the path with a map ($z=-2.15$, $p<0.05$). Navigation time did not differ significantly between AD patients and MCI patients on the path with arrows ($z=-1.51$, $p=0.13$) and on the path without additional cues ($z=-1.10$, $p=0.27$).

3.2.2. Within-group analysis

Within-group analysis revealed a significant difference between paths concerning navigation time ($\chi^2 r=80.36$, $p<0.001$). AD patients' performances were significantly better on the path with arrows ($z=-2.60$, $p<0.01$) and on the path with salient landmarks ($z=-2.26$, $p<0.05$) than on the path without additional cues. AD patients' performances were significantly lower on the path with a map than on the path without additional cues ($z=-2.22$, $p<0.05$). MCI patients' performances were significantly better on the path with arrows ($z=-3.64$, $p<0.001$) and on the path with salient landmarks ($z=-3.64$, $p<0.001$) than on the path without additional cues. There was no statistical difference in MCI patients' performances concerning navigation time between the path with a map ($z=-0.26$, $p=0.79$) and the path without additional cues.

Please insert Figure 4 about here: Navigation time of AD patients, MCI patients and Healthy Control (HC) subjects on the path with arrows (A), the path with salient landmarks (L), the path with a map (M) and the path without additional cues (C). The results of AD patients are shown in blue, those of MCI patients in red and those of HC subjects in green.

3.3. Assessment of spatial memory after navigation in the virtual district (Table 3 and Figures 5, 6 and 7)

All within-groups analyses revealed a significant difference between the paths on all spatial memory assessments (see Table 2 for data). With directional arrows, the recognition of landmarks by MCI patients increased significantly ($z=-2.05$, $p=0.04$), the false recognition of landmarks by AD patients decreased significantly ($z=-2.00$, $p=0.046$), the landmarks ordering by MCI patients increased significantly ($z=-2.14$, $p=0.032$), and the choice of direction at each intersection by AD patients increased significantly ($z=-2.18$, $p=0.029$). With salient landmarks, the free recall of landmarks by AD patients ($z=-3.22$, $p=0.0013$) and MCI patients ($z=-3.34$, $p=0.0008$) increased significantly, the recognition of landmarks by AD patients ($z=-3.78$, $p=0.0002$) and MCI patients ($z=-3.34$, $p=0.008$) increased significantly, the false recognition of landmarks by MCI patients decreased significantly ($z=-3.34$, $p=0.0008$), and the landmarks ordering by MCI patients increased significantly ($z=-2.61$, $p=0.0090$). No improvement was found in AD and MCI patients with the presence of the map.

Please insert Figures 5, 6 and 7 about here.

3.4. Correlations between number of patients' trajectory mistakes and neuropsychological assessment

There was a significant correlation between the number of trajectory mistakes on the path without additional cues and MMSE score ($z=-3.106$, $p<0.01$), FAB score ($z=-2.56$, $p<0.01$), FCSRT recognition subscore ($z=-3.21$, $p<0.001$), FCSRT total free recall ($z=-4.69$, $p<0.001$), FCSRT total recall ($z=-4.47$, $p<0.001$), TMT part A time ($z=3.17$, $p<0.01$), TMT part B time ($z=3.46$, $p<0.01$) and the duration of the Zazzo test ($z=2.32$, $p<0.05$).

There was a statistically significant correlation between the number of trajectory mistakes on the path with arrows and FAB score ($z=-2.04$, $p<0.05$), TMT part A time ($z=2.20$, $p<0.05$), TMT part B time ($z=2.19$, $p<0.05$), and sub-test orientation of the Skelton questionnaire ($z=0.31$, $p<0.05$). The higher the FAB and the durations of the TMT part A and B were, the higher the number of trajectory mistakes during the path with directional arrows.

There was a significant correlation between the number of trajectory mistakes on the path with salient landmarks and the total free recall of the FCSRT 16 items ($z=-2.08$, $p<0.05$), the total free and cued recall of the FCSRT 16 items ($z=-2.71$, $p<0.01$) and the forward verbal span ($z=2.18$, $p<0.05$).

There was a significant correlation between the number of trajectory mistakes on the path with a map and the MMSE score ($z=-2.40$, $p<0.05$), the sub-test recognition of the FCSRT 16 items ($z=-2.85$, $p<0.01$), the total free recall of the FCSRT 16 items ($z=-3.02$, $p<0.01$), the total free and cued recall of the FCSRT 16 items ($z=-2.66$, $p<0.01$), the duration of the Zazzo test ($z=2.70$, $p<0.01$) and the Rotation Mental test ($z=-0.33$, $p<0.05$).

We did not find any significant correlation between the MMSE and the number of trajectory mistakes in the conditions with salient landmarks and with directional arrows. One explanation could be that MMSE is a test of global cognitive efficiency which does not evaluate specifically memory and executive functions, which were shown in our study specifically related to navigation with salient landmarks and with directional arrows

respectively. The main factor explicating the navigation performance in the presence of salient landmarks seems to be memory functions, and the main factor explicating navigation performance in the presence of directional arrows seems to be executive functions.

3. Discussion

The present study demonstrates the positive effect of some visual cues on spatial navigation in a virtual environment and suggests that the implementation of visual cues in a real-world environment, like directional arrows or salient landmarks, would benefit AD and MCI patients with topographical disorientation.

4.1. Methodological aspects

Regarding the tool showing a virtual district, Sorita et al. (2013) demonstrated its ecological validity in patients who suffered a stroke. In a previous study (*reference blinded*), 85% of young control subjects made no trajectory mistakes in the condition without additional visual cues, which supports the feasibility of the task with young people. Despite all of our efforts, the virtual environment appears to be visually streamlined in comparison to a real environment, even if the metric data for the streets, building height, texture, urban furniture and landmarks are as close to reality as possible. The navigation task was repeated during the training session and the four assessments, but the training session was necessary to ensure that the results were not related to a lack of dexterity or a comprehension deficit. The standard deviation in familiarization was high (121.84 seconds). This result could be explained by the fact that some participants were less used to manipulate a joystick than others and needed more time to learn how to use it. But this delay and the fact that the familiarization task was not time-limited were necessary to ensure that the differences seen after that familiarization task during the evaluations tasks were not due to a lack of confidence or experience. Furthermore, the four assessments were made with four different routes and the order of the administration of the stimuli and the paths were randomized to ensure that even if there was a

familiarization effect with the software, one path and one type of cues would not be favored compared to another.

Even though the VR environment is inspired and based on features of a real town's architecture (limestone, style, building size, street width), it does not sufficiently resemble a specific neighborhood to allow recognition by the participants. In addition to that, none of the participants had lived, worked, or frequented this neighborhood, that the virtual reality environment was based on. This neighborhood was a residential area, without shops, restaurants, or points of interest (except for the hospital which was not visible from the paths). Furthermore, the added objects (Table 1) are not present in the real area, and have only been added to the virtual reality environment. At the end of the study, after being asked specifically, participants confirmed that they had neither recognized nor identified the VR as this neighborhood.

4.2. Navigational and memory difficulties of AD and MCI patients regarding the 3 levels of spatial mental representations (objective 1)

Concerning spatial navigation, AD and MCI patients made significantly more trajectory mistakes than HC subjects during the path without additional cues. The time of navigation did not differ during the path without additional cues between AD, MCI patients and HC subjects.

Concerning spatial memory, AD and MCI patients had more difficulties to acquire spatial mental representations type landmarks, route and survey than HC subjects.

These results are consistent with data from the previous literature (Cushman, Stein & Duffy, 2008) which indicates that AD and MCI patients present more navigational and memory difficulties than HC subjects.

The number of trajectory mistakes during the path without additional cues was statistically associated with attentional, memory and executive troubles evaluated with pencil-and-paper tasks. This result is consistent with data from the previous literature, which suggests that the etiologies of topographical disorientation in AD may be an episodic memory deficit (Morris & Kopelman, 1986), in particular its spatial component, attentional and perceptual deficits (Mapstone, Dickerson & Duffy, 2008; Kavcic & Duffy, 2003), and executive dysfunctions, in particular problem-solving disorders (Passini, Rainville, Marchand & Joanne, 1995).

4.3. Comparison of AD and MCI navigational abilities and difficulties (objective b)

AD patients made significantly more trajectory mistakes than MCI patients on the path with salient landmarks and on the path without additional cues. AD patients took significantly longer than MCI patients to navigate the path with salient landmarks and the path with a map. Navigational performance in the presence of salient landmarks could also enable us to distinguish AD patients from MCI patients.

4.4. Effect of the 3 aids on spatial navigation and memory in AD and MCI patients (objective c)

Positive effect of directional arrows on spatial navigation and memory in AD and MCI patients

There was no longer any statistical difference between the 3 groups concerning the number of trajectory mistakes when directional arrows were made available to the participants. In particular, the number of trajectory mistakes did not differ significantly between AD patients and HC subjects, nor between AD and MCI patients on the path with arrows. To our knowledge, this is the first time that the impact of directional arrows on virtual spatial navigation in AD and MCI patients has been studied. Interestingly, the directional arrows were designed to appear only at the presumably decision points assisting the patients at the appropriate moment, i.e. 5 meters before the next intersection. This is a finding that could be used in real life with augmented reality to help people such as AD and MCI patients in their daily life activities.

In MCI patients, the recognition of landmarks and the landmarks ordering were better in the presence of directional arrows. A hypothesis to explain these results is that the facilitation of navigation thanks to the presence of directional arrows would leave more cognitive resources available for spatial memorization. In AD patients, the choice of direction at each intersection was better in the presence of directional arrows, a finding in accordance with our initial hypothesis, i.e. the presence of directional arrows would facilitate the learning of spatial mental representations of the Route type.

Furthermore, there was a statistical correlation between navigation performance with directional arrows and executive evaluations (FAB, TMT A and B): the lower the FAB and the higher the durations of the TMT part A and B, the higher the number of trajectory mistakes during the path with directional arrows. We assumed that, if the direction of the arrow corresponds with the decision of the navigating participant, it enhances their decision. If it does not correspond with their decision, they have to show mental flexibility in order to change their direction choice before the intersection, and also programming the new action. Furthermore, Beaunieux et al. (2004) showed that during a learning phase, executive

functions are always involved prior that procedural learning. Few studies have evaluated the relation between arrows and executive functions. Spagna et al. (2014) used the Attention Network Test in order to evaluate the impact of congruent or incongruent directional arrows on the reaction time of 24 healthy control subjects during a searching task on a screen. The Attention Network Test is a combination of the Covert Orienting Task (Posner, 1980) and the Flanker Task (Eriksen and Eriksen, 1974). Participants had to respond as quickly as possible to a stimulus which appeared on the screen, and identify the direction of the stimulus, which was a centrally presented arrow by clicking on the right or left button of the mouse. In one condition, this central arrow was surrounded by congruent (2 arrows pointing in the same direction) or incongruent arrows (2 arrows pointing in the opposite direction of the central arrow). The authors showed that incongruent arrows produced an interference effect compared to other conditions (congruent condition and conditions with non-directional stimuli like colored fruits and geometrical-shape), and that this augmented reaction time in presence of the incongruent arrows was linked to executive processes. The findings in Spagna et al. (2014) study out of a navigation task with healthy controls were also comparable to the ones that we found in our study during a navigation task done by AD, MCI patients and healthy controls.

Contrast effect of salient landmarks on spatial navigation and memory in AD and MCI patients

There was a statistical difference between the 3 groups regarding the number of trajectory mistakes on the path with salient landmarks. AD and MCI patients performed significantly better regarding the number of trajectory mistakes on the path with salient landmarks than on

the path without additional cues. The number of trajectory mistakes did not differ significantly between MCI patients and HC subjects on the path with salient landmarks. AD patients made significantly more trajectory mistakes than MCI patients on the path with salient landmarks. The use of salient landmarks during a navigation task made it possible to distinguish AD patients from MCI patients.

With salient landmarks, the free recall of landmarks of AD patients and MCI patients increased significantly; the recognition of landmarks of AD patients and MCI patients increased significantly; the false recognition of landmarks of MCI patients decreased significantly; and the ordering of landmarks by MCI patients increased significantly. The fact that salient landmarks are helpful for the free recall and recognition of landmarks is consistent with our hypothesis, i.e. that salient landmarks would facilitate the acquisition of spatial mental representations of the Landmark type. This result is also consistent with previous studies in HC subjects (Denis, Pazzaglia, Cornoldi & Bertolo, 1999; Daniel & Denis, 1998; Janzen, 2006) that evaluated the influence of objects placed at decision points; the landmarks in our study were also placed at decision points, i.e. at intersections. Furthermore, two studies have shown that bright, high-contrast color can enhance object recognition and recall of objects (Wood, Mortel, Hischock Breitmeyer & Caroselli, 1997; Cernin, Keller & Stoner, 2003), which is consistent with our results. Cooper (1985) and Gibson, MacLean, Borrie & Geiger (2004) identified color as being the most important factor related to identifying the location of landmarks in patients with dementia.

The landmarks used in this experiment were placed at decision points. The help we provided for navigating in the presence of landmarks is similar to that reported by Kessels et al. (2011), who showed that 21 AD patients had a better performance in recognizing 40 non-toy objects placed at decision points than at non-decision points. These findings indicate that AD patients could have preserved memory for object information that is relevant for navigation.

Lack of effect of map on spatial navigation and memory in AD and MCI patients

The presence of a map did not influence subjects' performances, a finding similar to that obtained by others in a real-world environment (Parush & Berman, 2004). This result is also similar to the decline in navigational skills reported in the elderly, MCI and AD patients, especially in allocentric spatial navigation (Iaria, Palermo, Committeri & Bartona, 2009; Moffat, 2009). However, in our study, MCI patients made significantly more trajectory mistakes than HC subjects on the path with a map. The use of a map during a navigation task could also make it possible to distinguish MCI patients from HC subjects. However, this result could also be explained by the characteristics of the map used, which was small and not interactive. It would be interesting to evaluate the effect of a more interactive map on patients' performance.

4.5. Identification of the most efficient aids for AD and MCI patients (objective d)

The directional arrows seem to be the most efficient cues for AD and MCI patients helping them to navigate without trajectory mistakes. To our knowledge, it is the first time that the positive effect of directional arrows on spatial navigation of AD and MCI patients is reported. This result suggests that the implementation of visual cues in a real-world environment, like directional arrows, would benefit AD and MCI patients with topographical disorientation. Furthermore, we showed that salient landmarks improved the acquisition of spatial mental representations Landmarks-type in AD and MCI patients, and that directional arrows improved the acquisition of spatial mental representations Route-type in AD patients. To our knowledge, no cues which could improve the formation of spatial mental representations Survey-type have yet been described.

4. Further studies

Further investigation could include larger scale studies in a virtual district compared to the performance in the real world. In the present study, the presence of a map did not influence subjects' performances. This could be due to allocentric impairment of navigational skills in the elderly and in AD and MCI patients but also to the characteristics of the map used. The influence of a more interactive map could also be studied in the future. The directional arrows that we used here improved navigational performances in MCI and AD patients. Studies have already assessed the ability of rehabilitation programs to compensate for the navigational decline that occurs in the elderly. For example, Lovden et al. (2011) showed an improvement in spatial performances after a 4-month spatial navigation training program. One could also imagine a rehabilitation training program for AD and MCI patients using cues like directional arrows. Such aids could also be set up in daily life using augmented reality. Larger studies could evaluate whether the impact of salient landmarks on navigation performances could help in screening MCI patients who have a greater risk of conversion from MCI to AD dementia. The effect of combining two visual aids or of combining a visual and an auditory aid could also be studied.

Over the last few years, some authors described the use of Augmented Reality in different fields: for surgery (Pfandler et al., 2017), for learning (Jain et al., 2017), for motor rehabilitation in patients with brain injury (Hoermann et al., 2017) and for treating phantom limb pain (Dunn et al., 2017). One recent interesting study (Janssen et al., 2017) describes the usability of three-dimensional augmented visual cues delivered by Smart Glasses on Gait in 25 patients with Parkinson Disease. This team used Smart Glasses (Cinoptics, Maastricht, the Netherlands) where several visual cues were implemented: 3D augmented transverse bars and

3D augmented staircase. Even if this study showed no significant improvement of Gait with the use of these cues, we can easily imagine that in the future the visual cues that we developed (directional arrows and salient landmarks) could be implemented into similar glasses connected to a Global Positioning System (with the start- and final point implemented) and tested in real life, in order to know if they could guide MCI and AD patients in finding their way.

5. Conclusion

In this randomized controlled study, we administered several visual cues (directional arrows, salient landmarks and a map) during a navigational task in a virtual district to AD patients, MCI patients and age-matched HC subjects. The value of this study is that it evaluated 3 visual cues on spatial navigation and memory, each related to a level of spatial mental representation. We found that AD and MCI patients' performance was improved in the presence of directional arrows and in the presence of salient landmarks. Patients' responses to visual cues were heterogeneous, which is consistent with the complexity of the processes involved in navigation. These results suggest that additional stimuli might be helpful in the neuro-rehabilitation of AD and MCI patients. Greater knowledge of these processes would make it possible to select patients for whom rehabilitation with visual stimuli would be helpful, or for whom such visual cues could be provided in daily life activities by using augmented reality.

References

- Aguirre, G.K. et D'Esposito, M. (1999). Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*, 122(9), 1613-28. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/122.9.1613>
- Beaunieux, H., Hubert, V., Witkowski, T. et Pitel, A-L. (2006). Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory*, 14(5), 521-539. doi: 10.1080/09658210500477766
- Bellassen, V., Iglói, K., de Souza, L.C., Dubois, B. et Rondi-Reig, L. (2012). Temporal order memory assessed during spatiotemporal navigation as a behavioral cognitive marker for differential Alzheimer's disease diagnosis. *J Neurosci*, 32(6), 1942-52. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4556-11.2012>
- Bourrelier, J., Kubicki, A., Rouaud, O., Crognier, L. et Mourey, F. (2015). Mental rotation as an indicator of motor representation in patients with Mild Cognitive Impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 238. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00238>
- Burgess, N., Maguire, EA. et O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35(4), 625-41. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00830-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00830-9)
- Burgess, N., Trinkler, I., King, J., Kennedy, A. et Cipolotti, L. (2006). Impaired allocentric spatial memory underlying topographical disorientation. *Rev Neurosci*, 17(1-2), 239-51. doi: <https://doi.org/10.1515/revneuro.2006.17.1-2.239>
- Burgess, N. (2008). Spatial cognition and the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 77-97. doi: 10.1196/annals.1440.002
- Cernin, P., Keller, B. et Stoner, J.A. (2003). Color vision in Alzheimer's patients: can we improve object recognition with color cues? *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 10(4), 255-267. doi: 10.1076/anec.10.4.255.28971

- Cherrier, M., Mendez, M. et Perryman, K. (2001). Route learning performance in Alzheimer disease patients. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology*, 14(3), 159-168. Found in http://journals.lww.com/cogbehavneurol/Abstract/2001/07000/Route_Learning_Performance_in_Alzheimer_Disease.4.aspx
- Chrastil, E.R. (2013). Neural evidence supports a novel framework for spatial navigation. *Psychon Bull Rev*, 20(2), 208-27. doi:10.3758/s13423-012-0351-6
- Cloutier, S., Chertkow, H., Kergoat, M.J., Gauthier, S. et Belleville, S. (2015). Patterns of cognitive decline prior to dementia in persons with Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 47(4), 901-913. doi: 10.3233/JAD-142910
- Cooper, B. (1985). A model for implementing color contrast in the environment of the elderly. *The American Journal of Occupational Therapy*, 39, 253–258. doi:10.5014/ajot.39.4.253
- Corsi, P.M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain (Ph.D. thesis). McGill University, Montreal.
- Cushman, L.A., Stein, K. et Duffy, C.J. (2008). Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology*, 71(12), 888-95. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000326262.67613.fe>
- Daniel, M.P. et Denis, M. (1998). Spatial descriptions as navigational aids: A cognitive analysis of route directions. *Cognitive Science*, 7(1), 45-52. doi:10.1007/BF03354963
- DeIpoli, A.R., Rankin, K.P., Mucke, L., Miller, B.L et Gorno-Tempini, M.L. (2007). Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology*, 69(10), 986-97. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000271376.19515.c6>

Denis, M., Pazzaglia, F., Cornoldi, C. et Bertolo, L. (1999). Spatial discourse and navigation: An analysis of route directions in the city of Venice. *Applied Cognitive Science*, 13(2), 145-174. Found in

[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)10990720\(199904\)13:2%3C145::AID-ACP550%3E3.0.CO;2-4/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)10990720(199904)13:2%3C145::AID-ACP550%3E3.0.CO;2-4/full)

DSM-IV-TR. (2003). Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé. ISBN 2-294-00663-1. *Elsevier Masson, Paris*.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I. et Pillon, B. (2000). The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.11.1621>

Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., DeKosky, S.T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J.R. et Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6(8), 734-46. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)

Dunn, J., Yeo, E., Moghaddampour, P., Chau, B. et Humbert, S. (2017). Virtual and augmented reality in the treatment of phantom limb pain: a literature review. *NeuroRehabilitation*, 40(4): 595-601.

Folstein, M.F. et Folstein, S.E. (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.

Fuchs, P. (2006). Le traité de la réalité virtuelle : Volume 2, interfaçage, immersion et interaction en environnement virtuel (Vol. 2). G. Moreau, S. Coquillart, & J. M. Burkhardt (Eds.), *Presses des Mines*.

Gallistel, C.R. et Cambridge, M.A. (1990). The organization of learning. Cambridge: MIT Press.

- Gibson, M., MacLean, J., Borrie, M. et Geiger, J. (2004). Orientation behaviors in residents relocated to a redesigned dementia care unit. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 19(1), 45–9. doi: 10.1177/153331750401900110
- Grober, E. et Buschke H. (1987). Genuine Memory Deficits in Dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3, 13-36. <http://dx.doi.org/10.1080/87565648709540361>
- Hegarty, M., Montello, D.R., Richardson, A.E., Ishikawa, T. et Lovelace, K. (2006). Spatial abilities at different scales: Individual differences in aptitude-test performance and spatial layout-learning. *Intelligence*, 34(2), 151-176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intell.2005.09.005>
- Hoermann, S., Dos Santos, L., Morkisch, N., Jettkowski, K., Sillis, M...Cutfield, N.J. (2017). Computerised mirror therapy with augmented reflection technology for early stroke rehabilitation: clinical feasibility and integration as an adjunct therapy. *Disabil Rehabil.*, 39(15): 1503-1514. doi: 10.1080/09638288.2017.1291765.
- Hort, J., Laczó, J., Vyhnálek, M., Bojar, M., Bures J et Vlcek, K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(10), 4042-7. doi: 10.1073/pnas.0611314104
- Ittelson W. (1973). Environment and cognition. *Oxford, England: Seminar Press*
Environment and cognition.
- Kalová, E., Vlcek, K., Jarolímová, E. et Bures, J. (2005). Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res*, 159(2), 175-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.10.016>
- Kaskie, B. et Storandt, M. (1995). Visuospatial deficit in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, 52(4), 422-5. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awg105>

Kavcic, V. et Duffy, C.J. (2003). Attentional dynamics and visual perception: mechanisms of spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Brain*, 126(Pt 5), 1173-81. doi:

<https://doi.org/10.1093/brain/awg105>

Kavcic, V., Fernandez, R., Logan, D. et Duffy, C.J. (2006). Neurophysiological and perceptual correlates of navigational impairment in Alzheimer's disease. *Brain*, 129, 736-46.

doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awh727>

Kessels, R.P., Rijken, S., Joosten-Weyn Banningh L.W., Van Schuylenborgh-Van Es, N. et Olde Rikkert, M.G. (2010). Categorical spatial memory in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer dementia: positional versus object-location recall. *J Int Neuropsychol Soc*, 16(1), 200-4. doi: <https://doi.org/10.1017/S1355617709990944>

Iaria, G., Palermo, L., Committeri, G., Bartona, J. (2009). Age differences in the formation and use of cognitive maps. *Brain Research*, 196(2), 187–191. doi:

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.08.040>

Jain, N., Youngblood, P., Hasel, M. et Srivastava, S. (2017). An augmented reality tool for learning spatial anatomy on mobile devices. *Clin. Anat.*, 20. doi: 10.1002/ca.22943.

Janssen, S., Bolte, B., Nonnekes, J., Bittner, M., Bloem, B.R...van Wezel, R.J.A. (2017).

Usability of three-dimensional augmented visual cues delivered by smart glasses on (freezing of) gait in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*, 13(8): 279. doi:

10.3389/fneur.2017.00279.

Janzen, G. (2006). Memory for object location and route direction in virtual large scale space. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59(3), 493-508. doi:

<http://dx.doi.org/10.1080/02724980443000746>

Jheng, S.S., Pai, M.C. (2009). Cognitive map in patients with mild Alzheimer's disease: a computer-generated arena study. *Behav Brain Res*, 200(1), 42-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.12.029>

Laczó, J., Vlcek, K., Vyhnálek, M., Vajnerová, O., Ort, M., Holmerová, I., ... Hort, J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res*, 202(2), 252-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.03.041>

Laczó, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Tolar, M., Hort, J. (2010). Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, 7(1-3), 148-52. doi: <https://doi.org/10.1159/000289226>

Laczó, J., Andel, R., Vlček, K., Macoška, V., Vyhnálek, M., Tolar, M., ... Hort, J. (2011). Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis*, 8(4), 169-77. doi: <https://doi.org/10.1159/000321581>

Laczó, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Nedelska, Z., Gazova, I., Bojar, M., Sheardova, K. et Hort, J. (2012). From Morris Water Maze to computer tests in the prediction of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*, 10(1-4), 153-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000333121>

Lim, T.S., Iaria, G., Moon, S.Y. (2010). Topographical disorientation in mild cognitive impairment: a voxel-based morphometry study. *J Clin Neurol*, 6(4), 204-11. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2010.6.4.204>

Lithfous, S., Dufour, A. et Després, O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev*, 12(1), 201-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.04.007>

- Lövden, M., Schaefer, S., Noack, H., Bodammer, N.C., Kühn, S., Heinze, H.J., Düzel, E., Bäckman, L. et Lindenberger, U. (2011). Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 620. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.013>
- Maguire, E.A., Frackowiak, R.S. et Frith, C.D. (1996). Learning to find your way: a role for the human hippocampal formation. *Proc Biol Sci*, 263(1377), 1745-50. doi: 10.1098/rspb.1996.0255
- Mapstone, M., Dickerson, K. et Duffy, C.J. (2008). Distinct mechanisms of impairment in cognitive ageing and Alzheimer's disease. *Brain*, 131(Pt 6), 1618-29. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awn064>
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R. Jr, Kawas, C.H., ... Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3), 263-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Moffat, S.D. (2009). Aging and Spatial Navigation: What Do We Know and Where Do We Go? *Neuropsychol Rev*, 19, 478–489. doi: 10.1007/s11065-009-9120-3
- Monacelli, A.M., Cushman, L.A., Kavcic, V. et Duffy C.J. (2003). Spatial disorientation in Alzheimer's disease: The remembrance of things passed. *Neurology*, 61(11), 1491–1497. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.61.11.1491>
- Morganti, F., Gaggioli, A., Strambi, L., Rusconi, M.L. et Riva G. (2007). A virtual reality extended neuropsychological assessment for topographical disorientation: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil*, 11, 4-26. doi: 10.1186/1743-0003-4-26

Morganti, F., Stefanini, S. et Riva, G. (2013). From allo- to egocentric spatial ability in early Alzheimer's disease: a study with virtual reality spatial tasks. *Cogn Neurosci*, 4, 171-80. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/17588928.2013.854762>

Morris, R.G. et Kopelman, M.D. (1986). The memory deficits in Alzheimer-type dementia: a review. *Q J Exp Psychol A*, 38, 575-602. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/14640748608401615>

Musicco, M., Salamone, G., Caltagirone, C., Cravello, L., Fadda, L., Lupo, F., Mosti, S., Perri, R. et Palmer K. (2010). Neuropsychological predictors of rapidly progressing patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30(3), 219-28. doi: <https://doi.org/10.1159/000319533>

Nedelska, Z., Andel, R., Laczó, J., Vlcek, K., Horinek, D., Lisyf, J. et Sheardov K. (2012) Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume. *PNAS* 109(7), 7. doi: 10.1073/pnas.1121588109

O'Keefe, J., Nadel, L. et Willner, J. (1979). Tuning out irrelevancy? Comments on Solomon's temporal mapping view of the hippocampus. *Psychol Bull*, 86(6), 1280-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.86.6.1280>

Pai, M.C et Yang, Y.C. (2013). Impaired translation of spatial representation in young onset Alzheimer's disease patients. *Curr Alzheimer Res*, 10, 95-103. doi: <https://doi.org/10.2174/156720513804871390>

Parush, A. et Berman, D. (2004). Navigation and orientation in 3D user interfaces: the impact of navigation aids and landmarks. *Int. J. Human-Computer Studies*, 61(3), 375–395. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijhcs.2003.12.018>

Passini, R., Rainville, C., Marchand, N. et Joannette Y. (1995). Wayfinding in dementia of the Alzheimer type: planning abilities. *J Clin Exp Neuropsychol*, 17(6), 820-32. doi:

<http://dx.doi.org/10.1080/01688639508402431>

Petersen, R.C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins, P.V., ... Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58, 1985-92. doi:

10.1001/archneur.58.12.1985

Pflandler, M., Lazarovici, M., Stefan, P., Wucherer, P. et Weigl, M. Virtual reality-based simulators for spine surgery: a systematic review. (2017). *Spine Journal*, 29. doi:

10.1016/j.spinee.2017.05.016.

Rainville, C., Marchand, N. et Passini, R. (2002). Performances of patients with a dementia of the Alzheimer type in the standardized road-map test of direction Sense. *Neuropsychologia*, 40(5), 567-73. doi: [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00133-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00133-6)

Reitan, R.M. (1958). Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8, 271-276.

Rizzo, A., Schultheis, M., Kerns, K. et Mateer, C. (2004). Analysis of Assets for Virtual Reality Applications in Neuropsychology. *Neuropsychological Rehabilitation*, 14(1-2), 207-239. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/09602010343000183>

Rusconi, M.L., Suardi, A., Zanetti, M. et Rozzini, L. (2015). Spatial navigation in elderly healthy subjects, amnesic and non amnesic MCI patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 359(1-2), 430-437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.010>

Serino, S. et Riva, G. (2013). Getting lost in Alzheimer's disease: a break in the mental frame syncing. *Med Hypotheses*, 80(4), 416-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.12.031>

Serino, S., Cipresso, P., Morganti, F. et Riva, G. (2014). The role of egocentric and allocentric abilities in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev*, 16, 32-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.04.004>

Serra, L., Fadda, L., Perri, R., Spanò, B., Marra, C., Castelli, D., ... Bozzali, M. (2014). Constructional apraxia as a distinctive cognitive and structural brain feature of pre-senile Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 38(2), 391-402. doi: 10.3233/JAD-130656

Siegel, A.W. et White, S.H. (1975). The development of spatial representations of large-scale environments. *Adv Child Dev Behav*, 10, 9-55. Found in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1101663>

Skelton, R.W., Bukach, C.M., Laurence, H.E., Thomas, K.G. et Jacobs, J.W. (2000). Humans with traumatic brain injuries show place-learning deficits in computer-generated virtual space. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(2), 157-175. Found in [http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/1380-3395\(200004\)22:2;1-1;FT157](http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1076/1380-3395(200004)22:2;1-1;FT157)

Sorita, E., N'kaoua, B., Larrue, F., Criquillon, J., Simion, A., Sauzéon, H., ... Mazaux, J.M. Do patients with traumatic brain injury learn a route in the same way in real and virtual environments? *Disabil Rehabil*, 35(16), 1371-9. Doi: 10.3109/09638288.2012.738761.

Spagna, A., Martella, D., Sebastiani, M., Maccari, L., Marotta, A. et Casagrande M. (2014). Efficiency and interactions of alerting, orienting and executive networks: the impact of imperative stimulus type. *Acta Psychol*, 148, 209-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2014.02.007>

Spiers, H.J., Burgess, N., Maguire, E.A., Baxendale, S.A., Hartley, T., Thompson, P.J., O'Keefe, J. (2001). Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. *Brain*, 124(12), 2476-89. doi:

<https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2476>

Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C. et Adam S. (2004). L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage. *Neuropsychologie, Solals Editeurs*, Marseille, France.

Vandenberg, S.G. et Kuse, A.R. (1978). Mental rotations, a group test of three-dimensional spatial visualization. *Perceptual and Motor Skills*, 47, 599-601.

Weniger, G., Ruhleder, M., Lange, C., Wolf, S. et Irle, E. (2011). Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 49, 518-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.031>

Wechsler, D. et Stone, C.P. (1987). *Wechsler memory scale-revised*. Psychological Corporation, San Antonio, USA.

Widmann, C.N., Beinhoff, U. et Riepe, M.W. (2012). Everyday memory deficits in very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 33(2), 297-303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.012>

Wood, S., Mortel, K.F., Hiscock, M., Breitmeyer, B.G et Caroselli, J.S. (1997). Adaptive and maladaptive utilization of color cues by patients with mild to moderate Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 12(5), 483–489. doi: <https://doi.org/10.1093/arclin/12.5.483>

Yi, J., Lee, H.C., Parsons, R. et Falkmer T. (2015). The effect of the global positioning system on the driving performance of people with mild Alzheimer's disease. *Gerontology*, 61, 79-88. doi: <https://doi.org/10.1159/000365922>

Zakzanis, K., Quintin, G., Graham, S. et Mraz R. (2009). Age and dementia related differences in spatial navigation within an immersive virtual environment. *Med Sci Monit*,

15(4), 140-150. Found in

https://hcmh.ca/research_articles/Age%20and%20dementia%20related%20differences%20in%20spatial%20navigation%20within%20an%20immersive%20virtual%20environment.pdf

Zazzo R. (1972). Manuel pour l'examen psychologique de l'enfant (3e ed.). Neuchâtel: Delachaux et Niestlé.

	Landmarks of the path without AVS	Landmarks of the path with directional arrows	Landmarks of the path with salient landmarks	Landmarks of the path with a map
1	A chair	A plant	A mail box	A rake
2	A bus stop	Boots	A fire hydrant	A park bench
3	Logs	A bicycle	A car	A tire
4	A shovel	Three Tin barrels	A phone booth	A trash can
5	A parking meter	A street lamp post	Traffic cones	A ball

Table 1. Presentation of the 20 landmarks present in the virtual environment

	AD patients	MCI patients	Healthy Controls	Group effect
Age (Mean)	68.25 (9.63)	70.50 (8.92)	73.05 (8.91)	F (2,55)=1.37, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.05$
Gender (M/F)	8/12	9/9	12/8	Khi ² =0.069, p= <i>ns.</i>
MMS (/30)	24.15 (3.41)	25.56 (1.85)	28.35 (1.35)	F (2,55)=16.00, p<0.001, $\eta^2=0.37$ HC vs MCI: p<0.01 HC vs AD: p<0.001 AD vs MCI : p=0.23
BREF (/18)	14.10 (2.53)	14.61 (2.38)	16.70 (0.92)	F (2,55)=8.84, p<0.001, $\eta^2=0.24$ HC vs MCI : p<0.01 HC vs AD : p<0.001 AD vs MCI : p=1.00
FCSRT-IR Free (/48)	8.30 (6.46)	12.28 (7.17)	31.10 (5.32)	F (2,55)=73.41, p<0.001, $\eta^2=0.73$ HC vs MCI: p<0.001 HC vs AD: p<0.001 AD vs MCI: p=0.18
Total (/48)	19.15 (13.79)	31.78 (10.10)	46.00 (2.05)	F (2,55)=36.55, p<0.001, $\eta^2=0.57$ HC vs MCI: p<0.001 HC vs AD: p<0.001 AD vs MCI: p<0.001
TMT	<i>A time in s</i> 62.70 (30.30)	54.60 (20.60)	43.50 (14.70)	F (2,54)=3.42, p<0.05, $\eta^2=0.11$ HC vs MCI: p=0.45 HC vs AD: p<0.05 AD vs MCI: p=0.84
	<i>A number of errors</i> 0.10 (0.3)	0.06 (0.24)	0.00 (0.00)	F (2,54)=0.96, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.034$
	<i>B time in</i> 186.20 (127.60)	146.1(70.60)	97.60 (51.60)	F (2,54)=3.11, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.11$

	<i>s</i>				
	B number of errors	2.75 (4.60)	1.00 (1.20)	0.79 (1.1)	F (2,52)=0.81, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.03$
					F (2,51)=6.10, p<0.01, $\eta^2=0.19$ HC vs MCI: p=0.43 HC vs AD: p<0.01 AD vs MCI: p=0.21
	Time (s)	91.72 (34.68)	75.69 (20.99)	63.15 (16.77)	
	Omission s	1.39 (2.03)	1.13(1.58)	0.90 (1.21)	F (2,51)=0.43, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.016$
Zazzo Mental rotation	(/40)	4.38 (2.22)	4.54 (2.50)	6.30 (4.86)	F(2,46)=1.57, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.064$
	Forward	5.55 (1.10)	5.56 (1.10)	5.63(1.16)	F (2,54)=0.032, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.0010$
Verbal span	Backward	4.20 (1.24)	4.39 (1.09)	4.32 (1.16)	F (2,54)=0.13, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.0050$
	Forward	4.79 (1.08)	5.11 (1.13)	5.21(0.92)	F (2,54)=0.84, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.031$
	Backward	3.74 (1.28)	4.61 (0.92)	4.68 (0.75)	F (2,54)=5.14, p<0.01, $\eta^2=0.16$ HC vs MCI: p=1.00 HC vs AD: p<0.05 AD vs MCI: p<0.05
Spatial span	Orientati on (/10)	3.37 (1.63)	3.02 (1.57)	2.70 (1.80)	F(2,52)=0.75, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.028$
Skelton survey	Objects (/10)	5.71 (1.88)	5.65 (1.81)	5.19 (1.50)	F(2,52)=0.52, p= <i>ns.</i> , $\eta^2=0.020$

Table 2: Neuropsychological test results. Means are represented as well as Standard deviations in parentheses. ns.=non-significant

	Paths	HC subjects	MCI patients	AD patients	Between- and within-group analysis	p-values
Number of trajectory mistakes (/5)	Path without AVS	1.10(+/-1.02)	1.61(+/-1.14)	2.45(+/-1.05)	<i>Between-group analysis</i>	H(2)=12.70, p<0.01
	Path with arrows	0.10(+/-0.31)	0.06(+/-0.24)	0.30(+/-0.47)		H(2)=4.94, p=ns.
	Path with salient landmarks	0.65(+/-1.04)	0.94(+/-0.87)	1.70(+/-1.17)		H(2)=9.63, p<0.01
	Path with a map	0.90(+/-1.37)	1.78(+/-1.44)	2.40(+/-1.05)		H(2)=12.18, p<0.01
					<i>Within-group analysis</i>	$\chi^2_r = 75.85$, p<0.001
Navigation time	Path without AVS	353.15(+/-24.79)	348.56(+/-15.93)	351.65(+/-12.12)	<i>Between-group analysis</i>	H(2)=0.94, p=ns.
	Path with arrows	331.35(+/-19.23)	331.00(+/-10.76)	339.60(+/-20.85)		H(2)=3.66, p=ns.
	Path with salient landmarks	327.35(+/-12.20)	328.06(+/-10.81)	344.65(+/-30.44)		H(2)=9.02, p<0.05
	Path with a map	344.05(+/-15.81)	347.67(+/-14.47)	361.55(+/-22.32)		H(2)=8.68, p<0.05
					<i>Within-group analysis</i>	$\chi^2_r = 80.36$, p<0.001
Free recall of landmarks (/5)	Path without AVS	3.45(+/-1.15)	2.17(+/-1.25)	1.25(+/-1.33)	<i>Between-group analysis</i>	H(2)=21.08, p<0.001
	Path with arrows	3.70(+/-1.17)	2.56(+/-1.34)	1.80(+/-1.24)		H(2)=17.72, p<0.001
	Path with salient landmarks	4.30(+/-0.80)	3.50(+/-1.29)	2.80(+/-1.40)		H(2)=13.54, p<0.001
	Path with a map	3.30(+/-0.73)	1.78(+/-1.21)	1.70(+/-1.13)		H(2)=21.98, p<0.001
					<i>Within-group analysis</i>	$\chi^2_r = 51.66$, p<0.001
Recognition of landmarks (/5)	Path without AVS	3.35(+/-0.93)	2.83(+/-1.04)	2.45(+/-1.15)	<i>Between-group analysis</i>	H(2)=7.21, p<0.05
	Path with arrows	3.85(+/-1.04)	3.50(+/-0.70)	2.80(+/-1.44)		H(2)=6.36, p<0.05
	Path with salient landmarks	4.85(+/-0.37)	4.28(+/-0.57)	4.30(+/-0.86)		H(2)=10.41, p<0.01

	Path with a map	4.05(+/-0.76)	3.11(+/-1.08)	2.65(+/-1.18)	<i>Within-group analysis</i>	H(2)=15.61, p<0.001 χ^2_r =76.84, p<0.001
False recognition of landmarks (/15)	Path without AVS	0.45(+/-0.69)	1.00(+/-0.97)	0.75(+/-0.85)	<i>Between-group analysis</i>	H(2)=3.95, p=ns.
	Path with arrows	0.40(+/-0.50)	0.78(+/-1.06)	1.20(+/-1.15)		H(2)=6.06, p<0.05
	Path with salient landmarks	0.25(+/-0.55)	0.83(+/-1.42)	1.10(+/-1.29)		H(2)=8.29, p<0.05
	Path with a map	0.10(+/-0.31)	0.56(+/-1.25)	0.45(+/-0.69)	<i>Within-group analysis</i>	H(2)=3.73, p=ns. χ^2_r =14.21, p<0.01
Landmarks ordering(/5)	Path without AVS	3.20(+/-1.54)	2.22(+/-1.59)	1.55(+/-1.32)	<i>Between-group analysis</i>	H(2)=10.74, p<0.01
	Path with arrows	4.30(+/-1.30)	3.17(+/-1.62)	1.85(+/-1.60)		H(2)=18.39, p<0.001
	Path with salient landmarks	4.70(+/-0.73)	3.56(+/-1.65)	2.80(+/-1.70)		H(2)=14.73, p<0.001
	Path with a map	3.15(+/-2.01)	1.78(+/-1.59)	1.30(+/-1.03)	<i>Within-group analysis</i>	H(2)=8.90, p<0.05 χ^2_r =32.87, p<0.001
Direction choice at each intersection (/5)	Path without AVS	4.30(+/-1.03)	3.67(+/-0.97)	3.05(+/-1.19)	<i>Between-group analysis</i>	H(2)=12.79, p<0.01
	Path with arrows	4.75(+/-0.55)	4.11(+/-0.90)	3.80(+/-0.83)		H(2)=15.33, p<0.001
	Path with salient landmarks	4.80(+/-0.52)	4.00(+/-1.03)	3.45(+/-1.19)		H(2)=20.83, p<0.001
	Path with a map	3.90(+/-1.21)	3.44(+/-1.34)	2.60(+/-1.05)	<i>Within-group analysis</i>	H(2)=10.47, p<0.01 χ^2_r =33.46, p<0.001
Path outline choice (0=true or 1=false)	Path without AVS	0.25(+/-0.44)	0.72 (+/-0.46)	0.80(+/-0.41)	<i>Between-group analysis</i>	H(2)=14.21, p<0.001
	Path with arrows	0.60(+/-0.50)	0.67 (+/-0.49)	0.85 (+/-0.37)		H(2)=3.17, p=ns.

	Path with salient landmarks	0.20(+/-0.41)	0.50 (+/-0.41)	0.75 (+/-0.44)		H(2)=11.94, p<0.01
	Path with a map	0.30(+/-0.47)	0.50 (+/-0.41)	0.55(+/-0.51)		H(2)=2.76, p=ns.
					<i>Within-group analysis</i>	$\chi^2_r=12.16$, p<0.01

Table 3. Mean and standard deviations of main and secondary outcomes measures. AVS=Additional Visual Cues

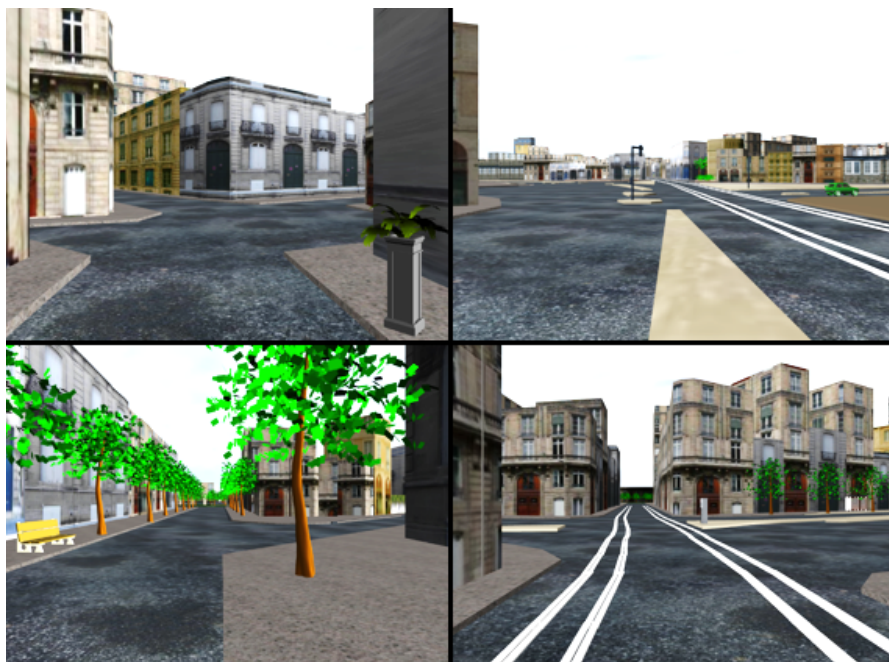


Figure 1: Different pictures of virtual environment of a Bordeaux district.

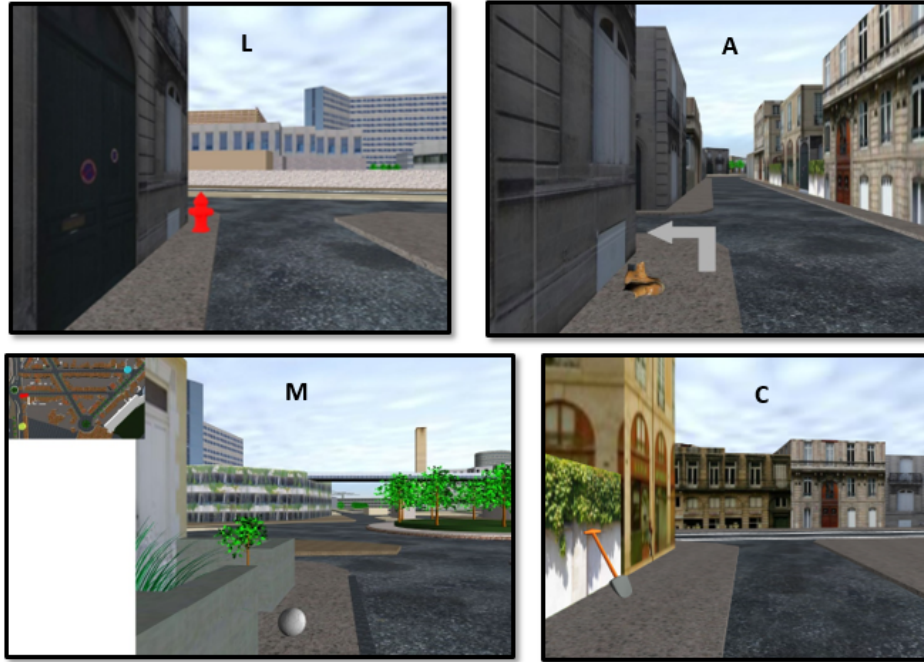


Figure 2: Examples of different navigation cueing. L: Salient landmarks; A: Directional arrows; M: Allocentric map of environment; C: Path without additional visual stimuli

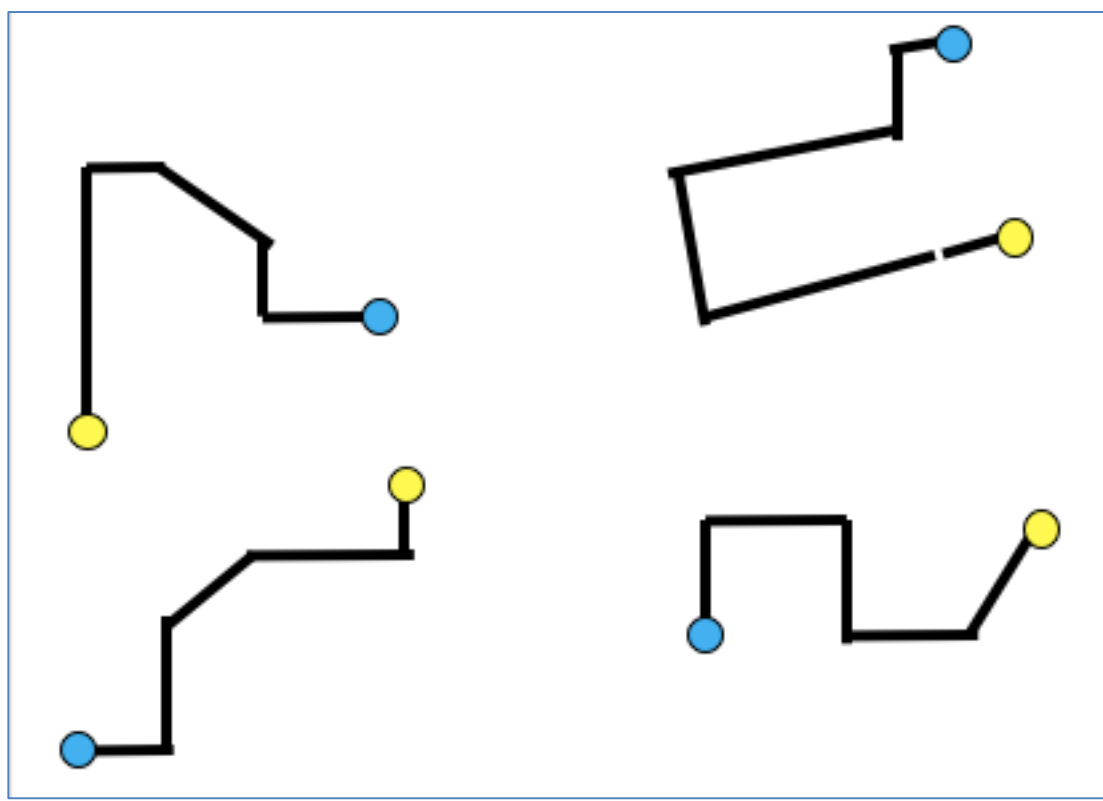


Figure 2 bis. Example of stimuli used to assess survey knowledge

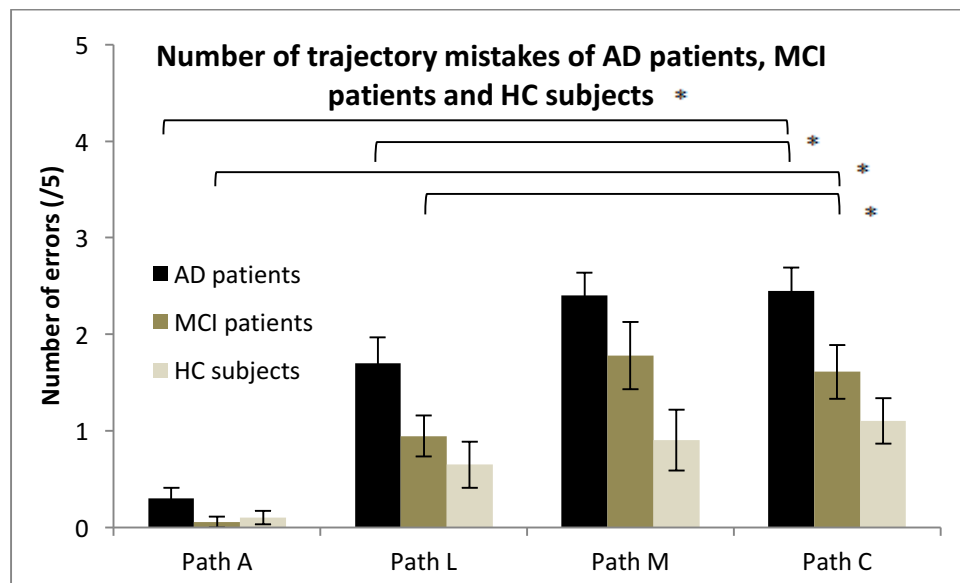


Figure 3. Number of trajectory mistakes of AD patients, MCI patients and Healthy Control (HC) subjects on the path with arrows (A), the path with salient landmarks (L), the path with a map (M) and the path without additional visual stimuli (C). The results of AD patients are shown in black, those of MCI patients in dark grey and those of HC subjects in light grey.

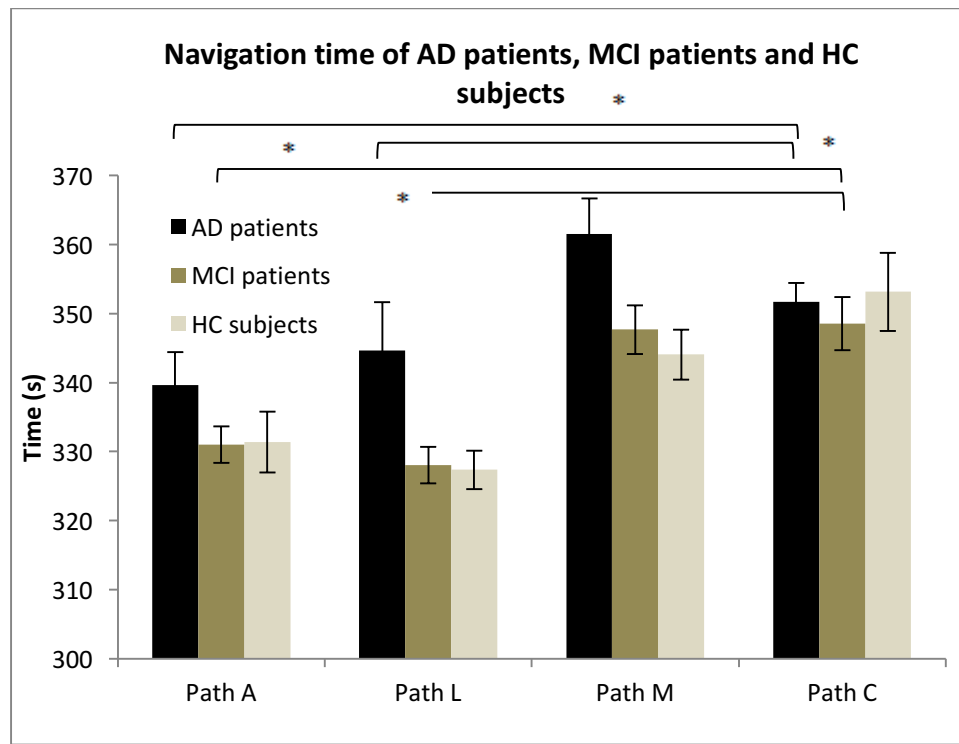


Figure 4. Navigation time of AD patients, MCI patients and Healthy Control (HC) subjects on the path with arrows (A), the path with salient landmarks (L), the path with a map (M) and the path without additional visual stimuli (C). The results of AD patients are shown in black, those of MCI patients in dark grey and those of HC subjects in light grey.

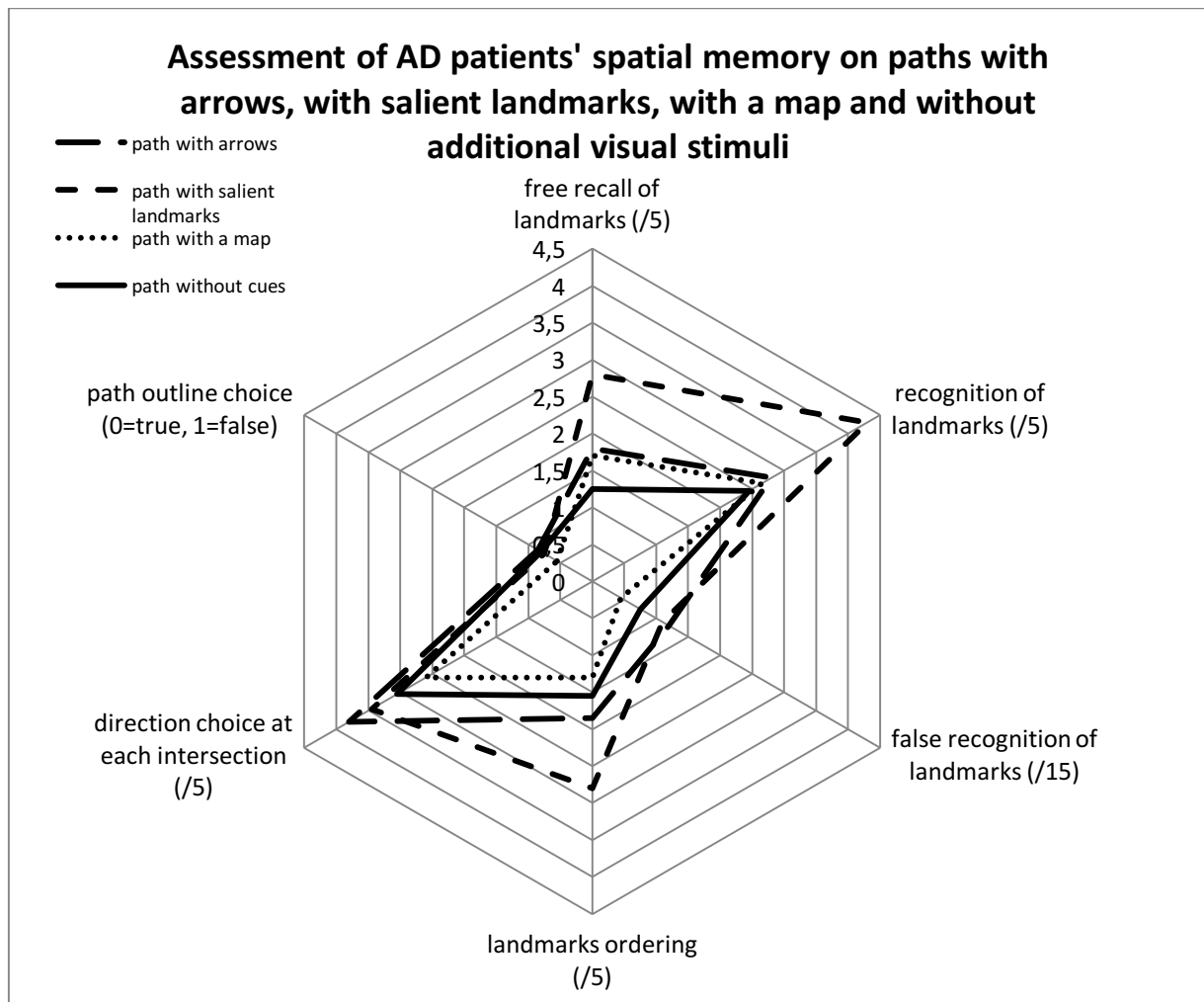


Figure 5. Assessment of AD patients' spatial memory on path with arrows, with salient landmarks, with a map and without additional visual stimuli

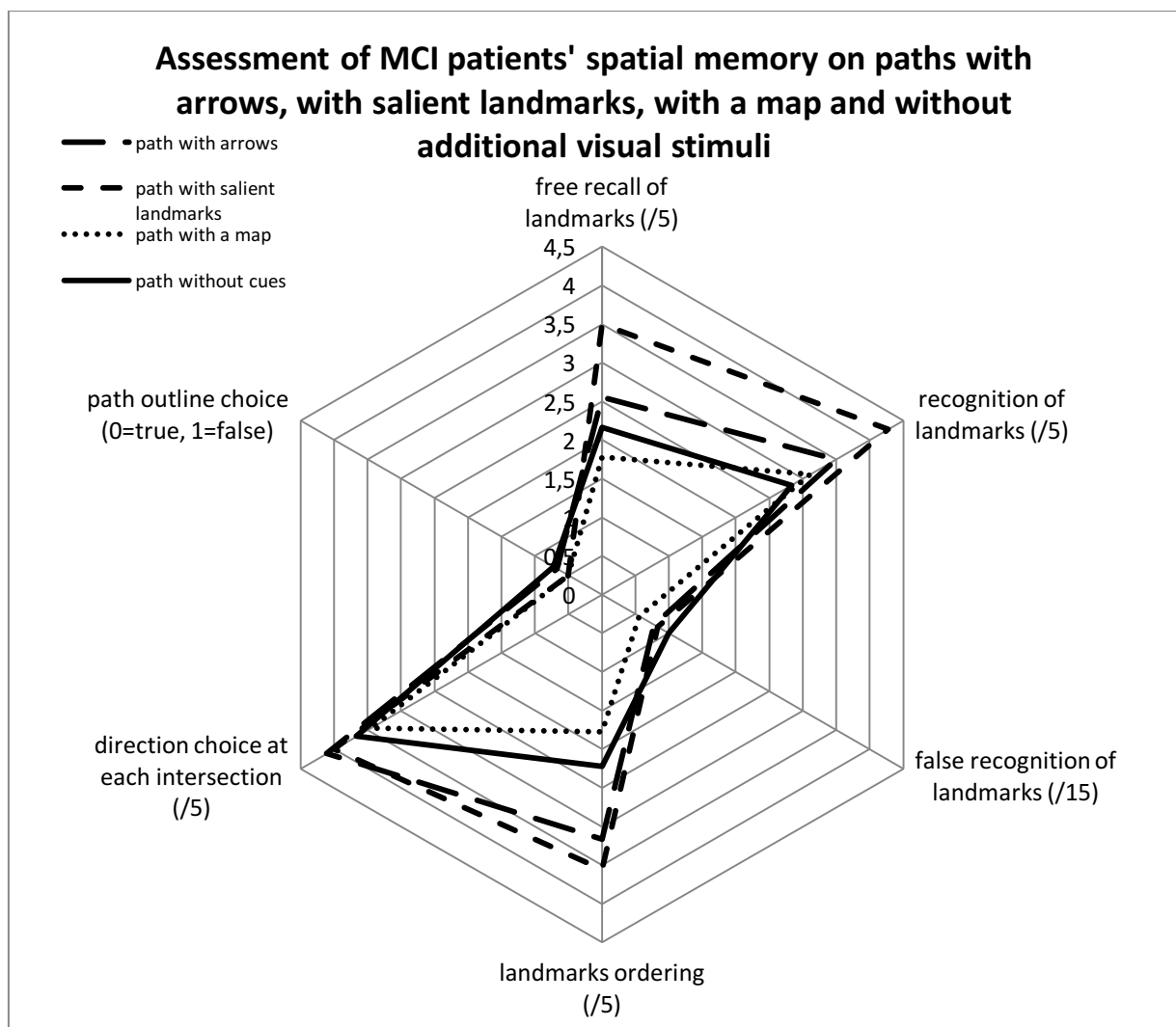


Figure 6. Assessment of MCI patients' spatial memory on path with arrows, with salient landmarks, with a map and without additional visual stimuli

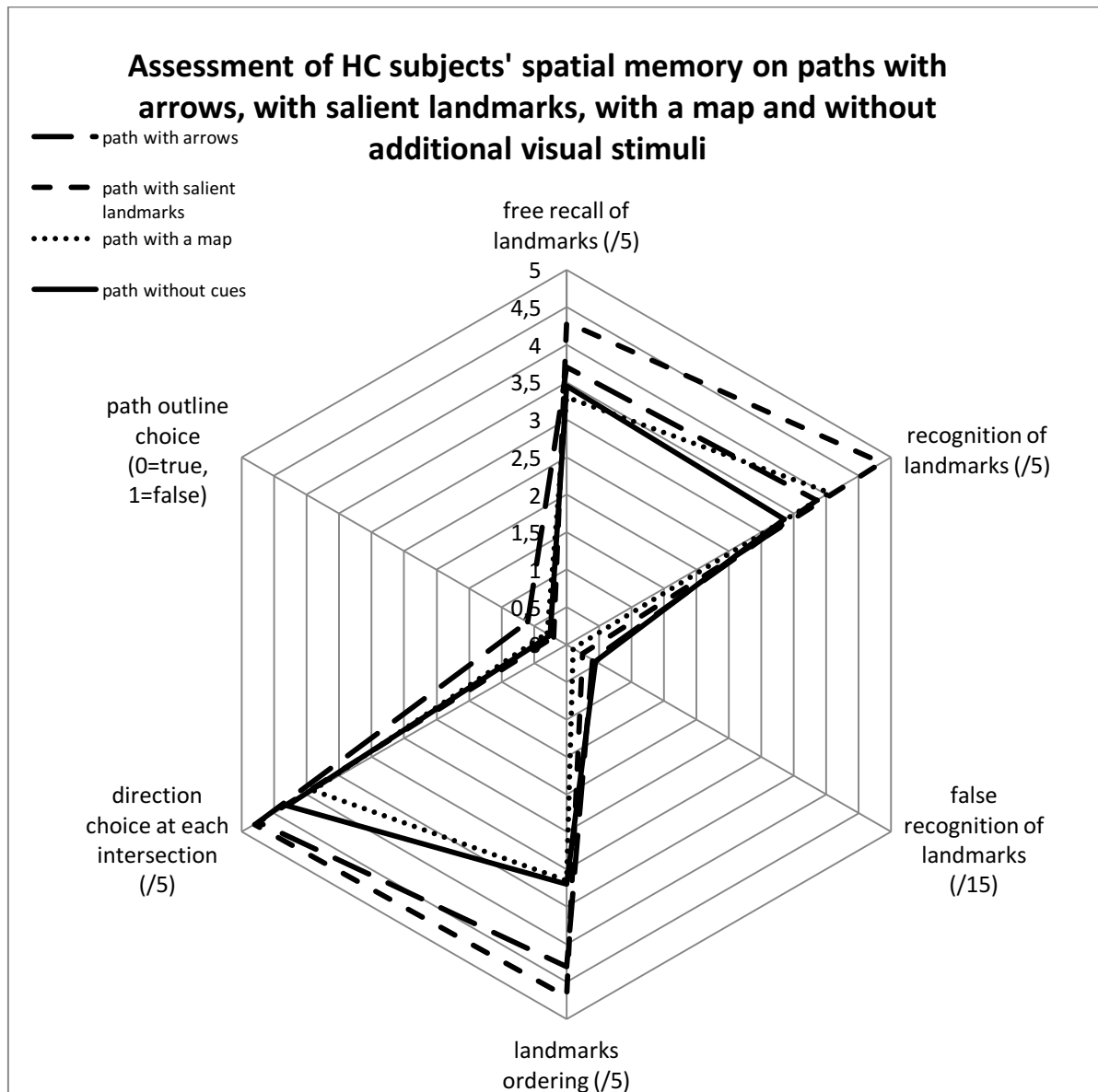


Figure 7. Assessment of HC subjects' spatial memory on path with arrows, with salient landmarks, with a map and without additional visual stimuli

ETUDE 4 : INFLUENCE DE STIMULI AUDITIFS NON-CONTEXTUELS SUR LA PERFORMANCE DE NAVIGATION SPATIALE EN REALITE VIRTUELLE DE PATIENTS POST-AVC ET DE SUJETS CONTRÔLES

De nombreux patients cérébro-lésés présentent une désorientation topographique, notamment après un Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Ces difficultés sont souvent reliées à des troubles attentionnels, mnésiques et/ou dysexécutifs. Les outils de réalité virtuelle sont des moyens efficaces d'évaluer l'orientation topographique et la navigation spatiale dans cette population. Ils permettent de recréer des environnements virtuels proches de ceux réels, mais également d'y intégrer des stimuli ajoutés au logiciel. Dans une précédente étude (Cogné et al., 2016), les stimuli auditifs non contextuels utilisés au sein du supermarché virtuel VAP-S, correspondant à des sons environnementaux sans lien sémantique avec la tâche à accomplir ni le supermarché se déclenchant avec une périodicité fixe, n'affectaient pas la performance de navigation des patients cérébro-lésés. Mais les sons utilisés étaient très peu saillants sur un plan perceptif ou cognitif. Lavie et al. (2005) ont émis une « Load theory » qui suggère que la perception est un processus de capacité limitée qui traite de façon automatique tous les stimuli en fonction de ses capacités. Les stimuli distracteurs non contextuels et non-signifiants seraient alors mieux perçus lors d'une tâche de faible charge perceptive que lors d'une tâche plus exigeante. L'une de nos hypothèses est que la tâche de courses dans le supermarché est de haut niveau perceptif, ce qui limite l'impact des stimuli distracteurs non-signifiants administrés. A l'inverse, Lavie et al (2003) ont montré que des distracteurs signifiants avaient une influence sur la performance lors d'une tâche de recherche visuelle, quelle que soit sa difficulté. Caduff et Timpf (2008) ont décrit 3 types de saillance pour les points de repères utilisés lors d'une tâche de navigation : une saillance perceptive, définie par la capacité d'un objet ou d'une région de focaliser l'attention exogène ou passive d'un sujet ; une saillance cognitive, correspondant à une focalisation active ou endogène de l'attention du fait d'indices informant le sujet navigant sur la localisation de sa cible ; une saillance contextuelle, étroitement reliée à la tâche à effectuer et à sa modalité.

Nous souhaitons évaluer l'impact de stimuli auditifs non contextuels saillants sur le plan perceptif ou cognitif sur les composantes de navigation et de mémoire spatiale dans une tâche de courses par des patients cérébro-lésés présentant un syndrome dysexécutif. L'objectif de cette étude pilote était de connaître le type de stimuli auditifs pouvant agir comme distracteurs lors d'une tâche de navigation spatiale effectuée par des patients présentant un syndrome dysexécutif, dans un objectif ultérieur de prise en charge rééducative.

Nous avons donc inclus dans cette étude 40 patients présentant un premier AVC hémisphérique droit ou gauche, et 30 sujets contrôles appariés selon l'âge et le genre. Les participants étaient d'abord familiarisés avec le VAP-S, puis il leur était proposé pendant 5 jours consécutifs de réaliser une tâche de courses dans le supermarché en recherchant 7 objets pendant un temps limité à 30 minutes. Les 5 tâches de courses étaient réalisées : soit sans stimuli auditifs, soit avec des sons provenant d'êtres vivants, soit avec des sons provenant d'objets du supermarché, soit avec des « bips », soit avec l'énoncé de noms d'intrus. Les stimuli auditifs se déclenchaient selon un ordre aléatoire toutes les 25 secondes. L'ordre de passation des tâches de courses et l'ordre d'administration des stimuli auditifs étaient randomisés. Le critère de jugement principal était un score composite de performance comprenant le temps de navigation et le nombre d'objets collectés dans le supermarché, évaluant la performance de navigation. Les critères de jugement secondaires étaient : le rappel libre et le remplacement sur un plan des objets collectés lors de la tâche et l'auto-évaluation de l'influence des stimuli auditifs sur la

performance. Une évaluation des fonctions exécutives était également réalisée à l'aide de la batterie GREFEX.

Il existait une différence statistiquement significative entre les patients et les sujets contrôles concernant la performance de navigation au sein du VAP-S. Chez les patients, nous avons mis en évidence une différence significative concernant la performance de navigation entre la condition sans stimuli auditifs et les 4 conditions avec stimuli auditifs non-contextuels, avec une dégradation de la performance de navigation en présence des sons, notamment chez les patients présentant des troubles dysexécutifs authentifiés par le GREFEX. Les patients se décrivaient également perturbés par la présence des sons provenant d'êtres vivants, d'objets du supermarché et de l'énoncé de noms d'intrus par rapport à la condition avec bips. En présence de l'énoncé de noms d'intrus, le nombre d'objets rappelés après la tâche de navigation était significativement moins important que lors de la condition sans stimuli auditifs. Il n'existait pas de différence significative entre les différentes conditions sonores concernant le remplacement des objets sur un plan effectué par les patients et les sujets contrôles.

Certains stimuli auditifs non-contextuels de haute saillance cognitive et perceptuelle semblent donc perturber une tâche cognitive de haut niveau effectuée par des patients cérébro-lésés dans les suites d'un AVC, et plus particulièrement ceux présentant des troubles dysexécutifs. Ce type de stimuli pourrait être intégré dans des techniques de rééducation entraînant des patients avec des troubles dysexécutifs à inhiber des stimuli non pertinents.

Influence of non-contextual auditory stimuli on navigational performance of patients who have had a stroke and healthy control subjects: A pilot study

Running head: Non-contextual auditory stimuli and navigation

Mélanie Cogné, MD¹, Marie-Hélène Violleau¹, Dr Evelyne Klinger, Eng, PhD^{2,3}, Professeur Pierre-Alain Joseph, MD, PhD^{1,3}

¹ *Rehabilitation Medicine Unit and EA4136, University of Bordeaux, Bordeaux, France, +33556795546. Melanie.cogne@chu-bordeaux.fr; marie-helene.violleau@etu.u-bordeaux.fr; pierre-alain.joseph@chu-bordeaux.fr.*

² *Digital Interactions Health and Disability Lab, ESIEA, Laval, France, +33 246 59 46 00. evelyne.klinger@esiea.fr.*

³ *French Institute for Research on Handicap, France*

35 pages

3 Tables

3 Figures (all black and white)

Correspondence should be addressed to:

Mélanie Cogné
Service de Médecine Physique et de Réadaptation
CHU de Bordeaux
33076 Bordeaux
France
E-mail: melanie.cogne@chu-bordeaux.fr.

Acknowledgments

The authors thank the University of Bordeaux for promoting the study. The authors thank Anna Moraitis for copy-editing the manuscript. The authors thank also all the patients and healthy control subjects for their participation to the study.

Abstract

Introduction: Topographical disorientation is a frequent deficit among patients with a stroke. Spatial navigation can be well explored in this population using virtual environments that closely resemble real neighborhood but also permit addition of stimuli. Some authors did not find any influence of non-contextual auditory stimuli on the navigational performance in the Virtual Action Planning-Supermarket (VAP-S). But the perceptual or cognitive load of the periodic random sounds which were not related to the task was not high.

Aim: We investigated how non-contextual auditory stimuli with high load influence the performance of brain-injured patients in the VAP-S.

Methods: Four kinds of auditory stimuli were considered: Sounds from Living Beings, Sounds from Supermarket's Objects, Beeping Sounds and Names of Products which were not available in the supermarket. The study included 40 patients with a stroke and 30 healthy controls.

Results: Patients' navigation performance decreased in the conditions with Sounds from Living Beings, Sounds from Supermarket's Objects and with the Names of Other Products which were not in the supermarket ($p < 0.05$), especially in the case of patients with dysexecutive disorders.

Conclusion: These stimuli could be used in Neurorehabilitation paradigms, in order to train patients with dysexecutive disorders to inhibit disruptive stimuli.

Key words: spatial navigation; virtual reality; VAP-S; auditory stimuli; executive functions

Introduction

Spatial navigation

Navigating from a spatial location to another is a common challenge in daily life. Navigational strategies depend on internal factors (age, medical history, lifestyle, previous navigational experiments, and spatial skills) and on external environmental factors (environment complexity such as architecture of the buildings, crossings of streets; presence of sounds or landmarks). Navigation can rely on externalized representations such as a map, or on internal representations derived from sensory experience. Spatial cues and spatial representations play an important role in spatial navigation, as well as executive processes such as “novelty detection, selection or maintenance of navigational goals, route planning, conflict resolution and resetting mechanisms” (Wolbers and Hegarty, 2010). Other factors to be taken into consideration are attentional (Iaria et al., 2008) and memory processes (Eichenbaum, 2017) that can affect the efficiency of spatial navigation.

Topographical disorientation and stroke

Our research focuses on many cases of patients who have lost the ability to navigate on their own. The rather heterogeneous symptomatology has been grouped under the term of “topographical disorientation” (Aguirre and D’Esposito, 1999), but the evaluations used to describe this issue are non-standardized and too diverse. Indeed, small-scale evaluations are often used but reflect only partially the behaviour of patients in a real environment (Cushman, Stein and Duffy, 2008).

Having a stroke is a major public health concern (Ishikawa et al., 2008; Vermeer, Longstreth and Koudstaal, 2007). Patients who have had a stroke may suffer from spatial navigational difficulties, frequently related with attentional, mnemonic or executive dysfunctions.

Chrastil (2013) suggested neural correlates to each cognitive process involved in spatial navigation, and thereby demonstrated the extent of cognitive processes and brain areas involved, in particular hippocampic and para-hippocampic gyri, caudal nucleus and retrosplenial cortex. After a stroke, patients may also suffer from executive dysfunction, defined by Luria (1969) as the “responsibility [of the frontal lobe] to programming, monitoring, and regulating behaviour”.

Dysexecutive disorders and auditory stimuli

Only few studies have evaluated the impact of auditory stimuli on performances of patients with dysexecutive disorders. For example, Manly et al. (2002) found an improvement of performances (i.e. completing the task) during the Shallice and Burgess’ Six Elements Task by using periodic auditory alerts. Von Cramon, Matthes-Von Cramon and Mai (1991) used as a rehabilitation technique a Problem Solving Training, in which each problem is broken down in steps, and then each step is saturated/overloaded with auditory and/or visual cues, first general ones then more specific. Aubin et al. (1999) found a daily-life improvement after a rehabilitation technique based on Problems’ Cueing Technique applied to ecological tasks.

Virtual environments and auditory stimuli

The use of virtual environments representative of real ones makes it possible to obtain a large-scale spatial cognition evaluation (Cushman et al., 2008), contrary to paper-and-pencil tests, which are only partially correlated to real environment performances (Hegarty et al., 2006). Virtual reality allows the user to be active in simulated activities and offers many advantages for the assessment of the cognitive functions in brain-damaged patients (Rose, Brooks and Rizzo, 2005). Virtual environments can be close to real environments, but virtual reality also allows us to implement additional stimuli, which increase the information present

in the virtual environment (Klinger, Cherni and Joseph, 2014). Typically, two types of additional software stimuli may be used: i) contextual stimuli, which are semantically or topographically related to the task; and ii) non-contextual stimuli, without any direct link to the task. The stimuli may be of different modalities, such as visual, auditory, tactile, or olfactory, and can be administered separately or in various combinations.

Several studies have assessed the impact of auditory stimuli on virtual spatial navigation among healthy subjects. First, Ardito et al. (2007) assessed the impact of 3 auditory stimuli (a piece of music semantically associated with each item in an exhibit in a museum, a musical background and no auditory stimulus) while navigating with a keyboard in a virtual museum. The results showed an improvement of the navigation performance (i.e. number of errors when recalling the information collected on the exhibit of the virtual museum and the speed of the task's execution) of the healthy control subjects informed of the semantic link between the music and the task. Then, Smyth (2007) demonstrated an increase of navigation speed in a driving simulator (navigation with a wheel in front of a computer screen) with the help of auditory road-turn cues, more than with the help of visual stimuli or without stimuli. Few studies have so far evaluated the impact of auditory stimuli on virtual spatial navigation among patients presenting topographical disorientation. Maidenbaum et al. (2013) showed that in virtual twisting corridors, visually impaired subjects have a much better navigational performance, when using an auditory white cane, to navigate the routes as swiftly as possible while minimizing the amount of collisions, compared to the situation without the auditory white cane. Among patients with Alzheimer's disease, Yi et al. (2015) found an increase of navigational performance (decrease of the number of trajectory mistakes) in a driving simulator with auditory instructions, which generally enabled subjects to reach their destination.

The VAP-S

In our study, we used the Virtual Action Planning-Supermarket (VAP-S), created by Klinger and Marié in 2002 (Klinger et al., 2006). The VAP-S simulates a medium-size 3D-supermarket where we can find most of the objects present in a real supermarket. It allows the participant to perform a shopping task by filling a virtual grocery cart with different items from a pre-established list and proceed to the cashier's desk to pay for these items. During the unfolding of the task, it records different variables which describe the performance of the participant, such as the total distance in meters covered by the user, the total time taken to complete the task, the number of items purchased, the number of correct actions, the number of errors, the number of stops, the duration of stops and the time taken to pay. To address new research issues, contextual and non-contextual visual and auditory stimuli have been later added to the software (Cherni, Joseph and Klinger, 2012).

Klinger et al. (2006), Josman et al. (2009) and Werner et al. (2009) showed the ability of this virtual reality tool for assessing executive functions in patients with Parkinson's disease, Stroke and Mild Cognitive Impairments: the performance with the VAP-S has been shown to strongly correlate with the executive functions.

After having added auditory stimuli in the VAP-S, Cogné et al. (2016) showed that contextual auditory stimuli, such as a sonar effect or the names of products, improved patient's performance in the VAP-S compared with that of the control group measured by the composite performance score described later in this paper. Contextual stimuli benefited most patients with severe executive dysfunction or with severe unilateral neglect. But no influence of non-contextual auditory stimuli, such as periodic randomized noises, was reported for patients who had had a stroke and healthy control subjects. This result could be explained by the "Load Theory", which suggests a "reduced sensory cortex response to unattended stimuli in conditions of high perceptual load in the attended task" (Lavie et al., 2004). But stimuli which are linked

semantically to the task could negatively impact the performance, even when a high perceptual or cognitive task was meant to be executed (Lavie et al., 2004). Indeed, Caduff and Timpf (2008) defined 3 types of salience of landmarks used for navigation: a Perceptual Salience, “which defines the exogenous (or passive) potential of an object or region for acquisition of visual attention”; a Cognitive Salience, “which is an endogenous (or active) mode of orienting attention, triggered by informative cues providing advance information about the target location”; and a Contextual Salience, “which is tightly coupled to modality and task to be performed”. As far as we know, the influence of non-contextual stimuli linked semantically to the task on a navigational task on patients with focal hemispheric lesion has not been studied yet.

The main aim of the present study was to investigate whether non-contextual auditory stimuli, with high perceptual or cognitive level, could influence the navigational performance of patients who had had a stroke in the VAP-S. The secondary aim of the study was to investigate whether the performance with non-contextual stimuli was correlated to the executive dysfunction, using the GREFEX battery (Godefroy et al., 2010). To this end, patients and healthy control subjects were tested in five conditions. As baseline served a control condition without additional auditory stimuli. The four other conditions involved: Sounds from Living Beings; Sounds from Supermarket’s Objects; Beeping sounds occurring every 25 seconds; Names of other Products which were not available in the supermarket.

Methods

2.1. Study sample

In a convenience sample, we recruited patients who have had a stroke that were in- or out- patients at the Physical and Rehabilitation Medicine department of the University Hospital of Bordeaux, and healthy control subjects. We included 40 patients (11 were female, 29 were male; mean age=62 years; SD=10.27; 33-77 years) who have had a stroke both on the right and the left side damage (18 on the left, 22 on the right side of the brain). The average delay between the stroke outcome and the inclusion in the present study was about 8 months. 30 had an ischemic stroke, 10 had a hemorrhagic stroke. Each patient had a unilateral focal hemispheric stroke documented by MRI (Magnetic Resonance Imaging), but no previous history of neurological and psychiatric illness, and full control of their visuo-motor coordination. This last aspect was confirmed by the patients' ability to follow a circle with the computer mouse and to click on its left button five times with their preferred hand. As healthy control subjects, we selected 30 people without prior history of brain damage (13 were male, 17 were female; mean age=55 years; SD=21.95; 27-88 years).

Patients and healthy control subjects could both speak and read fluent French, and could understand and follow short instructions. Neither patients nor healthy control subjects demonstrated any of the following exclusion criteria: loss of visual acuity which prevents the use of a computer; average or severe deafness; major behavioural problems or comprehension deficits; dementia according to the criteria of the DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition* (DSM-IV TR, 2003) or legal incapacity; epileptic seizure during the six months preceding the testing except for the two weeks after the brain damage onset; pregnancy or breast-feeding.

This study was promoted by the University of Bordeaux, was approved by the Ethics Committee of *Sud-Ouest et Outre-mer III* on October 2016 and had obtained written consents from all patients and healthy control subjects prior to testing.

The age of the patients (33-77 years; mean=62 years; SD=10.27) and of the control subjects (27-88 years; mean=55 years; SD=21.95) did not differ significantly ($t(2)=-1.85$, $p=0.07$). 28% of the patients and 43% of the control subjects were female; both groups were comparable in terms of male vs female ratio ($X^2(1)=1.43$, $p=0.23$). Patients evaluated their computer skills between 0 and 4.5/5 (0=low; mean=1.99; SD=1.52) and the control subjects between 0 and 4.7/5 (mean=2.60; SD=1.27).

See Table 1 for details

2.2. Instruments

The VAP-S task

The VAP-S test task was to purchase seven items from a clearly marked list of products, to then go to the supermarket checkout, to pay for the collected items and then to leave the store, in less than 30 minutes. Participant entered the supermarket behind the virtual cart and could navigate freely within the VAP-S via the keyboard arrow keys. The list of the items was displayed on the right-hand side of the screen throughout the assessment. Once the subject selected an item from the virtual shelf by clicking with the mouse, it disappeared from the side of the screen and appeared in the virtual cart. Oral and written instructions were provided to the participants before the beginning of the training and evaluation sessions. The training session allowed the subjects to familiarise themselves with the software and the tools, by completing a

similar but not identical task. This training task was performed without any time limit, so that the results were independent of the subjects' dexterity or a possible comprehension deficit.

Outcome measures of the VAP-S

The software VAP-S allows us to collect recorded data: the number of products purchased n , which is an accuracy criterion (the maximum number of products was seven); the total time in seconds t , which is a rapidity criterion; the time of navigation t' , which corresponds to the total time minus the time needed for the payment. A composite performance score P quantified the subject's performance, made up of the weighted ratio between time of navigation and number of products purchased (if $n \neq 0$).

$$P = \left(\frac{t'}{n} \right) / \left(\frac{n}{7} \right)$$

The time to obtain one product was calculated by dividing the time of navigation by the number of products which were purchased. Since the main purpose of this task was to collect as many of the objects as possible, the rapidity was weighted by the number of products purchased. Thus, the time per product was divided by the ratio of number of products purchased (i. e. $n/7$).

This composite score was already used in a previous study.²⁵ It can be used only if the number of collected products differs from 0.

Neuropsychological measures

All patients had a neuropsychological evaluation (Table 2), which included:

- the Mini Mental Examination State for evaluating global cognitive efficiency (Folstein and Folstein, 1975).

-the GREFEX battery, including the Stroop test, the Modified Card Sorting Test, the Trail Making Test part A and B, a verbal fluency test, the six elements test, the Brixton Test and a paper and pencil version of the dual task test, for evaluating executive functions (Godefroy et al., 2010).

2.3. Procedure

The subjects performed the task in a quiet and darkened room to limit further distractions. They were sited at a table with a computer mouse and keyboard, in front of the computer's screen displaying the virtual environment VAP-S. The auditory stimuli were issued from a headphone. Patients and healthy control subjects were tested in five conditions. As baseline served a condition without additional auditory stimuli (A). The other conditions involved non-contextual stimuli, which were: Beeping sounds occurring every 25 seconds (B); Sounds from Living Beings (L); Sounds from Supermarket's Objects (O) and Names of other Products which were not in the supermarket (N). This last condition gave additional semantic information.

The five conditions were administered on five consecutive days, one test per day, starting at the same hour. The order of the five conditions was randomized. In each condition, every subject of this study evaluated the impact of the various auditory stimuli on their performance. First, they selected by means of a vertically visual analogue scale (0-10) how much the auditory stimuli influenced their performance in the VAP-S (0=no influence of the auditory stimuli, 10=major influence of auditory stimuli). Then, they indicated if this impact had been positive or negative.

Furthermore, every subject was asked after the VAP-S evaluation to say the name of the objects they collected in the supermarket, and to re-position them on a plan of this supermarket.

2.4. Data analysis

According to the Mauchly's Test of Sphericity, in our data set the assumption of sphericity had been violated, in particular for the main judgment criterion (i.e. the performance): $\chi^2(2)=349.21$, $p=0.001$. That is why we used a non-parametric approach in this paper.

We used Kruskal-Wallis tests to perform between-group analyses. Within-group analysis was performed with Wilcoxon Signed-Rank tests. Correlations between performances and the neuropsychological tests were performed with Spearman's correlations. The threshold for statistical significance was set at 0.05.

3. Results

See Table 3 for details

All the participants purchased at least one item, and so the navigation performance was measured by the composite performance score P.

Effect of non-contextual stimuli on the navigation performance in the VAP-S (Figure 1)

There was a statistical difference between patients and healthy control subjects concerning the navigation performance during the five conditions (without Auditory Stimuli: $H(1)=21.92$, $p<0.001$; with Sounds from Living Beings: $H(1)=25.32$, $p<0.001$; with Beeping sounds : $H(1)=21.92$, $p<0.001$; with Sounds from Objects : $H(1)=25.44$, $p<0.001$; with the Names of other Products : $H(1)=30.45$, $p<0.001$).

In healthy control subjects, there was no statistical difference in the navigation performance between the five conditions ($p>0.05$).

In patients, there was a statistical difference between the conditions Without Auditory Stimuli and with:

- Sounds from Living Beings ($z=4.11$, $p<0.001$),
- Beeping sounds ($z=2.19$, $p<0.05$),
- Sounds from Objects ($z=3.25$, $p<0.01$),
- Names of other Products ($z=5.05$, $p<0.001$).

In patients, the conditions “with Sounds from Living Beings”, “with Sounds from Objects” and “with the Names of other Products” decreased significantly the performances comparing to the condition “without Auditory Stimuli”.

Please insert Figure 1 around here.

We did not observe any significant differences between the left (n=18) and the right (n=22) brain-damaged patients concerning their navigation performance in the VAP-S (Without Auditory Stimuli: $H(1)=0.17$, $p=0.68$; with Sounds from Living Beings: $H(1)=0.027$, $p=0.87$; with beeping sounds: $H(1)=0.060$, $p=0.81$; with Sounds from Objects: $H(1)=0.54$, $p=0.46$; with the Names of Products: $H(1)=0.39$, $p=0.53$).

Self-assessment of the impact of auditory stimuli on subject's performance (Figure 2)

There was no significant difference between patients and control subjects for the self-assessment of the impact of sounds of Living beings ($H(1)=0.15$, $p=0.70$), Beeping sounds ($H(1)=2.26$, $p=0.13$), Sounds from Supermarket Objects ($H(1)=0.001$, $p=0.98$) and Names of other Products ($H(1)=1.71$, $p=0.19$) on their performance.

There was a significant difference regarding patients for the self-assessment of the impact of sounds between Beeping sounds and each of the following: Sounds from Living Beings ($z=-2.95$, $p<0.01$), Sounds from Objects ($z=2.98$, $p<0.01$), and the Names of other Products ($z=3.72$, $p<0.001$). Patients felt disadvantaged by the non-contextual sounds type Sounds from Living Beings, Sounds from Objects and Names of Products compared to Beeping sounds.

There was no significant difference regarding healthy control subjects for the self-assessment of the impact of sounds between Beeping sounds and each of the following: Sounds from Living Beings ($z=-0.85$, $p=0.39$), Sounds from Objects ($z=-0.17$, $p=0.87$) and Names of other Products ($z=0.83$, $p=0.41$).

Please insert Figure 2 around here.

Effect of non-contextual stimuli on memory

There was a significant difference between patients and healthy control subjects concerning the *verbal recall of the collected objects* in the conditions Without Auditory Stimuli ($H(1)=14.41$, $p<0.001$), Sounds from Living Beings ($H(1)=17.47$, $p<0.001$), Beeping sounds ($H(1)=6.88$, $p<0.001$), Sounds from Objects ($H(1)=19.01$, $p<0.001$) and Names of other Products ($H(1)=19.49$, $p<0.001$). The control subjects' verbal recall of the collected objects was superior to the patients' one.

There was no statistical difference between the five conditions concerning the control subjects' verbal recall of the collected objects ($p>0.05$).

There was no significant difference between the condition Without Auditory Stimuli and the following conditions: with Sounds from Living Beings, with Beeping sounds, with Sounds from Objects concerning the patients' verbal recall of the collected objects ($p>0.05$). There was a significant difference between the condition Without Auditory Stimuli and the condition with Names of other Products concerning the patients' verbal recall of the collected objects ($z=-3.72$, $p<0.001$).

For the distance in a plan between the placed objects and the real place, please note that, if the participant could not place any object on the plan, the distance was considered as being 21centimeters (i.e. the width of the paper sheet; this procedure was done 12 times for the patients' group, never for the healthy control subjects' group). There was a statistical difference between patients and healthy control subjects concerning the distance between the placed objects and the real place in the conditions Without Auditory Stimuli ($H(1)=14.34$, $p<0.001$), Sounds from Living Beings ($H(1)=17.25$, $p<0.001$), Beeping sounds ($H(1)=7.49$, $p=0.01$), Sounds from Objects ($H(1)=9.88$, $p<0.001$) and Names of other Products ($H(1)=6.19$, $p<0.001$).

The patients' distance between the placed objects and the real place was superior to the healthy controls' one.

There was no significant difference concerning the patients' and the controls' distance between the placed objects and the real place in a plan between the 5 conditions ($p>0.05$).

Effect of dysexecutive disorders on the performance

We divided patients in 2 subgroups according to the presence or absence of dysexecutive disorders, as evaluated by the GREFEX battery (see Table 2).²⁸ Because 3 patients refused to perform the neuropsychological evaluations, the further analyses include only 37 patients. In the group with dysexecutive disorders (N=30), 23 patients were male and 7 were female; the mean age was 63.00 years (± 9.57); 17 had a right-hemispheric stroke and 13 had a left-hemispheric stroke; 21 strokes were ischemic and 9 were hemorrhagic; concerning their level of education, 5 of them had a level 1, 16 had a level 2 and 9 had a level 3. In the group without dysexecutive disorders (N=7), 4 patients were male and 3 patients were female; the mean age was 60.14 years (± 12.91); 3 had a right-hemispheric stroke and 4 had a left-hemispheric stroke; all stroke were ischemic; concerning their level of education, 2 had a level 2 and 5 had a level 3.

The performances of patients with dysexecutive disorders were significantly decreased in the conditions with sounds from Living Beings ($z=4.12$, $p<0.001$), with Beeping Sounds ($z=2.56$, $p<0.05$), Sounds from Supermarket's Objects ($z=3.20$, $p<0.01$) and Name of other Products ($z=4.47$, $p<0.001$) compared to the condition Without Auditory Stimuli.

Please insert Figure 3 around here.

There was a significant correlation between the number of failed GREFEX' tests and the performances in the conditions without auditory stimuli ($r_s=0.40$, $p<0.05$), with Sounds from Living Beings ($r_s=0.39$, $p<0.01$), with Beeping Sounds ($r_s=0.45$, $p<0.01$), with Sounds from Supermarket's objects ($r_s=0.37$, $p<0.05$) and with the Names of other Products ($r_s=0.33$, $p<0.05$). More GREFEX tests were failed, more navigation performance was low.

Discussion

The present study demonstrates that non-contextual stimuli with high perceptual or cognitive salience may have a negative impact on spatial navigation in a virtual environment and suggests that these stimuli could be used in neurorehabilitation paradigms, training patients to inhibit useless/disruptive stimuli.

Methodological aspects

The VAP-S had already shown its ecological validity with patients who have had a stroke.²³ In the present study, the participants were first familiarized with the same virtual supermarket, but the collected objects were different from the objects of the evaluations' lists, and the familiarization time was necessary to ensure that differences between participants were not due to a lack of dexterity or a comprehension deficit. Then, the shopping tasks were done in the same virtual supermarket, but their order and the lists of objects were randomized.

Concerning the studied population, all patients have had a hemispheric stroke. Their cognitive impairments were diverse, but it reflected the population of a rehabilitation medicine unit, and this diversity was necessary in order to make correlations between performances in the VAP-S and dysexecutive disorders.

To evaluate the executive functions, we chose the GREFEX evaluation, because it is well validated in the literature in patients who have had a stroke (Godefroy et al., 2010).

Effect of non-contextual stimuli on navigation performance

We showed a negative effect of each of the non-contextual stimuli (i.e. Sounds from Living Beings, beeping sounds, Sounds from Supermarket's Objects and Names of Products) on patients' performance, especially on patients with dysexecutive disorders.

The negative effect of Sounds from Living Beings, Sounds from Supermarket's Objects and Names of Products is consistent with our initial hypothesis. We had stipulated that non-contextual stimuli with a high perceptual or cognitive salience would interfere with patients' performances, especially with those patients who had difficulties to inhibit, linked to dysexecutive troubles. The Names of Products which were not in the supermarket were the most disruptive for patients' performances, which is consistent with previous literature.³¹ Patients themselves also felt that the Names of Products were the most distractive stimuli.

The fact that beeping sounds negatively influence patients' performance is not consistent with previous literature. Thus, Manly et al. (2002) found that periodic auditory alerts were helpful to make patients with dysexecutive disorders complete a modification of Shallice and Burgess' Six Elements task. But, in Manly's study, the patients were informed that the periodic auditory alerts would help them to accomplish the task, which was not the case in our study. This difference may explain our results.

Effect of non-contextual stimuli on memory

In our study, there was a significant difference between the condition Without Auditory Stimuli and the condition with the Names of Products concerning the patients' verbal recall of the collected objects. Patients made more recall omissions in the condition with Names of Products which were not in the supermarket than in the condition Without Auditory Stimuli. This result is consistent with previous literature. Thus, Meilinger et al. (2016) showed in 53 healthy participants navigating in a virtual district that they performed more accurately at unnamed

intersections than at intersections which names were arbitrary (not related to the visual impression). Based on dual tasking and verbal overshadowing, we assumed that the competition between visual research in the VAP-S and Names of Products which were not in the supermarket resulted in poorer performances as observed. This concept of overshadowing had already been described in previous studies (Meilinger et al., 2016; Schooler and Engstler-Schooler, 1990; Huff and Schwan, 2008; Meissner, Brigham and Kelley, 2001).

Further studies

It would be interesting to set up larger scale studies with the VAP-S and to create a larger virtual supermarket with more aisles and products. In fact, the VAP-S contains only 3 aisles, and some of healthy control subjects seemed to acquire quickly a cognitive map of the VAP-S.

The comparison of effects in real-world situations would also be recommended in order to examine the question of virtual-real transfer. Furthermore, it would be interesting to confirm these results in patients with dysexecutive disorders secondary to other aetiologies, such as traumatic brain injury, brain tumours or cerebellum lesions. Lastly, these non-contextual auditory stimuli with a high perceptual or cognitive salience could be included in rehabilitation paradigms, in order to train patients with dysexecutive troubles to inhibit disruptive information.

Conclusion

In this randomized controlled trial, we administered 4 types of non-contextual auditory stimuli during a navigational task in the virtual supermarket VAP-S to patients who have had a hemispheric stroke. We found that patients' navigation performance decreased in the presence

of each of the 4 auditory stimuli (i.e Sounds from Living Beings, Beeping sounds, Sounds from Supermarket's Objects and Names of Products which were not in the supermarket), especially for those patients with dysexecutive disorders. Furthermore, the patients felt disadvantaged by the occurrence of Names of Products which were not in the VAP-S, and this distraction decreased the memory performance after the navigation period. These non-contextual auditory stimuli with a high perceptual or cognitive salience could be included in rehabilitation paradigms, in order to train patients with dysexecutive troubles to inhibit disruptive information. A greater knowledge of these processes would allow a more accurate selection of patients for whom this kind of rehabilitation might be useful.

Word count: 4365 for the main text

Acknowledgements

The authors thank the University of Bordeaux for promoting the study. The authors thank Anna Moraitis for copy-editing the manuscript. The authors thank also all the patients and healthy control subjects for their participation to the study.

Disclosure Statement

The Authors declare that there is no conflict of interest for this study.

Funding support

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

- Aguirre, G. & D'Esposito, M. (1999). Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*, 122, 1613-1628. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468502>.
- Ardito, C., Costabile, M.F., Angeli, A. & Pittarello, F. (2007). Navigation Help in 3D Worlds: Some Empirical Evidences on Use of Sound. *Multimedia Tools and Applications*, 33, 201-216. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/s11042-006-0060-0>
- Aubin, G., Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., Roguet, A. & Le Gall, D. (1999). *Application d'une procédure d'indication à la rééducation d'un trouble de la résolution de problèmes* (pp. 167-88). Azouvi P, Perrier D, Van der Linden M, eds.
- Caduff, D. & Timpf, S. (2008). On the assessment of landmark salience for human navigation. *Cogn. Process*, 9, 249-267. Retrieved from <https://link.springer.com/article/10.1007/s10339-007-0199-2>
- Cherni, H., Joseph, P.-A. & Klinger, E. (2012). *Study of the impact of added contextual stimuli on the performance in a complex virtual task among patients with brain injury and controls*. Proceedings of the 9th Intl Conf. Disability, Virtual Reality & Assoc. Tech., Laval, France.
- Chrastil, E. (2013). Neural evidence supports a novel framework for spatial navigation. *Psychonomic Bulletin & Review*, 20, 208-27. doi: 10.3758/s13423-012-0351-6.
- Cogné, M., Knebel, J.-F., Klinger, E., Bindschaedler, C., Rapin, P.A & Clarke, S. (2016). The effect of contextual auditory stimuli on virtual spatial navigation in patients with focal hemispheric lesions. *Neuropsychological Rehabilitation*, 6, 1-16. doi: 10.1080/09602011.2015.1127260.
- Cushman, L.A., Stein, K. & Duffy, C.J. (2008). Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology*, 71, 888–895. doi: 10.1212/01.wnl.0000326262.67613.fe.

DSM-IV-TR. (2003). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé*. ISBN 2-294-00663-1. Elsevier Masson, Paris.

Eichenbaum, H. (2017). The role of the hippocampus in navigation is memory. *J Neurophysiology*, 117, 1785-1796. doi: 10.1152/jn.00005.2017.

Folstein, M.F. & Folstein, S.E. (1975). Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198.

Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., Le Gall, D. & Meulemans, T. (2010). Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol.*, 68, 855-64. doi: 10.1002/ana.22117

Hegarty, M., Montello, D.R., Richardson, A.E., Ishikaya, T. & Lovelace, K. (2006). Spatial abilities at different scales: Individual differences in aptitude-test performance and spatial-layout learning. *Intelligence*, 34, 151-176.

Huff, M. & Schwan, S. (2008). Verbalizing events: overshadowing or facilitation? *Mem. Cogn.*, 36, 392–402. <https://doi.org/10.3758/MC.36.2.392>

Iaria, G., Fox, C.J., Chen, J.K., Petrides, M & Barton, J.J. (2008). Detection of unexpected events during spatial navigation in humans: bottom-up attentional system and neural mechanisms. *Eur J Neurosci.*, 27, 1017-25. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06060.x

Ishikawa, S., Kayaba, K., Gotoh, T., Nago, N., Nakamura, Y., Tsutsumi, A. & Kajii, E. (2008). Incidence of total stroke, stroke subtypes, and myocardial infarction in the Japanese population: the JMS Cohort Study. *J Epidemiol.*, 18, 144-50. Doi: <http://doi.org/10.2188/jea.JE2007438>

Josman, N., Kizony, R., Hof, E., Goldenberg, K., Weiss, P.L & Klinger, E. (2009). Using the Virtual Action Planning-Supermarket for Evaluating Executive Functions in People with Stroke ». *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23, 879-887. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.013>

Klinger, E., Chemin, I., Lebreton, S. & Marié R.M. (2006). Virtual Action Planning in Parkinson's Disease: AControl Study. *Cyberpsychology & Behavior*, 9, 342-47. <https://doi.org/10.1089/cpb.2006.9.342>

Klinger, E., Cherni, H. & Joseph, P.A. (2014). Impact of contextual additional stimuli on the performance in a virtual activity of daily living (vADL) among patients with brain injury and controls. *Int J Disabil Hum Dev*, 13, 377-382. Doi: <https://doi.org/10.1515/ijdhhd-2014-0331>

Lavie, N., Hirst, A., de Fockert, J.W. & Viding, E. (2004). Load theory of selective attention and cognitive control. *J Exp Psychol Gen.*, 133, 339-54.

Luria, A.R. (1969). *Frontal lobe syndromes* (Vol. 2, pp. 725-757). P. J. Vinken & G. W. Bruyn Eds. Handbook of clinical neurology.

Maidenbaum, S., Levy-Tzedek, S., Chebat, D.-R. & Amedi, A. (2013). Increasing Accessibility to the Blind of Virtual Environments, Using a Virtual Mobility Aid Based On the "EyeCane": Feasibility Study. *Plos one*, 8: e72555. Doi : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072555>

Manly, T., Hawkins, K., Evans, J., Woldt, K. & Robertson, I.H. (2002). Rehabilitation of executive function: facilitation of effective goal management on complex tasks using periodic auditory alerts. *Neuropsychologia*, 40, 271-81. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00094-X)

Meilinger, T., Schulte-Pelkum, J., Frankenstein, J., Hardless, G., Laharnar, N...Bülthoff, H.H. (2016). How to Best Name a Place? Facilitation and Inhibition of Route Learning Due to Descriptive and Arbitrary Location Labels. *Front Psychol.*, 1, 7-76. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00076

Meissner, C.A., Brigham, J.C. & Kelley, C.M. (2001). The influence of retrieval processes in verbal overshadowing. *Mem. Cogn.*, 29, 176–186. <https://doi.org/10.3758/BF03195751>

Rose, F.D., Brooks, B.M. & Rizzo, A.A. (2005). Virtual reality in brain damage rehabilitation: review. *Cyberpsychol Behav*, 8, 241-262. doi: 10.1089/cpb.2005.8.241

Schooler, J.W. & Engstler-Schooler, T.Y. (1990). Verbal overshadowing of visual memories: some things are better left unsaid. *Cogn. Psychol.*, 22, 36–71. [https://doi.org/10.1016/0010-0285\(90\)90003-M](https://doi.org/10.1016/0010-0285(90)90003-M)

Smyth, C. (2007). Sensitivity of Subjective Questionnaires to Cognitive Loading While Driving with Navigation Aids: A Pilot Study. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 78, B39-B50. Retrieved from <http://www.ingentaconnect.com/content/asma/asem/2007/00000078/A00105s1/art00007>

Vermeer, S.E., Longstreth, W.T. Jr & Koudstaal, P.J. (2007). Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.*, 6, 611-9. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9

Von Cramon, D.Y., Matthes-Von Cramon, G. & Mai, N. (1991). Problem-solving deficits in brain-injured patients: a therapeutic approach. *Neuropsychological Rehabilitation*, 1, 45-64. <http://dx.doi.org/10.1080/09602019108401379>

Werner, P., Rabinowitz, S., Klinger, E., Korczyn, A.D & Josman, N. (2009). Use of the Virtual Action Planning Supermarket for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 301-309. <https://doi.org/10.1159/000204915>

Yi, J., Lee, H.C., Parsons, R. & Falkmer, T. (2015). The effect of the global positioning system on the driving performance of people with mild Alzheimer's disease. *Gerontology*, 61, 79-88. doi: 10.1159/000365922

Tables

Demographic status		Healthy control subjects (N=30)	Patients (N=40)	T-tests (p)
Age	<i>Mean (±SD)</i>	54.87 (±22.02)	62.20 (±10.27)	0.05
Gender	<i>Men/Women : number</i>	17/13	29/11	0.06
Level of education	Level 1; Level 2; Level 3	2; 6; 22	7; 19; 14	0.003
Aetiology of stroke	<i>Ischemic/haemorrhagic</i>	NA	30/10	NA
Hemisphere of the stroke	<i>Right/Left</i>	NA	22/18	NA
Delay between the stroke and the inclusion	<i>Mean (±SD)</i>	NA	8 months	NA
Familiarity with doing shopping in a supermarket				
Regularly doing the shopping in a supermarket	<i>Number</i>	27	33	0.18
Regularly doing the shopping by themselves in a supermarket	<i>Number</i>	24	30	0.09
Requiring assistance to do shopping in a supermarket prior to stroke	<i>Number</i>	0	2	0.08
Using a shopping list	<i>Number</i>	14	23	0.08
Use with a computer				
Regular use of a computer	<i>Number</i>	28	30	0.02
Number of activities done with a computer (work, communication, entertainment, other activity)	<i>Mean (±SD)</i>	2.40(±1.10)	1.50 (±1.35)	0.001
Confident in using a computer	<i>Mean (±SD)</i>	2.52 (±1.26)	1.99 (±1.52)	0.06

Table 1. Demographic status, familiarity with doing shopping and use with a computer

		Patients with executive disorders (N=30)	Patients without executive disorders (N=7)
		<i>Mean (±SD)</i>	<i>Mean (±SD)</i>
Mini Mental State examination	Total score	25.30 (±3.93)	28.71 (±1.11)

Stroop test	Duration of the denomination part (in seconds)	117.08 (± 68.44)	66.33 (15.29)
	Number of errors during the denomination part	6.20 (± 12.25)	0.71 (1.50)
	Duration of the lecture part (in seconds)	80.46 (± 37.33)	53.33 (19.73)
	Number of errors during the lecture part	1.13 (± 2.16)	0.71 (1.11)
	Duration of the interference part (in seconds)	204.00 (± 104.44)	137.17 (41.23)
	Number of errors during the interference part	13.70 (± 21.80)	1.71 (1.89)
Modified Card Sorting test	Number of correct categories (/6)	3.33 (± 2.45)	5.17 (1.17)
The Trail Making test (TMT)	Duration of the TMT part B minus the TMT part A (in seconds)	155.59 (± 114.67)	66.86 (40.72)
	Number of errors during the TMT part B minus the TMT part A	2.63 (± 1.77)	0.43 (0.60)
Verbal fluency test	Number of recalled words during the Lexical fluency (with the letter "P")	10.17 (± 7.55)	17.71 (5.56)
	Number of recalled words during the Semantic fluency (animals)	20.77 (± 10.70)	24.86 (7.56)
The Six Elements test	Rank score	3.22 (± 2.17)	5.00 (1.15)
Brixton test	Number of errors	26.07 (± 7.36)	24.71 (7.41)
Dual task test	Mu score	6.82 (± 152.76)	120.92 (169.77)

Table 2. Neuropsychological results

SD=standard deviation

		Healthy control subjects (N=30)	Patients (N=40)	Kruskal-Wallis tests
Navigation performance (seconds)	<i>without auditory stimuli</i>	112.73 (± 230.22)	243.86 (± 254.61)	H(1)=21.92, p<0.001
<i>Mean ($\pm SD$)</i>	<i>with sounds from living beings</i>	84.71 (± 65.25)	927.58 (± 2925.85)	H(1)=25.32, p<0.001

	<i>with beeping sounds</i>	85.64 (± 65.78)	266.23 (± 326.58)	H(1)=21.92, $p < 0.001$
	<i>with sounds from supermarket's objects</i>	81.44 (± 62.31)	607.08 (± 1039.82)	H(1)=25.44, $p < 0.001$
	<i>with name of other products</i>	95.06 (± 76.57)	1547.44 (± 3631.13)	H(1)=30.45, $p < 0.001$
Time of navigation (seconds)	<i>without auditory stimuli</i>	535.17 (± 347.16)	1002.65 (± 420.61)	H(1)=21.81, $p < 0.001$
Mean ($\pm SD$)	<i>with sounds from living beings</i>	572.03 (± 368.02)	1112.70 (± 425.60)	H(1)=22.76, $p < 0.001$
	<i>with beeping sounds</i>	579.17 (± 383.14)	1051.28 (± 438.30)	H(1)=18.61, $p < 0.001$
	<i>with sounds from supermarket's objects</i>	527.23 (± 313.64)	1168.90 (± 496.30)	H(1)=26.78, $p < 0.001$
	<i>with name of other products</i>	631.07 (± 404.23)	1262.35 (± 399.35)	H(1)=25.44, $p < 0.001$
Number of collected objects (/7)	<i>without auditory stimuli</i>	6.87 (± 0.73)	6.33 (± 1.19)	H(1)=4.64, $p < 0.05$
Mean ($\pm SD$)	<i>with sounds from living beings</i>	6.93 (± 0.25)	6.00 (± 1.71)	H(1)=14.41, $p < 0.001$
	<i>with beeping sounds</i>	6.97 (± 0.18)	6.22 (± 1.22)	H(1)=14.91, $p < 0.001$
	<i>with sounds from supermarket's objects</i>	6.87 (± 0.43)	6.00 (± 1.88)	H(1)=9.85, $p < 0.01$
	<i>with name of other products</i>	6.93 (± 0.25)	5.61 (± 2.12)	H(1)=18.81, $p < 0.001$
Time of the first object found (seconds)	<i>without auditory stimuli</i>	54.94 (± 48.31)	115.67 (± 81.69)	H(1)=16.54, $p < 0.001$
Mean ($\pm SD$)	<i>with sounds from living beings</i>	29.99 (± 22.20)	70.19 (± 77.26)	H(1)=10.74, $p < 0.001$
	<i>with beeping sounds</i>	42.87 (± 51.90)	93.97 (± 85.91)	H(1)=19.05, $p < 0.001$
	<i>with sounds from supermarket's objects</i>	58.44 (± 67.23)	120.66 (± 101.73)	H(1)=17.45, $p < 0.001$
	<i>with name of other products</i>	67.72 (± 90.21)	167.38 (± 200.66)	H(1)=9.34, $p < 0.001$
Distance in the VAP-S (meters)	<i>without auditory stimuli</i>	232.07 (± 88.84)	306.32 (± 122.16)	H(1)=9.62, $p < 0.01$
Mean ($\pm SD$)	<i>with sounds from living beings</i>	225.82 (± 83.41)	320.86 (± 120.86)	H(1)=9.71, $p < 0.01$

	<i>with beeping sounds</i>	253.14 (±103.79)	319.75 (±146.59)	H(1)=4.00, p<0.05
	<i>with sounds from supermarket's objects</i>	227.94 (±62.91)	360.74 (±159.20)	H(1)=15.67, p<0.001
	<i>with name of other products</i>	270.55 (±94.12)	425.34 (±169.14)	H(1)=15.68, p<0.001
Self-assessment of the influence of auditory stimuli on performance (/5cm)	<i>without auditory stimuli</i>	na	na	na
<i>Mean (±SD)</i>	<i>with sounds from living beings</i>	2.15 (±2.18)	2.18 (±2.46)	H(1)=0.15, p=0.70
	<i>with beeping sounds</i>	1.37 (±1.47)	1.05 (±1.75)	H(1)=2.26, p=0.13
	<i>with sounds from supermarket's objects</i>	1.53 (±1.87)	1.68 (±2.05)	H(1)=0.001, p=0.98
	<i>with name of other products</i>	1.84 (±1.76)	2.91 (±2.80)	H(1)=1.71, p=0.19
Number of objects recalled (/7)	<i>without auditory stimuli</i>	6.67 (±0.66)	5.50 (±1.69)	H(1)=14.41, p<0.001
<i>Mean (±SD)</i>	<i>with sounds from living beings</i>	6.67 (±0.80)	5.00 (±2.25)	H(1)=17.47, p<0.001
	<i>with beeping sounds</i>	6.55 (±0.87)	5.68 (±1.65)	H(1)=6.88, p<0.001
	<i>with sounds from supermarket's objects</i>	6.70 (±0.65)	5.23 (±1.83)	H(1)=19.01, p<0.001
	<i>with name of other products</i>	6.43 (±0.82)	4.28 (±2.24)	H(1)=19.49, p<0.001
Distance between the placed objects and the real place (mm)	<i>without auditory stimuli</i>	2.29 (±2.96)	5.58 (±4.35)	H(1)=14.34, p<0.001
<i>Mean (±SD)</i>	<i>with sounds from living beings</i>	1.77 (±2.42)	7.56 (±7.60)	H(1)=17.25, p<0.001
	<i>with beeping sounds</i>	3.40 (±4.08)	6.09 (±4.64)	H(1)=7.49, p<0.01

	<i>with sounds from supermarket's objects</i>	1.91 (± 2.13)	5.47 (± 5.18)	H(1)=9.88, $p < 0.01$
	<i>with name of other products</i>	2.78 (± 2.45)	7.78 (7.48)	H(1)=6.19, $p < 0.05$

Table 3. Comparison between patients and healthy control subjects concerning the navigation and the memory performances in the VAP-S

Na=non-applicable

Figures

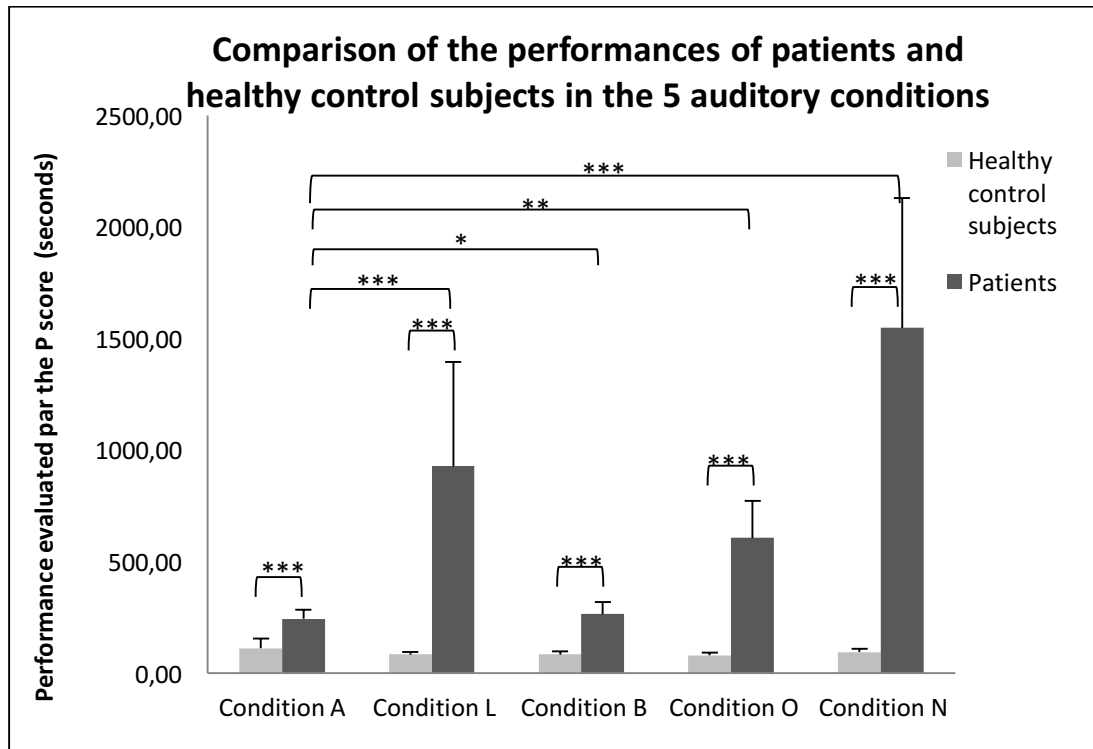


Figure 1. Comparison of the means ($\pm$ -standard deviations) of the patients' and healthy control subjects' navigation performances and between-patients performances in the conditions without Auditory Stimuli (A), with Living being sounds (L), with Beeping sounds (B), with Sounds of Supermarket's Objects (O) and with Names of other Products (N). Performance was measured by the composite performance score P (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$).

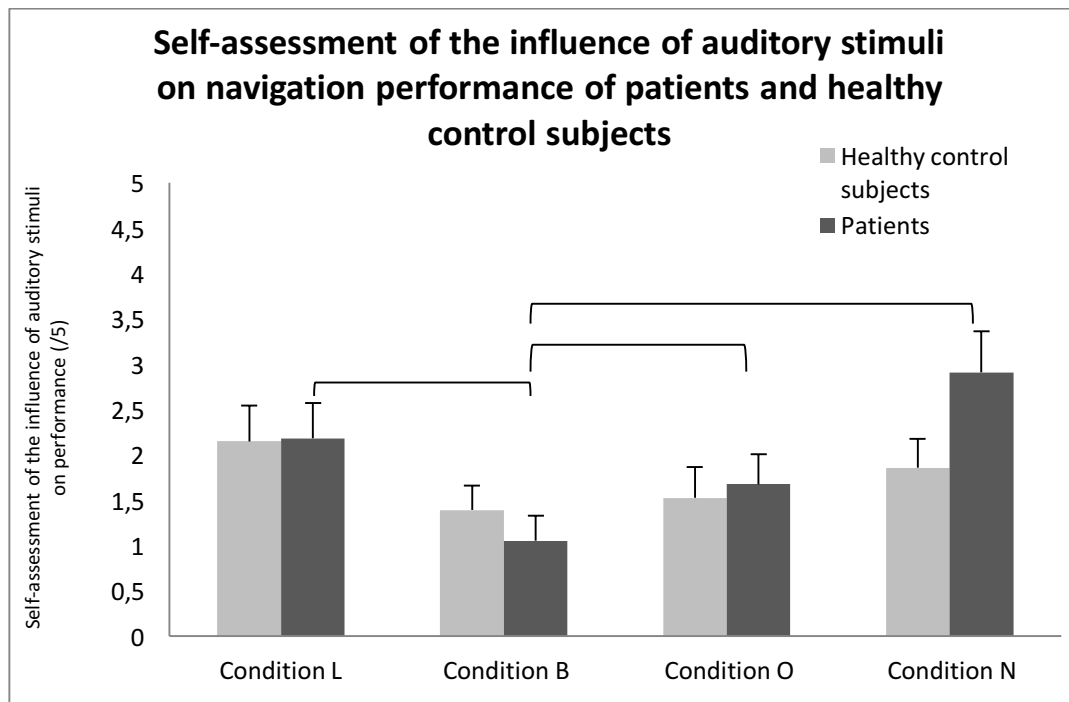


Figure 2. Comparison of the self-assessment of the influence of non-contextual auditory stimuli on the performance between patients and healthy control subjects, and between patients' conditions. Condition L=with Sounds from Living Beings; Condition B=with beeping sounds; Condition O=with Sounds from Supermarket's Objects; Condition N=with the Names of other Products which were not in the supermarket

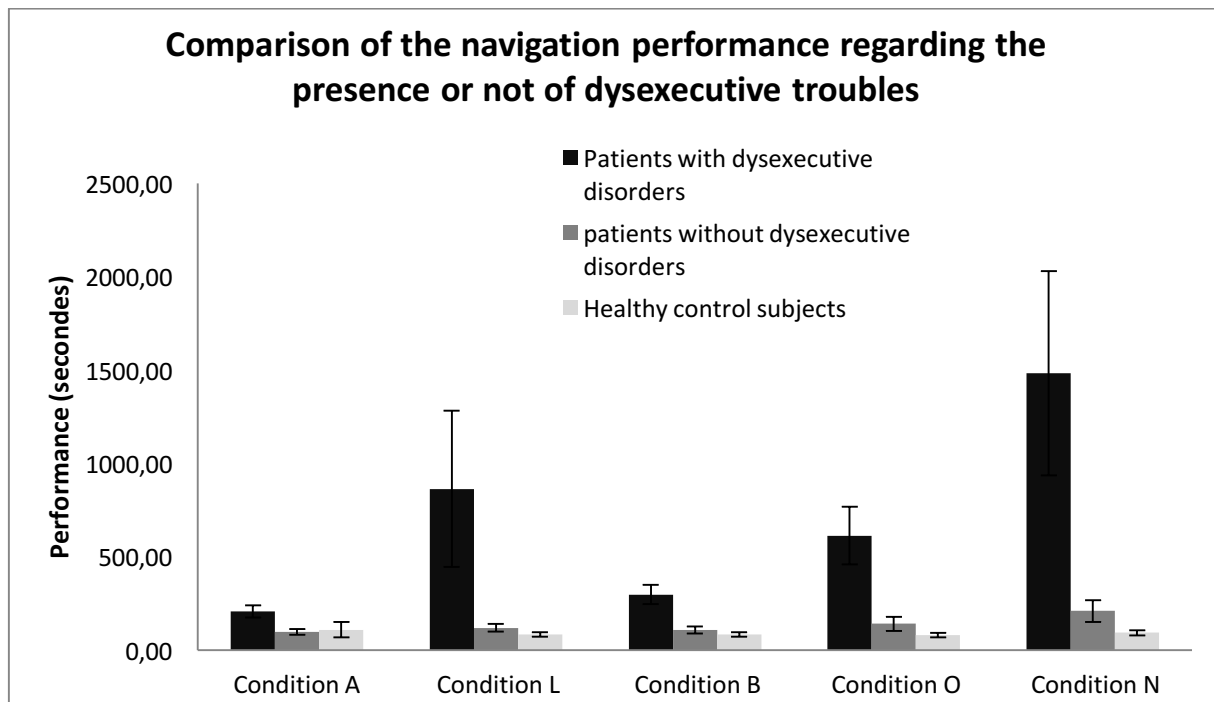


Figure 3. Comparison of the means (+/-standard deviations) of the performances of patients with dysexecutive disorders, patients without dysexecutive disorders and healthy control subjects in the conditions Without Auditory Stimuli (A), with beeping sounds (B), with living being sounds (L), with sounds of supermarket's objects (O) and with Names of other Products (N)

ETUDE 5 : L'EFFET DE L'ASSOCIATION D'UNE ADAPTATION PRISMATIQUE ET DE STIMULI AUDITIFS LATERALISES SUR LA NAVIGATION ET LA MEMOIRE SPATIALE DE PATIENTS HEMINEGLIGENTS

La négligence spatiale unilatérale a pour manifestation centrale une perte de la capacité à réagir à ou à traiter des stimuli sensoriels (visuels, auditifs, tactiles, olfactifs) présentés du côté controlatéral à une lésion cérébrale hémisphérique, associée à une réduction des capacités perceptives, motrices, attentionnelles et/ou représentationnelles du sujet développées à l'intérieur de cet espace (Heilman et al., 1985 ; Vallar, 1995 ; Halligan et al., 1991 ; Kerkhoff, 1999). Elle est souvent observée chez des sujets ayant subi une lésion hémisphérique droite, en particulier au niveau du lobe pariétal inférieur, du lobe temporal supérieur mais également lors d'atteintes frontales et sous-corticales. Le canal visuel est souvent utilisé comme modalité de compensation et de stimulation vers l'hémiespace négligé. Or, divers auteurs ont mis en évidence que les patients héminégligents présentaient également des déficits lors de tâches de détection, d'identification et de localisation de sons controlatéraux. L'adaptation prismatique est une technique de rééducation bottom-up prometteuse de la négligence spatiale unilatérale gauche, et il a été récemment montré qu'elle permettait d'améliorer l'extinction auditive évaluée à l'aide d'une épreuve d'écoute dichotique.

Nous avons souhaité évaluer si les sujets cérébro-lésés droits présentant une négligence spatiale controlatérale visuelle et auditive bénéficient d'un indicage auditif latéralisé lors d'une tâche de navigation simulée en réalité virtuelle. Nous souhaitons également évaluer si l'adaptation prismatique peut avoir un effet sur la détection, le traitement et l'intégration d'indices auditifs latéralisés lors d'une tâche de navigation simulée en réalité virtuelle. Enfin, nous avons souhaité évaluer si le traitement d'indices auditifs latéralisés était dû à un rehaussement de l'attention soutenue ou à un déplacement du foyer attentionnel. Pour cela, nous avons utilisé comme outil un eye-tracking.

Nous avons inclus 22 sujets cérébro-lésés droits avec héminégligence visuelle et auditive controlatérale, 10 sujets cérébro-lésés sans héminégligence et 12 sujets contrôles dans cette étude prospective contrôlée. *L'inclusion des patients cérébro-lésés non héminégligents n'est pas terminée à la date de soumission de cette thèse, car l'étude a été interrompue entre Juin et Août 2017 du fait d'un contretemps technique transitoire.*

Les participants ont été invités à regarder passivement un chemin composé de 6 intersections et de 6 points de repères dans un quartier virtuel, puis à le reproduire activement avec un joystick. Ce trajet était effectué d'abord sans stimuli auditifs, puis dans un second temps avec stimuli auditifs latéralisés. Ces stimuli auditifs latéralisés étaient constitués de « bips » indiquant la direction à prendre à chaque intersection (un bip dans l'oreille droite lorsque le sujet devait tourner à droite, un bip dans l'oreille gauche lorsque le sujet devait tourner à gauche, un bip dans les deux oreilles lorsque le sujet devait aller tout droit). Enfin, après une adaptation prismatique effectuée à l'aide d'une tâche de 100 pointages, les participants effectuaient de

nouveau un trajet en présence des stimuli auditifs latéralisés. Le critère de jugement principal était le nombre d'erreurs de trajectoire lors de la navigation active au sein du quartier virtuel. Le résultat principal de l'étude dans l'état actuel des inclusions est que la navigation spatiale des patients héminégligents visuels et auditifs est significativement améliorée en présence des stimuli auditifs, et encore plus après l'adaptation prismatique. Néanmoins, ces deux dispositifs ne permettent pas à ces patients d'atteindre une performance de navigation similaire à celle des sujets contrôles. De plus, les résultats concernant la mémoire spatiale sont contrastés. L'analyse en eye-tracking retrouve peu de différences significatives après stimulation auditive ni après adaptation prismatique concernant le nombre de fixations oculaires et la durée de fixation oculaire dans les hémis-champs droits et gauches au niveau des intersections.

Cette étude confirme qu'une adaptation prismatique peut faciliter la détection et le traitement de stimuli auditifs latéralisés par des patients héminégligents visuels et auditifs. Sous réserve d'un traitement partiel des résultats, l'analyse en eye-tracking n'est pas en faveur d'un déplacement du foyer attentionnel vers la gauche, mais plutôt d'un rehaussement attentionnel non focalisé.

The effect of the association between prism adaptation and auditory stimuli on spatial navigation in patients with unilateral neglect

Dr Mélanie Cogné, MD^{1,2}; Etienne Guillaud, Eng³; Laurène Guillot²; Dr Evelyne Klinger, Eng, PhD⁴; Pr Jean-René Cazalets, PhD³; Pr Pierre-Alain Joseph, MD, PhD^{1,2}

¹ Rehabilitation Unit, University Hospital of Bordeaux, France; melaniecogne@hotmail.fr; pierre-alain.joseph@chu-bordeaux.fr; tel: +33556795546

² EA4136, Bordeaux University, France; laurene.guillot@etu.u-bordeaux.fr

³ INCIA, Bordeaux, France; Etienne.guillaud@u-bordeaux.fr; jean-rene.cazalets@u-bordeaux.fr

⁴ *Digital Interactions Health and Disability Lab, ESIEA, Laval, France*, +33 246 59 46 00. evelyne.klinger@esiea.fr.

Correspondence should be addressed to:

Mélanie Cogné
Service de Médecine Physique et de Réadaptation
CHU de Bordeaux
33076 Bordeaux
France
E-mail: melanie.cogne@chu-bordeaux.fr.

Abstract

Introduction: Unilateral spatial neglect is a frequent deficit among patients who have had a right-hemispheric stroke and it deteriorates patients' functional outcome. Many of these patients present topographical disorientation. Unilateral neglect concerns also the auditory modality, causing difficulties to detect, identify and integrate lateralized and non-lateralized auditory stimuli. Jacquin-Courtois et al. (2010) showed that a prism adaptation improved the auditory extinction during a dichotic listening task. But the effect of prism adaptation for treatment of auditory stimuli during an ecological task has not been studied yet. The main objective of the present study was to investigate whether patients with a right-hemispheric stroke and a unilateral visual and auditory neglect benefited from an auditory lateralized cueing during a virtual navigation task, and to determine if a prism adaptation improved the detection, the treatment and the integration of auditory cues administered during this virtual navigation task.

Methods: We included 22 patients who have had a right-hemispheric stroke and had a visual and auditory contralesional neglect; 10 patients who have had a right-hemispheric stroke without visual nor auditory contralesional neglect; and 12 healthy control subjects age- and gender-matched in this randomized controlled trial. After a familiarization task, 3 evaluation sessions started. A path, including 6 intersections and one landmark at each, was passively shown to the participants. Afterwards, the participants had to follow the same path actively with the joystick. A path with lateralized beeping sounds indicating the directions and a path without any sounds were followed in a randomized order. After a prism adaptation, a third path with lateralized beeping sounds was followed. The time of navigation and the number of trajectory mistakes were recorded.

Results: There was a significant difference between the 3 groups concerning the number of trajectory mistakes in the conditions without auditory stimuli, with auditory stimuli and after prism adaptation ($p < 0.05$). Nevertheless, patients with unilateral neglect improved significantly their navigation performance in the condition with auditory stimuli compared to the condition without auditory stimuli, and even more so after a prism adaptation ($p < 0.05$). Spatial memory was mostly decreased in the presence of auditory stimuli, but was improved after a prism adaptation (< 0.05).

Discussion: The present study demonstrates the positive effect of auditory cues for spatial navigation in a virtual district on patients with visual and auditory neglect. It demonstrates also the potentiation of the help of auditory cues after a prism adaptation in patients with unilateral neglect.

Introduction

Unilateral neglect is a frequent deficit after a right-hemispheric brain damage in right-handed patients. The spatial unilateral neglect can be defined as a loss of the ability to react or to treat sensory stimuli (visual, auditory, tactile, and olfactory) presented on the contra-lesional side of a hemispheric brain lesion, associated with a reduction of perceptual, motor, attentional or/and representational ability of the subject inside this left space (Heilman et al., 1985; Vallar, 1995; Kerkhoff, 1999).

The visual canal is usually used by the therapists as a compensation and stimulation modality in patients for the stimulated hemi-space (Luauté et al., 2006; Rode et al., 2015), while auditory modality is not used.

Yet, the unilateral neglect is not restricted to the visual repercussion, but also concerns other sensory modalities (Brozzoli et al., 2006), as the auditory one (Bisiach et al., 1984; Soroker et al., 1997; Pavani et al., 2004). These authors highlighted that patients with unilateral neglect had deficits of detection, identification and localization of contra-lesional sounds.

Several authors highlighted that patients with unilateral neglect presented spatialized auditory deficits. In fact, the detection of contra-lesional sounds has been described as pathological in patients with visual unilateral neglect when targets were presented together with other competing sounds (De Renzi et al., 1989; Beaton and MacCarthy, 1993, 1995). Contra-lesional sound detection and identification deficits have been found when using free-field stimulations (Calamaro et al., 1995; Soroker et al., 1995; Deouell and Soroker, 2000) and when using dichotic presentation with an ear-phone (Hugdahl et al., 1991; Bellmann et al., 2001; Pavani et al., 2005). Contra-lesional sound identification deficits have also been described when using a pointing-to-sounds technique (Ruff et al., 1981; Bisiach et al., 1984) and auditory midline perception (Vallar et al., 1995; Kerkhoff et al., 1999; Tanaka et al., 1999). There are also non-lateralized auditory deficits in patients with unilateral neglect (Robertson et al., 1997).

These developments suggest that auditory deficits in unilateral neglect are supported by a disturbance of multisensory spatial integration processes (Spierer et al., 2007). Brain structures like the parietal cortex, the superior temporal lobe (Karnath et al., 2001), the frontal and pre-motor cortex (Husain et Kennard, 1996) could be involved in multisensory spatial integration processes.

Prism adaptation is a promising bottom-up rehabilitation technique for unilateral neglect (see Luauté et al., 2006 for review). Its efficacy on visual (Rossetti and Rode, 2002; Rode et al., 2003, 2006a et b, 2007; Pisella et al., 2006), tactile (Maravita et al., 2003; Dijkerman et al., 2004), and more recently auditory symptoms (Jacquin-Courtois et al., 2010) of the unilateral neglect has been demonstrated. These authors demonstrated that prism adaptation improved one on the neglect symptoms - the auditory extinction - evaluated by a dichotic listening task.

The use of a virtual environment allows us to obtain a large-scale spatial cognition evaluation, which is correlated with that in a real environment. On the contrary, paper-and-pencil tasks evaluating the small-scale spatial cognition are partially correlated with the navigation performance in a real environment (Cushman et al., 2008). The assessment of spatial navigation in a virtual environment has several advantages compared to that in a real environment (Rizzo et al., 2004), notably in terms of cost and safety. It also allows us to collect immediate performance feedback with various forms and modalities. It also enables us

to administer, in a controlled and standardized way, the cues in order to improve the person's errorless performance and allows us to develop and introduce potential aids for spatial navigation. In this study, we used a software representing a virtual district of a North American medium-sized town, developed by an engineer for the University of Bordeaux (EA4136). A similar software representing a district of Bordeaux (France) has already proven its usefulness to evaluate spatial navigation in patients with brain injury (Sorita et al., 2013) and in elderly patients (Taillade et al., 2013). Other virtual reality tools have been already used to evaluate spatial cognition in patients with unilateral neglect (Broeren et al., 2007; Kim et al., 2010). Furthermore, it has been already shown with the virtual supermarket VAP-S that patients with spatial unilateral neglect after a brain lesion benefited from non-lateralized contextual auditory cues for spatial navigation (Cogné et al., 2016). These sounds consisted of a sonar effect (beeps where the frequency and the tonality increased when the participants were close to a product of the shopping list) and the name of products pronounced when the participants were close to a product of the list. Both kinds of sounds improved the navigation performance of the participants, evaluated using a composite score between time of navigation and number of collected products.

Some studies evaluated the impact of cues on spatial neglect. It has been shown that in patients with neglect the accuracy of stimuli in the contralesional space was slow or even impossible when competing distracters were present (Wojciulik et al., 2004). This phenomenon is explained by the perceptual extinction in presence of a double stimulation, where a stimulus in the contralesional field is not perceived when it is presented with another simultaneous stimulus in the ipsilesional field, whereas it is perceived when presented alone (Posner, 1987). Nevertheless, despite this bias, some stimuli have been shown to be more likely detected and treated when presented in the contralesional field. For example, emotional stimuli, like happy or angry faces were more frequently detected than neutral faces in the contralesional field of patients with neglect (Vuilleumier et al., 2001; Fox, 2000; 2002). Lucas and Vuilleumier (2008) showed that patients with unilateral neglect detected more quickly colour-cues targets and emotionally cued targets, compared to neutral faces, despite impaired attention towards the left hemispace. Concerning auditory extinction, some authors (Grandjean et al., 2007) showed that emotional cues in voices (anger, happiness, fear prosody) helped to reduce contralesional auditory extinction, compared to a neutral prosody.

The effect of cues on attention in patients with spatial neglect is not well known yet: some authors claimed that patients with neglect presented a non-lateralized attentional defect (Robertson, 1995; 2001). This author showed that phasically increasing patients' alertness decreased the spatial bias in perceptual awareness recorded in patients with neglect. Other authors made the assumption that the attentional deficit in patients with neglect was lateralized (Posner and Cohen, 1984; Kinsbourne, 1970). Using visual and auditory cues in a Posner task, Schürmann et al. (2003) suggested that 3 components impair neglect patients' performance in the Posner paradigm: a non-spatial supramodal deficit, a deficit of the contralesional hemi-field, and the extinction-type impairment. Nevertheless, these 3 components are often associated in patients with neglect, although double dissociations are described. The effect of cues on neglect could be secondary to a non-lateralized enhancement of sustained attention or to a displacement of the focus of attention. Eye-trackings have been already used to study the underlying attentional mechanisms to spatial neglect (Behrmann et al., 1997; Bahieux et al., 2007; Primativo et al., 2015).

In the present study, we intend to investigate whether patients with a right-hemispheric stroke and a unilateral visual and auditory neglect benefited from an auditory lateralized cueing during a virtual navigation task. Furthermore, we wished to determine if a prism adaptation

improved the detection, the treatment and the integration of auditory cues administered during this virtual navigation task. Furthermore, we would like to know if the treatment of lateralized auditory cues in patients with left spatial neglect was due to an enhancement of sustained attention or to a displacement of the attentional focus, using an eye-tracking device.

The objectives of the present study were:

- 1) To evaluate whether patients who have had a right-hemispheric stroke and present a visual and auditory unilateral neglect benefited from a lateralized auditory cueing during a virtual navigation task.
- 2) To evaluate whether a prism adaptation may affect detection, treatment and integration of lateralized auditory stimuli during this virtual navigation task.
- 3) To evaluate the mechanism of treatment of lateralized auditory cues, using an eye-tracking device.

Methods

Study design

This study was an exploratory, prospective, controlled, and randomized trial. It included 22 patients with a right hemispheric stroke having a unilateral visual and auditory neglect, 10 patients with a right hemispheric stroke without visual or auditory neglect, and 12 healthy control subjects.

Population

Thirty-two patients with a first focal right-hemispheric stroke completed the study. At the time of testing, they were in- or out- patients at one of the Neurorehabilitation centres of Bordeaux (University Hospital of Bordeaux, La Tour de Gassies, Arcachon Hospital). All included patients fulfilled the following inclusion criteria: presence of a unilateral focal right-hemispheric stroke documented by MRI and/or CT; no previous history of neurological and psychiatric illness; and preserved visuo-motor coordination with the right hand. Twenty-two patients (group 1) had a left unilateral visual neglect assessed by classical neuropsychological tests (Behavioural Inattention Test battery (Wilson et al., 1987), line bisection task (Schenkenberg et al., 1980), copy-drawing task (Gainotti et al., 1972), Catherine Bergego scale (Bergego et al., 1995; Azouvi et al., 1996), Bell's test (Rousseaux *et al.*, 2001)) and also a left-ear extinction on the dichotic listening task (Bellman et al., 2001). The 10 other patients (group 2) had no unilateral neglect (nor visual nor auditory). We recruited 12 healthy control subjects (group 3) with no history of brain damage. All subjects were right-handed.

Patients and control subjects spoke French, were able to read and understand few-word instructions, and did not present any of the following exclusion criteria: loss of visual acuity which prevents the use of a computer; average or severe deafness (40dB of hearing loss in one ear measured by pure tone audiometry; or asymmetric loss >10dB difference in mean threshold between right and left ear); major behavioural problems or comprehension deficits; dementia according to the criteria of the DSM IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*) or legal incapacity; epileptic seizure during the six months preceding the testing except for the two weeks after the brain damage onset; pregnancy or breast-feeding; and an age less than 18 years.

The University of Bordeaux promoted the study. Furthermore, informed written consent was obtained from all patients and normal subjects prior to testing, and the study was approved by the Ethics Committee Sud-Ouest et Outre-Mer III in November 2016.

Clinical and paraclinical data, lesion topography and co-morbid disorders are summarized in Table 1.

Experimental procedures

Evaluation of left unilateral visual neglect

Visual neglect was assessed by using several neuropsychological tests: the Behavioural Inattention Test battery, the Line Bisection Task, the Copy-Drawing Task, the Catherine Bergego scale and the Bell's test. The presence of neglect was defined by a deficit in at least two of these tests.

Evaluation of left auditory extinction

Auditory extinction was assessed by using a verbal dichotic listening task, with 30 pairs of stimuli. This test was lent by the Neurorehabilitation Unit of the Vaudois University Hospital (CHUV). The two stimuli were simultaneously presented, one to the left and one other to the right ear, through ear-phones. Subjects were asked to concentrate equally on both stimuli and to repeat both of them. In order to familiarize the subjects with the procedure, this evaluation was preceded by a brief period of practice with right and left presentation of four items. The number of correctly renamed stimuli in the right and in the left ear was recorded. The number of mispronounced words was also recorded.

Evaluation in the virtual district

The virtual environment was a 3-dimensional reproduction of a district represented a North American medium-size town (Created in 2015 by an engineer). Instructions were given orally before the beginning of the training session and the evaluation's sessions.

First, each subject was familiarised with the virtual district and the tools, without any time limit, in order that the observed differences were not secondary to a lack of dexterity or a comprehension deficit. The familiarisation time was executed in a different part of the district than the one used to evaluate the subjects.

Once the participants were familiar with the environment and the joystick's use, they began 3 evaluation sessions, 15 minutes each. A path, including 6 intersections and one landmark at each, was passively shown to the participants with a 23" laptop in front of them (Learning stage). Then, the subject had to follow the same path actively with the joystick (Reproduction stage). The time from the moment the subject started to move to the finish spot at which the computer stopped the simulation and the numbers of trajectory mistakes were recorded. Moreover, after navigation, spatial memory was assessed following the Landmark-Route-Survey model representations (see assessment criteria in Table 2).

For the Landmark level, the subjects were asked to name the 6 landmarks that they had seen along the path (free recall of landmarks) and to recognize these landmarks (recognition of landmarks) among a pictorial list including 3 morphologically, semantically or unrelated intruders (for each landmark of the environment).

For the Route level, the subjects had to repeat these landmarks in the chronological order of their occurrence during the task (landmarks ordering) and also to recall which direction they took at each intersection (direction choice at each intersection), using screenshots of the intersections.

Finally, in order to evaluate the Survey level, the subjects had to choose the exact outline of the path they followed among 4 suggested pathways (path outline choice) and to point to the direction of the start point from an image of the end point.

During the landmarks recognition task, the participants had to recognize the 6 landmarks of the path that they just saw and reproduced. These 6 landmarks were presented among 18 other landmarks, which were foils. Among those, 6 landmarks had a morphological difference with the landmarks of the virtual environment (for example, a ladder with another form and another color than the ladder present in the environment), 6 landmarks had a semantic link with the landmarks of the virtual environment (for example, a scooter instead of a bicycle), and 6 landmarks had no link with the landmarks of the virtual environment whatsoever.

For the route level, the subjects had to replace these landmarks in the chronological order of their occurrence during the task (landmarks ordering). The landmarks ordering was assessed with a correct/incorrect scoring, related to the sequential position of the objects. All landmarks had to be recalled and be recalled in the correct sequence. If one object was misplaced, it affected the remaining sequence and the participant would have potentially failed the entire test.

The subjects had to look and reproduce two paths with and without auditory stimuli. The order of these two paths was randomized. Auditory stimuli consisted of beeping sounds which indicated the direction to take at each intersection (when the subject had to turn right, beeping sounds started 5 meters before the intersection into the right ear through an ear-phone. When the subject had to turn left, beeping sounds started 5 meters (16.40 feet) before the intersection into the left ear through an ear-phone. When the subject had to continue straight ahead, beeping sounds started 5 meters before the intersection into both ears). Finally, the subjects had to follow a third path with auditory stimuli, after a prism adaptation.

In the further manuscript, the condition without auditory stimuli is named “without auditory stimuli”; the condition with auditory stimuli before the prism adaptation is named “with auditory stimuli”; the condition with auditory stimuli after the prism adaptation is named “with prism adaptation”.

Prism adaptation

As detailed by Jacquin-Courtois et al. (2013), we implemented the three steps associated with a prism adaptation procedure: the pre-exposure baseline measurement of pointing (consisting of 10 pointing movements), the exposure to prismatic displacement to elicit sensorimotor adaptation (consisting of 100 pointing movements) and the post-exposure after-effect measurement (consisting of 1 pointing movement).

Subjects were exposed to a rightward optical shift of the visual field produced by the prismatic lenses. The prismatic lenses created an optical shift of 10° to the left. With the glasses on, the visual field was displaced to the right with minimal visual distortion. The

exposure period consisted on 100 pointing responses to visual targets presented 10° to the right or to the left of the objective body midline. During the prism exposure, each patient was asked to point at a fast but comfortable speed. The subject could see the target, the second half of the pointing trajectory and the terminal error. The subject's head was kept aligned with the body's sagittal axis by a chin-rest and controlled by the investigator throughout the adaptation procedure. The total duration of this exposure was about 10 minutes. All participants reached an after-effect of at least 3°, which reflected the proper adaptation, as explained by Ladavas et al. (2011).

Eye-tracking analyses

In this study, we used the eye-tracking Tobii (Tobii Pro TX300). The eye-tracking recorded the movements of the eyes of the participants during the familiarization period and during the evaluation phase, both during the Learning phase and the Reproduction phase of the paths. We selected interest periods, constituted of the period from 5 meters before the intersection to 5 meters after the intersection. In that period, we divided the screen between the right and the left side of the path. We analysed the number of eye saccades and the duration of the eye-fixation in each half-screen.

Statistical analyses

All the data was analyzed by statistical tests done with SPSS Version 22.

According to the Mauchly's Test of Sphericity, in our data set the assumption of sphericity had been violated, in particular for one of the main judgment criterion (i.e. the time of navigation): $\chi^2(2)=7.55$, $p<0.05$. That is why we used a non-parametric approach in this paper. We used Kruskal-Wallis tests to perform between-group analyses. Within-group analysis was performed with Wilcoxon Signed-Rank tests. Correlations between performances and the neuropsychological tests were performed with Spearman's correlations. P-values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Familiarization

There was no significant difference concerning the familiarization time between the 3 groups ($H(2)=4.88$, $p=0.087$).

Baseline navigation performance of participants (without auditory stimuli)

There was no significant difference between the 3 groups concerning the navigation time in the condition without auditory stimuli ($H(2)=5.088$, $p=0.079$).

There was a significant difference between the 3 groups concerning the number of trajectory mistakes in the condition without auditory stimuli ($H(2)=21.64$, $p<0.001$). Patients with unilateral neglect made significantly more trajectory mistakes than patients without unilateral neglect ($H(1)=7.11$, $p<0.01$) and significantly more than healthy control subjects ($H(1)=18.85$, $p<0.001$). Patients without neglect made significantly more trajectory mistakes than healthy control subjects ($H(1)=4.31$, $p<0.05$).

Influence of auditory stimuli on navigation performance of participants

There was a significant difference between the 3 groups concerning the navigation time in the condition with auditory stimuli ($H(2)=7.85$, $p<0.05$). Patients with unilateral neglect took significantly more time to complete the path than healthy control subjects ($H(1)=6.46$, $p<0.05$).

There was a significant difference between the 3 groups concerning the number of trajectory mistakes in the condition with auditory stimuli ($H(2)=22.71$, $p<0.001$). Patients with unilateral neglect made significantly more trajectory mistakes than patients without unilateral neglect ($H(1)=8.06$, $p<0.01$) and significantly more than healthy control subjects ($H(1)=18.76$, $p<0.001$).

There was no significant difference between the 3 groups concerning their self-assessment of the influence of the auditory stimuli on their performance ($H(2)=1.27$, $p=0.53$).

In patients with unilateral neglect, there was a significant difference concerning the time of navigation between the condition without auditory stimuli and the condition with auditory stimuli ($z=-1.96$, $p<0.05$). There was also a significant difference concerning the number of trajectory mistakes between the condition without auditory stimuli and the condition with auditory stimuli ($z=-3.26$, $p<0.01$). Patients with unilateral neglect took less time and made less trajectory mistakes with the presence of auditory stimuli than without.

In patients without neglect, there was no significant difference concerning the time of navigation ($z=-1.58$, $p=0.11$) and the number of trajectory mistakes ($z=-1.12$, $p=0.26$) between the condition without auditory stimuli and the condition with auditory stimuli.

Influence of prism adaptation on navigation performance of participants

There was no significant difference between the 3 groups concerning the navigation time in the condition with prism adaptation ($H(2)=3.096$, $p=0.21$).

There was a statistical difference between the 3 groups concerning the number of trajectory mistakes in the condition with prism adaptation ($H(2)=7.03$, $p<0.05$). Patients with unilateral neglect made significantly more trajectory mistakes than the healthy control subjects ($H(1)=7.005$, $p<0.01$).

There was no significant difference between the 3 groups concerning their self-assessment of the influence of the auditory stimuli on their performance ($H(2)=0.034$, $p=0.98$).

In patients with unilateral neglect, there were significantly less trajectory mistakes in the condition with prism adaptation than in a condition without auditory stimuli ($z=-3.90$, $p<0.001$) and significantly less than in the condition with auditory stimuli ($z=2.39$, $p<0.05$). These patients also took more time to complete the path in the condition without auditory stimuli ($z=-3.69$, $p<0.001$) and in the condition with auditory stimuli ($z=3.44$, $p<0.01$) than in the condition with prism adaptation.

In patients without unilateral neglect, there was no significant difference concerning the number of trajectory mistakes between the condition without auditory stimuli and the condition with prism adaptation ($z=-0.97$, $p=0.33$). There was a significant difference concerning the time of navigation between the condition without auditory stimuli and the condition with prism adaptation ($z=-2.50$, $p<0.05$).

Baseline memory performance of participants (without auditory stimuli)

In the condition without auditory stimuli, there was a significant difference between the 3 groups concerning the free recall of landmarks ($H(2)=20.39$, $p<0.001$), the recognition of landmarks ($H(2)=11.27$, $p<0.01$), the landmarks ordering (absolute order) ($H(2)=21.08$, $p<0.001$), the landmarks ordering (relative order) ($H(2)=14.67$, $p<0.01$), the direction choice at each intersection ($H(2)=25.82$, $p<0.001$) and the path outline choice ($H(2)=9.34$, $p<0.01$). There was no significant difference between the 3 groups concerning the direction pointing ($H(2)=0.80$, $p=0.67$).

Healthy control subjects' memory performance was superior to that of patients with unilateral neglect for: the free recall of landmarks ($H(1)=26.49$, $p<0.001$), the recognition of landmarks ($H(1)=11.97$, $p<0.01$), the landmarks ordering (absolute order) ($H(1)=21.39$, $p<0.001$), the

landmarks ordering (relative order) ($H(1)=14.36$, $p<0.001$), the direction choice at each intersection ($H(1)=20.88$, $p<0.001$) and the path outline choice ($H(1)=8.00$, $p<0.01$).

The performance of patients without unilateral neglect was superior to that of patients with unilateral neglect for the direction choice at each intersection ($H(1)=3.93$, $p<0.05$).

Influence of auditory stimuli on memory performance of participants

In the condition with auditory stimuli, there was a significant difference between the 3 groups concerning the free recall of landmarks ($H(2)=21.95$, $p<0.001$), the recognition of landmarks ($H(2)=16.10$, $p<0.001$), the landmarks ordering (absolute order) ($H(2)=23.37$, $p<0.001$), the landmarks ordering (relative order) ($H(2)=18.41$, $p<0.001$), the direction choice at each intersection ($H(2)=24.80$, $p<0.001$) and the path outline choice ($H(2)=8.21$, $p<0.05$). There was no significant difference between the 3 groups concerning the direction pointing ($H(2)=2.70$, $p=0.26$).

Healthy control subjects' performance was superior to that of patients with unilateral neglect for: the free recall of landmarks ($H(1)=17.40$, $p<0.001$), the recognition of landmarks ($H(1)=13.94$, $p<0.001$), the landmarks ordering (absolute order) ($H(1)=20.36$, $p<0.001$), the landmarks ordering (relative order) ($H(1)=16.10$, $p<0.001$), the direction choice at each intersection ($H(1)=21.47$, $p<0.001$) and the path outline choice ($H(1)=7.76$, $p<0.01$).

The performance of patients without unilateral neglect was superior to that of patients with unilateral neglect for: the free recall of landmarks ($H(1)=10.96$, $p<0.01$), the recognition of landmarks ($H(1)=4.40$, $p<0.05$), the landmarks ordering (absolute order) ($H(1)=6.53$, $p<0.05$), the landmarks ordering (relative order) ($H(1)=6.34$, $p<0.05$), the direction choice at each intersection ($H(1)=5.08$, $p<0.05$).

In the condition with auditory stimuli compared to the condition without auditory stimuli, patients with unilateral neglect decreased: the free recall of landmarks ($z=-2.34$, $p<0.05$), the recognition of landmarks ($z=-3.02$, $p<0.01$), the landmarks ordering (absolute order) ($z=-2.94$, $p<0.01$) and the landmarks ordering (relative order) ($z=-2.65$, $p<0.01$).

Influence of prism adaptation on memory performance of participants

In the condition with prism adaptation, there was a significant difference between the 3 groups concerning the free recall of landmarks ($H(2)=16.87$, $p<0.001$), the recognition of landmarks ($H(2)=11.21$, $p<0.01$), the landmarks ordering (absolute order) ($H(2)=12.52$, $p<0.01$), the landmarks ordering (relative order) ($H(2)=9.54$, $p<0.01$) and the direction choice at each intersection ($H(2)=22.06$, $p<0.001$). There was no significant difference between the 3 groups concerning the path outline choice ($H(2)=0.74$, $p=0.69$) or the direction pointing ($H(2)=0.022$, $p=0.99$).

The performance of healthy control subjects was superior to that of patients with unilateral neglect for: the free recall of landmarks ($H(1)=16.24$, $p<0.001$), the recognition of landmarks ($H(1)=10.63$, $p<0.01$), the landmarks ordering (absolute order) ($H(1)=12.85$, $p<0.001$), the landmarks ordering (relative order) ($H(1)=9.64$, $p<0.01$) and the direction choice at each intersection ($H(1)=19.09$, $p<0.001$).

There was no difference between the memory performance of patients without unilateral neglect and the memory performance of patients with unilateral neglect.

In patients with unilateral neglect there was no significant difference in memory performance between the condition with prism adaptation and the condition without auditory stimuli.

In the condition with prism adaptation compared to the condition with auditory stimuli, patients with unilateral neglect improved: the recognition of landmarks ($z=2.90$, $p<0.01$), the landmarks ordering (absolute order) ($z=2.63$, $p<0.01$) and the landmarks ordering (relative order) ($z=2.83$, $p<0.01$).

Eye-tracking analyses

Only one part of the results is presented in this paragraph. We presented the results of the eye-tracking analyses based on 17 patients with unilateral neglect, 7 patients without neglect and 12 healthy control subjects. Only the significant differences are noted in the manuscript.

- *Comparisons of the number of saccades and the duration of the eye-fixation between the right and the left rectangles at the 6 intersections analysed together*

a) Between-groups comparisons

There was a significant difference between the 3 groups concerning the number of saccades in the right rectangles during the passive path without auditory stimuli ($H(2)=7.30$, $p<0.05$). The number of saccades of the patients with unilateral neglect was superior that those of the patients without neglect and that those of the healthy control subjects.

There was a significant difference between the 3 groups concerning the duration of the eye-fixation in the right rectangles during the active path with auditory stimuli ($H(2)=6.72$, $p<0.05$). The duration of the eye-fixation was higher on patients with neglect than in patients without neglect and than in healthy control subjects.

b) Within-groups comparisons: patients with unilateral neglect

There was a significant difference concerning the duration of the eye-fixation in the left rectangles between the active path without auditory stimuli and with auditory stimuli ($z=-2.39$, $p<0.05$). The duration of the eye-fixation was higher in the condition without auditory stimuli than in the condition with auditory stimuli.

- *Comparisons of the number of saccades and the duration of the eye-fixation between the right and the left rectangles at the 2 left intersections*

a) Between-groups comparisons

There was a significant difference between the 3 groups concerning the duration of the eye-fixation in the right rectangles during the active path without auditory stimuli ($H(2)=8.38$, $p<0.05$). The duration of the eye-fixation was longer in patients with neglect than in patients without neglect and than in healthy control subjects.

There was also a significant difference concerning the number of saccades in the right rectangles during the active path in the condition with prism adaptation ($H(2)=6.78$, $p<0.05$). The number of saccades was higher in patients with neglect than in patients without neglect and than in healthy control subjects.

b) Within-groups comparisons: patients with unilateral neglect

There was a significant difference concerning the number of saccades ($z=-2.06$, $p<0.05$) and the duration of the eye-fixation ($z=3.10$, $p<0.01$) in the right rectangles during the active path between the condition without auditory stimuli and the condition with prism adaptation. The number of saccades was higher and the duration of the eye-fixation was longer in the condition without auditory stimuli than in the condition with prism adaptation.

There was a significant difference concerning the duration of the eye-fixation in the left rectangles during the passive path between the condition without auditory stimuli and the condition with prism adaptation ($z=2.84$, $p<0.01$). The duration of the eye-fixation was significantly longer in the condition with prism adaptation than in the condition without auditory stimuli.

- *Comparisons of the number of saccades and the duration of the eye-fixation between the right and the left rectangles at the 2 straight-on intersections*

a) Between-groups comparisons

There was a significant difference between the 3 groups concerning the duration of the eye-fixation in the right rectangles during the active path in the condition without auditory stimuli ($H(2)=7.74$, $p<0.05$). The duration of the eye-fixation was longer in patients with unilateral neglect than in patients without neglect and than healthy control subjects.

b) Within-groups comparisons: patients with unilateral neglect

There was a significant difference concerning the number of saccades in the left rectangles during the active path between the conditions without auditory stimuli and with prism adaptation ($z=-1.97$, $p<0.05$). The number of saccades was higher in the condition without auditory stimuli than in the condition with prism adaptation.

Discussion

The present study demonstrates the positive effect of auditory cues for spatial navigation in a virtual district in patients with visual and auditory neglect. It demonstrates also the potentiation of the help of auditory cues after a single prism adaptation in patients with unilateral neglect.

Methodological aspects

This virtual district tool was designed for the need of our study, so it was never used before. Nevertheless, other virtual districts have previously been used and were well validated for studying spatial navigation in previous studies (Sorita et al., 2013; Meillinger et al., 2016). In our study, 83% of healthy control subjects completed the path without trajectory mistakes in the condition without auditory stimuli, which supports the feasibility of the task. Paths were repeated 3 times (without auditory stimuli, with auditory stimuli and after prism adaptation) but the paths and the landmarks used were different. The familiarization task took place in a different part of the district than the 3 evaluation sessions; it also ensured that the results obtained were not due to a lack of dexterity with the joystick or a comprehension deficit. The 3 paths used for the evaluations sessions were of the same length, level of complexity and had the same type of turns (2 turns-left, 2 turns-right, 2 straight-on), but took place in different streets. The association between a path and a condition (without auditory stimuli, with auditory stimuli and after prism adaptation) was randomized.

Navigation improvement with the presence of auditory stimuli

In the present study, we highlighted that navigation performance (i.e. decrease of the number of trajectory mistakes) improved in the presence of the auditory stimuli in patients with unilateral neglect compared to the condition without auditory stimuli. This result is in accordance with those found in previous literature about phasic alertness and left visual bias in patients with unilateral neglect (Robertson et al., 1998; Finke et al., 2012; Ishihara et al., 2013). But this result goes further, and shows that patients with auditory and visual neglect are able to identify and treat lateralized auditory stimuli to navigate more efficiently in a virtual district. Nevertheless, patients' performances were still decreased compared to the healthy controls' one.

Navigation improvements in patients with unilateral neglect after a prism adaptation

In the present study, we showed that navigation performance of patients with unilateral neglect improved after a prism adaptation in the presence of auditory stimuli, compared to the conditions without auditory stimuli and with auditory stimuli but without prism adaptation.

There is now specific evidence that prism adaptation can improve everyday life activities in patients with unilateral neglect (Frassinetti et al., 2002; McIntosh et al., 2002; Champod et al., 2016). The positive effect of prism adaptation on navigation in a real-world environment has already been shown in previous studies. Jacquin-Courtois et al. (2008) showed that a patient with unilateral neglect improved his wheel-chair driving, notably his time of navigation, after a brief prism adaptation period. Vaes et al. (2016) showed that spatial navigation in a maze improved 3 months after repetitive prism adaptations (7 prism adaptation sessions made between 7 and 12 days).

The positive effect of prism adaptation on auditory extinction has already been shown in a previous study (Jacquin-Courtois et al., 2010), using a dichotic listening task. But the present study highlights this positive effect in a large-scale spatial cognition task in a virtual environment, which, to our knowledge, has never been described before.

The contrasting effect of auditory stimuli on memory performance

The effect of auditory stimuli on memory performance in this study was poor, even so negative. Several factors can explain this report: it could be that the evaluations used did not reflect the formation of memories of the participants during the task. Some authors, like Claessen et al. (2017), proposed other ways to evaluate spatial memory, like the route continuation task or the route progression task. But their evaluations are close to the one that we used in our study. Another hypothesis is that the memory evaluations used, which explored explicit memory, could not be adapted to the memory involved during this navigation task, which could be more implicit. Lastly, we used as instruction for the task “do again the path that you just saw”, which was an instruction based on navigation; it would also be interesting to evaluate the impact of some cues on spatial memory when using the explicit instruction of learning the landmarks, the routes and the survey at the beginning of the task.

Further studies

The administration of prism adaptation and auditory cues allowed patients with unilateral neglect to improve their navigation performance, but this performance was not similar to that of patients without unilateral neglect and healthy control subjects. Previous studies (Cogné et al., 2017) showed that visual cues (directional arrows and salient landmarks) helped patients with Alzheimer’s disease and Mild Cognitive Impairment in navigating in a virtual district, but the navigation performance did not reach the one of healthy control subjects. We could also ask if the combination of visual and auditory stimuli could allow patients to have a similar navigation performance as healthy control subjects. It would also be interesting to

investigate if visual stimuli, like salient landmarks, placed on the left side of the path, could facilitate spatial navigation of patients with unilateral neglect.

Conclusion

In this randomized controlled study, we administered contextual auditory stimuli during a navigation task in a virtual district to patients who have had a stroke with unilateral auditory and visual neglect, compared to patients without neglect and healthy control subjects. We highlighted that directional auditory stimuli were helpful for spatial navigation of patients with unilateral neglect, but not for memory. Prism adaptation associated with the auditory stimuli improved the navigation performance of patients with unilateral neglect compared to the auditory stimuli administered alone. Nevertheless, the administration of cues and prism adaptation never permitted to patients with neglect to reach the performances of patients without neglect and healthy controls. It would be interesting to test a combination of cues in order to see if it could permit to patients to reach healthy controls performances. The evaluations of memory should also be revised.

Acknowledgments

The authors thank the Neurorehabilitation Unit of Professor Stephanie Clarke (CHUV) for lending the dichotic listening task. The authors thank also Anna Moraitis for copy-editing the manuscript. The authors thank the Neurorehabilitation Units of La Tour de Gassies in Bruges, France (Dr Amandine Nozères-Baujard and Dr Emmanuelle Coste) et of the Arcachon Hospital, France (Dr Emmanuelle Cugy) for their help in recruiting patients.

References

- Heilman KM, Bowers D, Coslett HB, Whelan H, Watson RT. Directional hypokinesia: prolonged reaction times for leftward movements in patients with right hemisphere lesions and neglect. *Neurology* 1985; 35: 855–9.
- Vallar G, Guariglia C, Nico D, Bisiach E. Spatial hemineglect in back space. *Brain* 1995; 118: 467–72.
- Kerkhoff G, Artinger F, Ziegler W. Contrasting spatial hearing deficits in hemianopia and spatial neglect. *Neuroreport* 1999; 10: 3555–60.
- Luaute J, Halligan P, Rode G, Jacquin-Courtois S, Boisson D. Prism adaptation first among equals in alleviating left neglect: a review. *Restor Neurol Neurosci* 2006; 24: 409–18.
- Rode G, Lacour S, Jacquin-Courtois S, Pisella L, Michel C, Revol P, Luauté J, Halligan P, Pélisson D, Rossetti Y. Effets sensori-moteurs et fonctionnels à long terme d'un traitement hebdomadaire par adaptation prismatique dans la négligence : un essai randomisé et contrôlé en double insu. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 2015; e1-e15.
- Brozzoli C, Dematte` ML, Pavani F, Frassinetti F, Farne` A. Neglect and extinction: within and between sensory modalities. *Restor Neurol Neurosci* 2006; 24: 217–32.
- Bisiach E, Cornacchia L, Sterzi R, Vallar G. Disorders of perceived auditory lateralization after lesions of the right hemisphere. *Brain* 1984; 107: 37–52.
- Soroker N, Calamaro N, Glicksohn J, Myslobodsky MS. Auditory inattention in right-hemisphere-damaged patients with and without visual neglect. *Neuropsychologia* 1997; 35: 249–56.
- Pavani F, Husain M, Ladavas E, Driver J. Auditory deficits in visuospatial neglect patients. *Cortex* 2004; 40: 347–65.
- De Renzi E, Gentilini M, Barbieri C. Auditory neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 613–7.
- Beaton A, McCarthy M. On the nature of auditory neglect: a reply to Hugdahl and Wester. *Brain Lang* 1995; 48: 351–8.
- Calamaro N, Soroker N, Myslobodsky MS. False recovery from auditory hemineglect produce by source misattribution of auditory stimuli (the ventriloquist effect). *Restor Neurol Neurosci* 1995; 7: 151–6.
- Soroker N, Calamaro N, Myslobodsky M. “McGurk illusion” to bilateral administration of sensory stimuli in patients with hemispatial neglect. *Neuropsychologia* 1995; 33: 461–70.
- Deouell LY, Soroker N. What is extinguished in auditory extinction? *Neuroreport* 2000; 11: 3059–62.

- Hugdahl K, Wester K, Asbjørnsen A. Auditory neglect after right frontal lobe and right pulvinar thalamic lesions. *Brain Lang* 1991; 41: 465–73.
- Bellmann A, Meuli R, Clarke S. Two types of auditory neglect. *Brain* 2001; 124: 676–87.
- Pavani F, Farnè A, Ladavas E. Poor hand-pointing to sounds in right brain-damaged patients: not just a problem of spatial-hearing. *Brain Cogn* 2005; 59: 215–24.
- Ruff RM, Hersh NA, Pribram KH. Auditory spatial deficits in the personal and extrapersonal frames of reference due to cortical lesions. *Neuropsychologia* 1981; 19: 435–43.
- Bisiach E, Cornacchia L, Sterzi R, Vallar G. Disorders of perceived auditory lateralization after lesions of the right hemisphere. *Brain* 1984; 107: 37–52.
- Vallar G, Guariglia C, Nico D, Bisiach E. Spatial hemineglect in back space. *Brain* 1995; 118: 467–72.
- Kerkhoff G, Artinger F, Ziegler W. Contrasting spatial hearing deficits in hemianopia and spatial neglect. *Neuroreport* 1999; 10: 3555–60.
- Tanaka H, Hachisuka K, Ogata H. Sound lateralisation in patients with left or right cerebral hemispheric lesions: relation with unilateral visuospacial neglect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 481–6.
- Robertson IH, Manly T, Beschin N, Daini R, Haeske-Dewick H, Hömberg V, et al. Auditory sustained attention is a marker of unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia* 1997; 35: 1527–32.
- Spierer L, Meuli R, Clarke S. Extinction of auditory stimuli in hemineglect: Space versus ear. *Neuropsychologia* 2007; 45: 540–51.
- Karnath HO, Ferber S, Himmelbach M. Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature* 2001; 411: 950–3.
- Husain M, Kennard C. Visual neglect associated with frontal lobe infarction. *J Neurol* 1996; 243: 652–7.
- Rossetti Y, Rode G. Reducing spatial neglect by visual and other sensory manipulations: non-cognitive (physiological) routes to the rehabilitation of a cognitive disorder. In: *Karnath HO, Milner AD, Vallar G*, editors. *The cognitive and neural bases of spatial neglect*. New York: Oxford University Press; 2002. p. 375–96.
- Rode G, Pisella L, Rossetti Y, Farnè A, Boisson D. Bottom-up transfer of sensory-motor plasticity to recovery of spatial cognition: visuomotor adaptation and spatial neglect. *Prog Brain Res* 2003; 142: 273–87.
- Rode G, Klos T, Courtois-Jacquín S, Rossetti Y, Pisella L. Neglect and prism adaptation: a new therapeutic tool for spatial cognition disorders. *Restor Neurol Neurosci* 2006; 24: 347–56.
- Rode G, Pisella L, Marsal L, Mercier S, Rossetti Y, Boisson D. Prism adaptation improves spatial dysgraphia following right brain damage. *Neuropsychologia* 2006; 44: 2487–93.

- Rode G, Revol P, Rossetti Y, Boisson D, Bartolomeo P. Looking while imagining: the influence of visual input on representational neglect. *Neurology* 2007; 68: 432-7.
- Pisella L, Rode G, Farnè A, Tilikete C, Rossetti Y. Prism adaptation in the rehabilitation of patients with visuo-spatial cognitive disorders. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 534-42.
- Maravita A, McNeil J, Malhotra P, Greenwood R, Husain M, Driver J. Prism adaptation can improve contralesional tactile perception in neglect. *Neurology* 2003; 60: 1829-31.
- Dijkerman HC, Webeling M, ter Wal JM, Groet E, van Zandvoort MJ. A long-lasting improvement of somatosensory function after prism adaptation, a case study. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1697-702.
- Jacquin-Courtois S, Rode G, Pavani F, O'Shea J, Giard MH, Boisson D, Rossetti Y. Effect of prism adaptation on left dichotic listening deficit in neglect patients: glasses to hear better? *Brain* 2010; 133: 895-908.
- Cushman, LA., Stein, K, Duffy, C.J. (2008). Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology*; 71: 888-95.
- Rizzo, A., Schultheis, M., Kerns, K. et Mateer, C. (2004). Analysis of Assets for Virtual Reality Applications in Neuropsychology. *Neuropsychological Rehabilitation*; 14: 207-239.
- Sorita E, N'Kaoua B, Larrue F, Criquillon J, Simion A, Sauzéon H, ... & Mazaux JM. Do patients with traumatic brain injury learn a route in the same way in real and virtual environments? *Disability and Rehabilitation* 2013; 35: 1371-79.
- Taillade M, Sauzeon H, Dejos M, Pala PA, Larrue F, Wallet G, Gross C, N'Kaoua B. Executive and memory correlates of age-related differences in wayfinding performances using a virtual reality application. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2013;20: 298-319.
- Broeren J, Samuelsson H, Stibrant-Sunnerhagen K, Blomstrand C, Rydmark M. Neglect assessment as an application of virtual reality. *Acta Neurol Stand*. 2007; 116: 157-63.
- Kim DY, Ku J, Chang WH, Park TH, Lim JY, Han K, Kim IY, Kim SI. Assessment of post-stroke extrapersonal neglect using a three-dimensional immersive virtual street crossing program. *Acta Neurol Scand* 2010; 121: 171-177.
- Cogné M, Knebel J-F, Klinger E, Bindschaedler C, Rapin P-A, Joseph P-A, Clarke S. The effect of contextual auditory stimuli on virtual spatial navigation in patients with focal hemispheric lesions. *Neuropsychological Rehabilitation* 2016; 6: 1-16
- Wojciulik E, Rorden C, Clarke H, Husain M, Driver J. Group study of an “undercover” test for visuospatial neglect: invisible cancellation can reveal more neglect than standard cancellation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1356-8.
- Posner MI, Walker JA, Friedrich FA, Rafal RD. How do the parietal lobes direct covert attention? *Neuropsychologia* 1987; 1:135-145.

- Vuilleumier P and Schwartz S. Emotional facial expressions capture attention. *Neurology* 2001; 56: 153-8.
- Fox E. Processing emotional facial expressions: The role of anxiety and awareness. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience* 2002; 2: 52–63.
- Fox E, Lester V, Russo R, Bowles RJ, Pichler A, Dutton K. Facial expressions of emotion: Are angry faces detected more efficiently? *Cognition and Emotion* 2000; 14: 61–92.
- Lucas N and Vuilleumier P. Effects of emotional and non-emotional cues on visual search in neglect patients: evidence for distinct sources of attentional guidance. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1401-14.
- Grandjean D, Sander D, Lucas N, Scherer KR, Vuilleumier P. Effects of emotional prosody on auditory extinction for voices in patients with spatial neglect. *Neuropsychologia* 2007; 46: 487-96.
- Robertson I, Tegner R, Tham K, Lo A, and Nimmo-Smith I. (1995). Sustained attention training for unilateral neglect: theoretical and rehabilitation implications. *J Clin Exp Neuropsychol*; 17: 416-30.
- Robertson I. Do We Need the “Lateral” in Unilateral Neglect? Spatially Nonselective Attention Deficits in Unilateral Neglect and Their Implications for Rehabilitation. *NeuroImage* 2001; 14: S85-S90.
- Posner M and Cohen Y. Components of visual orienting. 1984.
- Kinsbourne M. A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *Transactions of the American Neurological Association* 1970; 95: 143-147.
- Schürmann M, Grumbt M, Heide W, Verleger R. Effects of same- and different-modality cues in a Posner task: extinction-type, spatial, and non-spatial deficits after right-hemispheric stroke. *Cognitive Brain Research* 2003; 348-358.
- Behrmann M, Watt S, Black SE, Barton JJ. Impaired visual search in patients with unilateral neglect: an oculographic analysis. *Neuropsychologia* 1997; 35: 1445-58.
- Baheux K, Yoshizawa M, Yasuko Y. Simulating hemispatial neglect with virtual reality. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2007; 4:27.
- Primativo S, Arduino L, Daini R, De Luca M, Toneatto C, Martelli M. Impaired oculo-motor behaviour affects both reading and scene perception in neglect patients. *Neuropsychologia* 2015; 90-106.
- Wilson B, Cockburn J, Halligan P. The Behavioural Inattention Test. Fareham, Hampshire: Thames Valley Test Company.
- Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment. *Neurology* 1980; 30: 509–17.

Gainotti G, Messerli P, Tissot R. Qualitative analysis of unilateral spatial neglect in relation to laterality of cerebral lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 545–50.

Azouvi P, Marchal F, Samuel C, et al. Functional consequences and awareness of unilateral neglect: study of an evaluation scale. *Neuropsychol Rehabil* 1996; 6:133-50.

Bergego C, Azouvi P, Samuel C, et al. Validation d'une echelle d'évaluation fonctionnelle de l'héminegligence dans la vie quotidienne: l'échelle CB. *Ann Readaptation Med Phys* 1995; 38:183-9.

Rousseaux M., Beis JM., Pradat-Diehl P., Martin Y., Bartolomeo P., Bernati T., Chokron S., Leclercq M., Louis-Dreyfus A., Marchal F., Perennou D., Prairial C., Rode G., Samuel C., Sieroff E., Wiart L., Azouvi P. Presenting a battery for assessing spatial neglect. Norms and effects of age, educational level, sex, hand and laterality. *Rev Neurol (Paris)* 2001. 157: 1385-400.

Bellmann A, Meuli R, Clarke, S. Two types of auditory neglect. *Brain* 2001; 124 : 676–687.

DSM-IV-TR, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, texte révisé. (2003). ISBN 2-294-00663-1. Elsevier Masson, Paris.

Jacquin-Courtois S, O'Shea J, Luauté J, Pisella L, Revol P, Mizuno K, Rode G, Rossetti Y. Rehabilitation of spatial neglect by prism adaptation. A peculiar expansion of sensorimotor after-effects to spatial cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2013; 37: 594-609.

Ladavas E, Bonifazi S, Catena L, Serino A. Neglect rehabilitation by prism adaptation: different procedures have different impacts. *Neuropsychologia* 2011; 49: 1136-45.

Meilinger T, Schulte-Pelkum J, Frankenstein J, et al. How to Best Name a Place? Facilitation and Inhibition of Route Learning Due to Descriptive and Arbitrary Location Labels. *Front Psychol.* 2016; 1: 7-76.

Robertson IH, Mattingley JB, Rorden C, Driver J. Phasic alerting of neglect patients overcomes their spatial deficit in visual awareness. *Nature* 1998; 395: 169-72.

Finke K, Matthias E, Keller I, Müller HJ, Schneider WX, Bubiak P. How does phasic alerting improve performance in patients with unilateral neglect? A systematic analysis of attentional processing capacity and spatial weighting mechanisms. *Neuropsychologia* 2012; 50: 1178-1189.

Ishihara M, Revol P, Jacquin-Courtois S, Mayet R, Rode G, Boisson D, Farnè A, Rossetti Y. Tonal cues modulate line bisection performance: preliminary evidence for a new rehabilitation prospect? *Frontiers in psychology* 2013; 4: 704

Frassinetti F, Angeli V, Meneghello F, Avanzi S, Ladavas E. Long-lasting amelioration of visuospatial neglect by prism adaptation. *Brain* 2002; 125: 608-23.

McIntosh RD, Rossetti Y, Milner AD. Prism adaptation improves chronic visual and haptic neglect: a single case study. *Cortex* 2002; 38: 309-20.

Champod AS, Frank RC, Taylor K, Eskes GA. The effects of prism adaptation on daily life activities in patients with visuospatial neglect: a systematic review. *Neuropsychological Rehabilitation* 2016; 16: 1-24.

Jacquín-Courtois S, Rode G, Pisella L, Boisson D, Rossetti Y. Wheel-chair driving improvement following visuo-manual prism adaptation. *Cortex* 2008 ; 44 : 90-6.

Vaes N, Nys G, Lafosse C, Dereymaeker L, Oostra K, Hemelsoet D, Vingerhoets G. Rehabilitation of visuospatial neglect by prism adaptation: effects of a mild treatment regime. A randomized controlled trial. *Neuropsychological Rehabilitation* 2016

Tables

Demographic status		Patients with unilateral neglect	Patients without unilateral neglect	Healthy control subjects
Age	<i>Mean ($\pm$SD)</i>	65.77 ($\pm$ 8.79)	56.60 ($\pm$ 11.86)	67.58 ($\pm$ 9.99)
Gender	<i>Men/Women : number</i>	17/5	5/5	7/5
Level of education	Level 1; Level 2; Level 3	1; 6; 15	1; 6; 3	0; 3; 9
Aetiology of stroke	<i>Ischemic/haemorrhagic</i>	13/9	8/2	<i>na</i>
Delay between the stroke and the inclusion	<i>Mean ($\pm$SD): days</i>	662.38	307.90	<i>na</i>
Santa Barbara Sense of Direction Scale	<i>Total score (/7)</i>	3.34 ($\pm$ 0.98)	3.87 ($\pm$ 1.16)	3.96 ($\pm$ 1.26)

Table 1. Demographic status of the participants

Neuropsychological evaluations		Patients with unilateral neglect	Patients without unilateral neglect	Healthy control subjects
Visual neglect				
The line bisection task	<i>Line 1 (distance in cm)</i>	9.50 (± 0.70)	9.23 (± 0.51)	9.56 (± 0.35)
	<i>Line 2 (distance in cm)</i>	9.67 (± 0.52)	9.70 (± 0.34)	9.43 (± 0.68)
	<i>Line 3 (distance in cm)</i>	11.00 (± 2.00)	9.77 (± 0.69)	9.58 (± 0.59)
The Copy-Drawing Task	<i>(/1)</i>	0.86 (± 0.64)	0.90 (± 0.32)	1.00 (± 0.00)
Figure and shape copying	<i>(/3)</i>	1.77 (± 0.87)	2.70 (± 0.48)	3.00 (± 0.00)
Letter Cancellation	<i>(/40)</i>	30.71 (± 8.15)	36.80 (± 3.85)	38.17 (± 2.17)
Star cancellation	<i>(/54)</i>	40.09 (± 10.62)	52.00 (± 2.40)	52.92 (± 1.44)
Albert's test	<i>(/36)</i>	34.57 (± 2.54)	36.00 (± 0.00)	36.00 (± 0.00)
Representational drawing	<i>(/3)</i>	2.43 (± 0.93)	3.00 (± 0.00)	3.00 (± 0.00)
The Bell's test	<i>Total duration (s)</i>	134.38 (± 64.70)	110.70 (± 37.42)	85.91 (± 30.11)
	<i>left omissions (/15)</i>	5.62 (± 4.38)	2.30 (± 2.26)	1.18 (± 1.17)
	<i>total number of omissions (/35)</i>	10.32 (± 7.53)	3.00 (± 2.71)	2.00 (± 1.60)
The Catherine Bergego Scale	<i>Self-assessment (/30)</i>	7.15 (± 7.16)	2.00 (± 3.40)	0.00 (± 0.00)
	<i>Assessment by others (/30)</i>	14.68 (± 10.04)	0.30 (± 0.95)	0.00 (± 0.00)
Auditory neglect				
Number of words found in the right ear	<i>(/30)</i>	25.81 (± 5.57)	26.00 (± 5.77)	22.67 (± 7.51)
Number of words found in the left ear	<i>(/30)</i>	5.63 (± 6.52)	26.60 (± 5.68)	22.17 (± 9.90)
Asymmetric cue		69.91 (± 30.72)	-1.28 (± 5.27)	20.00 (± 28.28)

Table 2. Neuropsychological assessment of the participants

Navigation and memory performances		Patients with unilateral neglect	Patients without unilateral neglect	Healthy control subjects
Time of navigation (seconds)	<i>without auditory stimuli</i>	137.36 (± 27.14)	122.60 (± 12.77)	123.75 (± 45.40)
	<i>with auditory stimuli</i>	125.00 (± 22.15)	113.20 (± 15.49)	108.50 (± 33.50)
	<i>with prism adaptation</i>	111.63 (± 14.58)	106.50 (± 9.23)	107.93 (± 31.47)
Number of trajectory mistakes (/6)	<i>without auditory stimuli</i>	2.54 (± 1.26)	1.10 (± 1.19)	0.25 (± 0.62)
	<i>with auditory stimuli</i>	1.41 (± 0.67)	0.60 (± 0.52)	0.17 (± 0.39)
	<i>with prism adaptation</i>	0.86 (± 0.83)	0.80 (± 1.23)	0.17 (± 0.39)
Free recall of landmarks (/6)	<i>without auditory stimuli</i>	4.00 (± 1.23)	4.90 (± 1.60)	6.00 (± 1.00)
	<i>with auditory stimuli</i>	2.82 (± 1.59)	5.00 (± 1.15)	5.42 (± 0.67)
	<i>with prism adaptation</i>	3.72 (± 1.39)	4.60 (± 1.58)	5.67 (± 0.49)
Recognition of landmarks (/6)	<i>without auditory stimuli</i>	4.81 (± 1.05)	5.00 (± 1.15)	5.92 (± 0.29)
	<i>with auditory stimuli</i>	3.59 (± 1.56)	4.80 (± 1.03)	5.67 (± 0.65)
	<i>with prism adaptation</i>	4.81 (± 1.14)	5.40 (± 1.07)	5.92 (± 0.29)
Landmarks ordering (absolute order /6)	<i>without auditory stimuli</i>	2.91 (± 1.23)	3.60 (± 2.12)	5.83 (± 0.39)
	<i>with auditory stimuli</i>	1.41 (± 1.62)	3.40 (± 2.07)	5.58 (± 1.00)
	<i>with prism adaptation</i>	3.09 (± 2.04)	4.00 (± 2.16)	5.75 (± 0.62)

Landmarks ordering (relative order /6)	<i>without auditory stimuli</i>	4.36 (± 1.14)	5.10 (± 1.45)	5.92 (± 0.29)
	<i>with auditory stimuli</i>	2.81 (± 1.89)	4.70 (± 1.95)	5.67 (± 0.78)
	<i>with prism adaptation</i>	4.54 (± 1.41)	4.60 (± 1.96)	5.92 (± 0.29)
Direction choice at each intersection (/6)	<i>without auditory stimuli</i>	2.72 (± 1.32)	3.60 (± 0.52)	5.58 (± 0.67)
	<i>with auditory stimuli</i>	3.18 (± 1.30)	4.30 (± 1.42)	5.75 (± 0.45)
	<i>with prism adaptation</i>	3.32 (± 1.62)	3.90 (± 1.10)	5.83 (± 0.58)
Path outline choice (0 or 1)	<i>without auditory stimuli</i>	0.68 (± 0.48)	0.70 (± 0.48)	0.17 (± 0.38)
	<i>with auditory stimuli</i>	0.81 (± 0.39)	0.50 (± 0.53)	0.33 (± 0.49)
	<i>with prism adaptation</i>	0.72 (± 0.46)	0.70 (± 0.48)	0.58 (± 0.51)
Direction pointing (0 or 1)	<i>without auditory stimuli</i>	0.45 (± 0.51)	0.60 (± 0.52)	0.42 (± 0.51)
	<i>with auditory stimuli</i>	0.41 (± 0.50)	0.60 (± 0.52)	0.25 (± 0.45)
	<i>with prism adaptation</i>	0.43 (± 0.51)	0.40 (± 0.52)	0.42 (± 0.51)
Self-assessment of the influence of auditory stimuli (/10 centimeters)	<i>with auditory stimuli</i>	4.70 (± 3.21)	6.26 (± 3.59)	2.33 (± 2.52)
	<i>with prism adaptation</i>	8.18 (± 1.46)	8.50 (± 2.12)	3.50 (± 3.00)

Table 3. Main results of navigation and memory performances of the participants

PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE

Les troubles topographiques sont fréquemment retrouvés chez les patients ayant présenté un AVC (environ 30% pour Claessen et al., 2017) et chez ceux présentant une maladie neuro-dégénérative. La désorientation topographique est source de restrictions de participation et de perte d'autonomie dans ces populations. Dès avant la phase de désorientation spatiale, les outils de réalité virtuelle permettent d'identifier et d'évaluer ces troubles, de mieux comprendre les mécanismes sous-tendant ces troubles, ainsi que de développer des moyens de réadaptation, et de nous amener à envisager des moyens de compensation en vie quotidienne.

Comparaison entre les études de cette thèse et celles existantes dans la littérature

Dans la première étude présentée dans cette thèse (étude 2 : Cogné et al., 2016, in *Neuropsychological Rehabilitation*), nous avons inclus 22 patients cérébro-lésés (20 ayant présenté un accident vasculaire cérébral et 2 une tumeur cérébrale bénigne) et 17 sujets contrôles. Nous avons mis en évidence chez ces participants que des stimuli auditifs contextuels, tels un effet sonar et l'énoncé du nom du produit lorsque le sujet naviguant se trouvait à proximité d'un objet de sa liste de courses, facilitaient la navigation spatiale de ces participants au sein du supermarché virtuel VAP-S. Dans les deux conditions sonores contextuelles, la performance de navigation, évaluée grâce à un score composite entre le nombre d'objets collectés et le temps de navigation, était améliorée en présence de ces stimuli, et le gain de performance était supérieur chez les patients cérébro-lésés que chez les sujets contrôles. D'autres études ont mis en évidence une aide apportée par des stimuli auditifs sur la navigation spatiale de sujets sains (Ardito et al., 2007 ; Smyth et al., 2007), de sujets malvoyants (Sanchez et al. ; Maidenbaum et al., 2012 ; Chebat et al., 2015), de sujets âgés (Levy-Tzedek et al., 2016) et de patients présentant une maladie d'Alzheimer (Yi et al., 2015). Nous n'avons pas retrouvé à ce jour d'autre étude évaluant l'influence de stimuli auditifs sur la performance de navigation spatiale virtuelle de patients cérébro-lésés. Néanmoins, pour la tâche réalisée par les participants (une tâche de courses dans notre étude), le score utilisé pour quantifier la performance de navigation et l'environnement virtuel utilisés étaient différents de ceux des précédentes études, ce qui peut limiter leur comparaison.

De plus, dans notre étude, les patients avec troubles dysexécutifs importants ou une hémiparésie sévère étaient ceux qui bénéficiaient le plus des stimuli auditifs contextuels. Ce dernier constat peut avoir plusieurs explications : il est possible que les performances des participants avec moins de déficiences cognitives et des sujets contrôles atteignent un plafond lors des tâches de navigation avec stimuli auditifs contextuels. Il est aussi possible que les patients cérébro-lésés aient été entraînés à se saisir de divers indices au cours de leur hospitalisation en Rééducation, ce qui expliquerait leurs performances accrues. Néanmoins, le fait que les patients cérébro-lésés présentant des déficiences cognitives importantes arrivent à se saisir de stimuli ajoutés et à les utiliser comme des aides pour réaliser cette tâche complexe de courses comprenant une part de navigation est en faveur de ressources cognitives existantes.

d'une part, et d'autre part montre que le traitement et l'intégration de ce type de stimuli contextuels directement reliés à la tâche à accomplir augmente probablement peu la charge cognitive des patients lors de la tâche de navigation. Néanmoins, les patients avec un déficit d'attention divisée réussissaient moins bien la tâche en présence des stimuli auditifs contextuels, ce qui est en faveur d'une part de double tâche lors du traitement de ces stimuli, et ce qui limite le propos précédent.

Enfin, dans cette étude, nous n'avons pas retrouvé d'effet de stimuli auditifs non-contextuels sur la performance de navigation des participants cérébro-lésés et contrôles. Ceci peut être expliqué par la faible saillance cognitive et perceptuelle des stimuli utilisés, qui étaient des bruits d'ambiance sonore sans lien avec la tâche à accomplir. En effet, lors d'une tâche cognitive de haut niveau, les stimuli de faible saillance ne sont généralement pas traités lors de cette tâche (Lavie et al., 2005). Il a également été montré que lorsqu'il n'était pas explicité aux sujets que les stimuli auditifs implémentés pouvaient apporter une aide pour la tâche de navigation spatiale virtuelle à réaliser, ces stimuli n'étaient pas utilisés (Ardito et al., 2007).

A partir de ce constat, nous avons voulu savoir si des stimuli auditifs non-contextuels possédant une saillance perceptuelle ou cognitive plus importante péjoraient la performance de navigation de patients cérébro-lésés, en particulier de ceux présentant des troubles dysexécutifs, lors d'une tâche de courses au sein du supermarché virtuel VAP-S (étude 4). Pour cela, nous avons réalisé une nouvelle étude dans laquelle ont été inclus 40 patients cérébro-lésés dans les suites d'un accident vasculaire cérébral hémisphérique et 30 sujets contrôles. Dans cette étude, les stimuli auditifs non-contextuels utilisés étaient soit saillants sur le plan perceptuel (comme par exemple des sons d'êtres vivants ou des sons provenant d'un supermarché), soit saillants sur le plan cognitif (par exemple l'énoncé de noms de produits du supermarché n'étant pas sur la liste de courses des participants). Différents auteurs (Lavie et al., 2003, 2004, 2005) ont montré que des stimuli avec une importante saillance pouvaient interférer avec la réalisation d'une tâche cognitive concurrente, même lorsque celle-ci est de haut niveau. Nous avons mis en évidence que la présence de ces 3 types de stimuli auditifs non-contextuels péjorait la performance de navigation des patients cérébro-lésés. Les patients cérébro-lésés avaient de plus l'impression que ces stimuli auditifs non-contextuels altéraient leur performance au sein du VAP-S. Ce résultat était particulièrement vérifié chez les patients présentant des troubles dysexécutifs, mis en évidence à l'aide de la batterie du GREFEX. Néanmoins, la présence de ces stimuli non-contextuels n'altérait pas la performance de navigation des sujets contrôles, alors qu'une dégradation de la navigation et de la mémoire spatiale de sujets sains âgés en présence de stimuli non-contextuels a été décrite dans différentes études, notamment celle récente de Merriman et al. (2016). Cette différence pourrait s'expliquer par l'âge moins élevé des sujets sains inclus dans notre étude comparativement à ceux inclus dans l'étude de Merriman (environ 55 ans dans notre étude versus 71 ans dans l'étude de Merriman). Une autre explication à cette différence pourrait être que les environnements virtuels utilisés étaient différents (un supermarché virtuel dans notre étude versus un quartier virtuel dans l'étude de Merriman) et donc que, du fait des caractéristiques du VAPS (un environnement fermé, « sans échec », une organisation stéréotypée très familière, avec une tâche de courses et non de navigation pure), l'incongruence

des stimuli auditifs utilisés était plus grande, et perturbait donc moins les sujets contrôles de notre étude.

Le résultat de l'étude 4 confirme notre hypothèse de recherche, à savoir que des stimuli distracteurs de forte saillance perceptuelle ou cognitive perturbent une tâche cognitive de haut niveau effectuée par des patients présentant des troubles dysexécutifs. Cela nous amène à penser que ce type de stimuli pourrait être utilisé lors de la prise en charge rééducative de patients dysexécutifs, afin de les entraîner à inhiber des stimuli non pertinents pour la tâche cognitive à accomplir. Des stimuli visuels et auditifs ont déjà été associés à des techniques de rééducation de patients présentant des troubles dysexécutifs, mais à visée d'indigage (Von Cramon et al., 1991 ; Aubin et al., 1999) ou d'alerte périodique (Manly et al., 2002). Des stimuli auditifs ont également été utilisés pour évaluer l'inhibition (Wegmann et al., 2017). Néanmoins, nous ne connaissons pas d'étude visant à réduire la distractibilité de patients présentant des troubles dysexécutifs.

De plus, lors de la condition avec l'énoncé de noms de produits n'étant pas dans la liste de courses, le nombre d'objets rappelés après la tâche de courses était significativement plus faible que lors de la tâche sans stimuli auditifs, ce qui est en faveur d'une interférence des stimuli distracteurs lors de l'encodage de ces 7 éléments. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature, et plus particulièrement avec le concept d'*overshadowing* (Schooler and Engstler-Schooler, 1990; Huff and Schwan, 2008; Meissner et al., 2008; Meilinger et al., 2016). Ce terme est classiquement associé à une chose apparaissant plus proéminente ou importante qu'une autre à un moment donné. Il s'agit d'un type de conditionnement en présence de multiples stimuli, où un stimulus plus saillant va empêcher le traitement d'autres informations moins saillantes. Par contre, les deux groupes de sujets (cérébro-lésés et contrôles) présentaient des difficultés similaires pour le remplacement des objets sur un plan de supermarché, ce qui peut être expliqué par des difficultés de mise en place d'une stratégie allocentrique connue chez les sujets cérébro-lésés (Livingstone et al., 2007) mais également chez les sujets âgés contrôles (Antonova et al., 2009 ; Newman et al., 2000).

Dans la seconde partie de cette thèse, nous avons cherché à savoir si des stimuli visuels et auditifs contextuels pouvaient agir comme des aides à la navigation et à la mémoire spatiale en réalité virtuelle. Nous avons alors réalisé une troisième étude (Cogné et al., *article en révision*) visant à évaluer l'impact de 3 types de stimuli visuels (des flèches directionnelles, des points de repère sursignifiés et une carte) sur la navigation et la mémoire spatiale en situation virtuelle de patients avec troubles cognitifs légers (MCI) et présentant une maladie d'Alzheimer. Dans la condition avec flèches directionnelles, le nombre d'erreurs de trajectoire des patients Alzheimer et MCI n'était plus différent de celui des sujets contrôles, à contrario des autres conditions. En présence des points de repère sursignifiés, le nombre d'erreurs de trajectoire des patients MCI n'était plus différent de celui des sujets contrôles. Ces résultats sont en faveur d'une compensation des déficits de navigation des patients Alzheimer et MCI en présence des flèches directionnelles, et suggèrent que celles-ci pourraient être utilisées en vie quotidienne, par le biais de la réalité augmentée. Concernant la mémoire spatiale, certains aspects étaient améliorés en présence des points de repère sursignifiés et des flèches directionnelles.

Une explication à ce constat en présence des flèches directionnelles peut être que la facilitation de la navigation spatiale en présence de ces aides laisserait plus de ressources cognitives disponibles pour la mémorisation spatiale. De plus, nous avons mis en évidence une corrélation statistique entre la performance de navigation en présence des flèches directionnelles et l'évaluation papier-crayon des fonctions exécutives à l'aide de la Batterie Rapide d'Efficiences Frontales (BREF) et du Trail Making Test (TMT) A et B. Plus les patients présentaient des troubles dysexécutifs (évalués à l'aide de la Batterie Rapide d'Efficiences Frontales), plus leur nombre d'erreurs de trajectoire était élevé en présence des flèches directionnelles. Ce lien entre traitement de l'information donnée par des flèches directionnelles et fonctions exécutives a déjà été mis en évidence dans une étude précédente (Spagna et al., 2014). Une autre étude (Beaunieux et al., 2006) a suggéré que la phase d'apprentissage procédural est précédée d'une phase où interviennent les fonctions exécutives.

La sursignification des points de repère pourrait quant à elle faciliter l'encodage de ces points de repère, du fait de l'augmentation de leur saillance perceptuelle (Wood et al., 1997 ; Cernin et al., 2003 ; Cooper et al., 1985 ; Gibson et al., 2004). Ce processus d'amélioration de la mémorisation des points de repère semble s'effectuer de façon implicite. Or, il a déjà été relevé que la mémoire implicite conceptuelle de patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade léger pourrait être mieux préservée que celle explicite (Deason et al., 2015 ; Kessels et al., 2011). D'autres auteurs (Gramann et al., 2017) ont mis en évidence que l'adjonction d'informations verbales concernant les points de repères au cours d'une navigation facilitait la mémorisation spatiale de cet environnement.

Nous avons également mis en évidence qu'il existait une corrélation statistique entre la performance de navigation en présence des points de repère sursignifiés et les rappels libre et total du RI-RL 16, ainsi qu'avec l'empan verbal endroit. La présence des points de repère sursignifiés bénéficiait plus aux patients présentant de meilleurs résultats à ces tests papier-crayon qu'à ceux présentant les moins bons résultats. Ce type d'indices semble donc plutôt bénéficier aux patients ayant une forme moins avancée de la maladie.

Enfin, la présence d'une carte n'avait, dans notre expérience, aucune influence sur la performance de navigation ni la mémorisation spatiale des patients MCI, Alzheimer et des sujets contrôles. Cette absence d'effet pourrait être expliquée par les caractéristiques de la carte utilisée, qui était petite, peu interactive et qui nécessitait la réalisation d'une double tâche pour son utilisation. Or, les capacités de traitement en double tâche ainsi que les capacités de mise en jeu d'une stratégie de navigation allocentrique de ces 3 populations sont diminuées. Dans un travail ultérieur, il serait intéressant d'étudier l'effet d'une carte plus interactive sur la performance de navigation de ces populations. Néanmoins, il est également possible que la présence d'une carte, même plus interactive, n'influence pas la performance de navigation de ces sujets, voire la péjore. En effet, certains auteurs, comme Sjölander et al. (2005) ont montré que la présence d'une carte ralentissait les participants naviguant.

Enfin, nous avons voulu étudier l'effet de stimuli auditifs latéralisés (des bips indiquant la direction à prendre à chaque intersection) sur la navigation et la mémoire spatiale de patients cérébro-lésés présentant une hémiparésie visuelle et auditive gauche lors d'une tâche de

navigation au sein d'un quartier virtuel (étude 5). Les 22 patients cérébro-lésés droits hémiparétiques, les 10 patients cérébro-lésés droits non hémiparétiques et les 12 sujets contrôles ont regardé un chemin composé de 6 intersections dans un quartier virtuel, puis l'ont reproduit avec un joystick, dans 3 conditions : une condition sans stimuli auditifs et une condition avec stimuli auditifs (bips) indiquant la direction à chaque intersection, dont l'ordre était randomisé ; enfin, une troisième condition avec stimuli auditifs latéralisés après une adaptation prismatique était administrée aux participants. La performance de navigation (nombre d'erreurs de trajectoire) était significativement améliorée par la présence des bips directionnels chez les sujets cérébro-lésés. Ce résultat confirme celui de l'étude 2 de la thèse avec le VAP-S, à savoir que les patients hémiparétiques peuvent utiliser comme aide directionnelle des stimuli auditifs lors d'une tâche de navigation. Ce travail montre que ce résultat est aussi valable avec des stimuli auditifs latéralisés (les sons étaient non latéralisés dans l'étude avec le VAP-S). La performance de navigation spatiale des patients cérébro-lésés présentant une hémiparésie visuelle et auditive gauche était encore plus améliorée après une adaptation prismatique constituée de 100 pointages. Ce résultat confirme celui de Jacquin-Courtois et al. (2010), qui avait mis en évidence qu'une adaptation prismatique permettait l'amélioration d'une tâche d'écoute dichotique réalisée par des patients hémiparétiques. Par contre, nous n'avons pas noté d'amélioration lors des tâches évaluant la mémoire spatiale en présence des stimuli auditifs latéralisés, ni après adaptation prismatique.

Discussion autour des outils virtuels utilisés

Dans cette thèse, nous avons choisi d'utiliser 3 outils virtuels : un supermarché virtuel, le Virtual Action Planning-Supermarket (VAP-S) et 2 quartiers virtuels : un représentant un quartier de Bordeaux, et l'autre étant de type Nord-Américain mais n'étant pas rattaché à une ville en particulier. Le fait d'avoir utilisé des outils virtuels différents constitue pour certains aspects un avantage et pour d'autres un inconvénient, que nous allons détailler.

Dans cette partie, nous évoquerons les distinctions entre les tâches effectuées au sein des trois environnements virtuels, puis les espaces représentés, la procédure utilisée incluant la répétition des tâches et les interfaces utilisées dans ce travail de thèse.

L'avantage principal de cette multiplicité d'outils est le grand nombre d'informations obtenues grâce à ces études, qui ont permis d'inclure plus de 200 participants différents avec des pathologies diversifiées. L'utilisation de différents outils a permis de répondre à des questions de recherche proches mais distinctes et complémentaires.

Le logiciel VAP-S a été créé afin d'évaluer la réalisation d'une tâche de courses. Il a déjà été montré que cette tâche de courses au sein du VAP-S était fortement liée au fonctionnement exécutif (Klinger et al., 2006 ; Josman et al., 2009 ; Sorita et al., 2013). Mais Sorita et al. (2013) ont mis en évidence, grâce à une analyse en composantes principales, que de nombreuses

fonctions cognitives étaient mises en jeu lors d'une tâche de courses au sein du VAP-S, notamment les fonctions mnésiques et attentionnelles. De plus, même si la navigation spatiale est fortement reliée aux fonctions exécutives (Wolbers et Hegarty, 2010), réaliser une tâche de courses demande l'activation d'autres fonctions cognitives ou autres composantes des fonctions exécutives qui semblent moins sollicitées lors d'une tâche de navigation dans un quartier virtuel, par exemple pour programmer l'ordre des objets à collecter, ou encore pour attraper un objet.

L'un des intérêts du quartier virtuel de Bordeaux est qu'il reproduit un quartier existant. Ce point augmente donc la fidélité visuelle de l'environnement, et permet aux sujets de s'y projeter facilement. De plus, il permet de comparer la navigation obtenue dans l'environnement virtuel à celle obtenue dans le quartier réel de Saint-Augustin. Mais cette caractéristique peut être aussi un inconvénient, si on considère que des participants qui sont familiers de ce quartier y navigueront plus aisément dans le monde virtuel. Nous avons limité ce biais en nous assurant dans l'étude 3 qu'aucun participant n'habitait dans ce quartier, et de plus aucun ne l'a reconnu à l'issue de l'expérimentation. Le nouveau quartier virtuel créé par la suite ne présente pas ce possible biais, car il est de type Nord-Américain, mais n'est pas inspiré d'une ville en particulier.

De plus, ces deux environnements virtuels ne représentent pas le même espace (vaste espace pour les quartiers virtuels, espace plus restreint pour le supermarché virtuel). De plus, le supermarché virtuel est un environnement fermé aux limites déterminées et bien visibles lors de la navigation au sein de cet environnement, alors que les quartiers virtuels utilisés constituent un vaste espace sans limites visibles. De plus, les participants relatent souvent un sentiment de familiarité avec le supermarché VAP-S qui ressemble à un supermarché de taille moyenne, et dont l'organisation est tout à fait similaire, alors que ce sentiment n'est pas relaté pour les quartiers virtuels, même si l'un d'entre eux représente un quartier existant. Si la similarité est une aide lors de la procédure de courses, elle constitue plutôt une difficulté dans l'orientation dans des quartiers ressemblants mais spécifiques. Ces différences peuvent participer à un traitement différent des stimuli dans ces divers environnements, notamment par les sujets contrôles. On peut également supposer que les représentations spatiales mentales ainsi que les représentations mentales des contenus acquises dans ces deux espaces aux échelles distinctes présenteront quelques différences (Denis, 2016).

Un autre biais possible à l'utilisation de ces environnements virtuels est leur utilisation répétée avec les mêmes participants au cours des études 2, 3, 4 et 5. En effet, l'utilisation du même environnement lors de plusieurs séances consécutives ou espacées de 24 heures peut familiariser le participant à l'environnement et faciliter la tâche de navigation demandée lors des dernières tâches. Ce biais, s'il existe au niveau individuel, a néanmoins été limité par la randomisation de l'ordre des différentes tâches de navigation associées à un stimulus visuel ou auditif. Une possibilité de limiter ce biais pour le supermarché virtuel VAP-S serait de créer un supermarché où les objets et rayons changent de disposition selon les séances, mais le

supermarché perdrait alors de son intérêt écologique, car il est inhabituel que les rayons d'un supermarché soient déplacés entre chaque course effectuée.

Un autre questionnement à avoir concernant les études réalisées est celui des interfaces utilisées. Dans l'étude 2, nous avons projeté l'écran de l'ordinateur à l'aide d'un vidéoprojecteur sur un écran 3 mètres devant le participant. Dans les études 3, 4 et 5, nous avons utilisé comme interface de perception visuelle un écran d'ordinateur (17 pouces pour les études 2, 3 et 4 et 23 pouces pour l'étude 5). La taille d'un écran et surtout la largeur du champ visuel ont une importance car il a été montré que la position d'un objet était mieux mémorisée, la navigation améliorée et la formation d'une carte cognitive plus aisée lorsque la projection de l'environnement virtuel se faisait sur un écran de grande taille par rapport à un écran de petite taille, et donc que le champ visuel était augmenté (Tan et al., 2006). Une alternative aurait été d'utiliser un écran de plus grande taille, voire un casque HMD (Head-Mounted display) ou visiocasque. Néanmoins, ce dispositif peut présenter divers inconvénients, notamment des incohérences sensori-motrices (Fuchs, 2016), ou encore provoquer un cybersickness. Il a de plus été peu utilisé chez les patients cérébro-lésés ou présentant des maladies neuro-dégénératives, et les études utilisant un dispositif de ce type relatent peu les effets indésirables possibles. Une première étape avant de pouvoir l'intégrer dans nos prochains protocoles de recherche serait donc probablement de réaliser une pré-étude évaluant sa tolérance. Nous notons que le cybersickness est également possible lorsque l'interface de perception visuelle est un écran d'ordinateur (1 sujet contrôle en a présenté un lors de l'étude 4).

Concernant les interfaces de sortie, nous avons utilisé le pavé directionnel du clavier d'un ordinateur dans les études 2 et 4, et un joystick dans les études 3 et 5. Le joystick a été utilisé dans de nombreuses études et son utilisation semble à présent bien validée dans la littérature internationale (Wallet et al., 2009 ; 2011 ; Peruch et al., 1995). Le pavé directionnel a été utilisé du fait de sa simplicité d'utilisation, mais il aurait également été possible d'utiliser un joystick, même si celui-ci apportait une complexité d'usage (modification de la vitesse, possibilités de rotation, difficultés pour s'arrêter prendre un objet...). Une alternative intéressante aurait été l'utilisation d'un tapis de marche (Larrue et al., 2012), mais la configuration des environnements virtuels utilisés ne permettait pas son utilisation.

Discussion autour des populations étudiées dans cette thèse

L'étude 2 présentée dans cette thèse a été réalisée auprès de patients cérébro-lésés (20 ayant présenté un AVC, et 2 une tumeur cérébrale bénigne). Les études 4 et 5 ont été réalisées chez des patients ayant présenté un AVC, l'étude 4 s'intéressant particulièrement aux patients présentant des troubles dysexécutifs, et l'étude 5 s'étant focalisée sur les patients cérébro-lésés droits présentant une hémiparésie visuelle et auditive controlatérale. Le fait d'avoir inclus des populations distinctes dans différentes études rend la comparaison de ces études plus délicate. Néanmoins, on peut relever certaines similitudes dans le fonctionnement de navigation de ces populations, en lien avec les données existantes dans la littérature.

Les indices contextuels de type flèches directionnelles ont été montrés comme les plus utiles pour faciliter la navigation spatiale des patients MCI et présentant une Maladie d'Alzheimer. L'intérêt de ces indices pour la navigation spatiale de sujets sains a déjà été démontrée (Burigat et Chittaro, 2007). A notre connaissance, aucune étude n'a encore évaluée l'intérêt de flèches directionnelles pour faciliter la navigation spatiale de sujets cérébro-lésés. Les points de repère sursignifiés ont également facilité la navigation spatiale des patients MCI et présentant une Maladie d'Alzheimer. La présence de points de repère a déjà été montrée comme facilitant la navigation spatiale de sujets cérébro-lésés (Livingstone et al., 2007) ; mais ces points de repère n'étaient pas sursignifiés. Les indices auditifs de type effet sonar, énoncé du nom du produit et bips directionnels ont facilité la navigation spatiale des patients cérébro-lésés des études 2 et 5. Yi et al. (2015) ont montré que des indices auditifs (instructions auditives) amélioraient la navigation spatiale de patients présentant une Maladie d'Alzheimer. Au total, les indices visuels et auditifs contextuels de forte saillance utilisés dans ces études ont facilité la navigation spatiale des patients cérébro-lésés et présentant une maladie neuro-dégénérative.

La seule exception à cette affirmation est l'utilisation de la carte qui n'a pas permis d'améliorer la navigation spatiale des patients MCI et présentant une Maladie d'Alzheimer dans l'étude 3. Ce résultat était néanmoins attendu, car l'utilisation d'une carte nécessite la mise en jeu d'habiletés allocentriques, qui sont habituellement atteintes chez les patients cérébro-lésés (Carelli et al., 2011) et présentant une maladie neuro-dégénérative (Hort et al., 2007 ; Weniger et al., 2011). De plus, le caractère complexe et peu interactif de la carte utilisée pourrait expliquer également son absence d'effet.

L'évaluation contrastée de la mémoire

Dans cette thèse, peu de stimuli visuels ou auditifs ont eu une influence sur la mémoire spatiale des participants. Nous proposons 3 facteurs explicatifs à ce constat : il est possible que les évaluations de la mémoire spatiale utilisées reflètent peu la mémoire spatiale des participants. D'autres auteurs, comme Claessen et al. (2017) ont proposé d'autres types d'évaluations de la mémoire spatiale, comme : la reconnaissance de scènes provenant de l'environnement virtuel (11 images provenant de l'environnement virtuel, 11 n'en provenant pas) ; la progression du trajet (classification chronologique d'images représentant la progression du trajet emprunté) ; évaluation de la distance parcourue ; estimation du temps de trajet. Néanmoins, ces évaluations sont proches de celles utilisées dans les études de notre thèse. La seconde hypothèse que nous formulons est que les indices visuels et auditifs utilisés améliorent principalement la mémoire implicite des participants, alors que les tests utilisés évaluent la mémoire explicite. En effet, certains auteurs (Kessels et al., 2011 ; Deason et al., 2015) ont suggéré que la mémoire implicite pourrait être préservée chez les patients MCI et présentant une maladie d'Alzheimer. Or, nous avons utilisé des évaluations de la mémoire explicite.

La troisième explication possible est que, comme la consigne de chaque tâche était centrée sur la navigation (« trouvez tous les objets le plus rapidement possible » pour la tâche dans le VAP-S et « refaites le chemin que vous venez de voir » pour les quartiers virtuels), les participants se sont peu focalisés sur la mémorisation de l'environnement virtuel. De plus, la tâche dans le

supermarché virtuel était une tâche de collecte comportant des aspects sémantiques (qui n'ont pas été évalués), alors que celle au sein des quartiers virtuels était une tâche de navigation et de recherche visuelle pure. Il pourrait être donc intéressant d'évaluer l'impact de stimuli visuels ou auditifs sur la mémoire spatiale en donnant la consigne explicite aux participants de mémoriser les points de repère, les trajets et/ou la configuration de l'environnement.

CONCLUSION

La réalité virtuelle est un outil qui permet de créer des environnements proches de ceux réels, mais également de s'en distinguer, par exemple en ajoutant des stimuli additionnels au logiciel. L'effet de ces stimuli ajoutés dans une population de patients présentant une maladie neurologique était jusqu'à présent peu étudié dans la littérature. Mais, à partir des ouvrages existants, on pouvait déjà supposer que ces stimuli avaient des effets distincts selon la population à laquelle ils étaient appliqués, ainsi que selon leurs caractéristiques propres (type, saillance...), leur moment de survenue ou encore la finalité de la tâche à accomplir.

La revue de la littérature effectuée (article 1) a permis de mettre en évidence que, malgré un intérêt croissant pour l'étude de l'effet des stimuli logiciels additionnels sur la navigation et la mémoire spatiale, de nombreuses questions restent en suspens. Nous avons tenté de répondre à certaines de ces interrogations dans cette thèse. L'étude 2 a permis de mettre en évidence que des stimuli auditifs contextuels (effet sonar et énoncé du nom du produit) permettait aux patients cérébro-lésés d'améliorer leur performance de navigation au sein d'une tâche de courses, même chez ceux présentant des troubles cognitifs sévères. L'étude 3 a montré que des patients MA et MCI bénéficiaient de stimuli visuels (flèches directionnelles et points de repère sursignifiés) pour retrouver leur chemin dans un quartier virtuel. Ces stimuli permettaient même d'améliorer la mémorisation de certaines représentations spatiales de ce quartier. L'étude 4 a mis en évidence que des stimuli auditifs non-contextuels de haute saillance perceptuelle ou cognitive perturbaient la tâche de courses de patients cérébro-lésés présentant des troubles dysexécutifs. Enfin, dans l'étude 5, nous avons mis en évidence que des patients présentant une hémiparésie visuelle et auditive gauche bénéficiaient de l'aide apportée par des stimuli auditifs latéralisés, et encore plus après une adaptation prismatique.

Ce travail de thèse a donc permis de montrer que ces stimuli, selon leur nature, leurs caractéristiques et leur moment de survenue, peuvent avoir des effets distincts. Certains, comme les flèches directionnelles et les points de repère sursignifiés utilisés avec des patients Alzheimer et MCI dans l'étude 3, ou encore les bips directionnels utilisés lors de l'étude 5, apportent une aide pour la navigation et certains aspects de la mémoire spatiale des participants, être plus précis et l'on peut espérer qu'ils seront utiles lors de la prise en charge rééducative et réadaptative de personnes présentant des difficultés topographiques. Au-delà des aspects qualitatifs des stimuli, bien des questions du niveau d'intensité sensorielle et de la densité de stimulation, ou celle de l'association éventuelle de modalités différentes, restent posées. L'intérêt dans les programmes de rééducation reste néanmoins à démontrer à l'aide d'études ultérieures, qui devront également évaluer l'effet de cette prise en charge sur la navigation spatiale en vie quotidienne de ces patients. Par ailleurs, on peut aisément imaginer qu'ils soient implantés prochainement au sein des environnements réels, par le biais de la réalité augmentée. D'autres stimuli peuvent au contraire agir comme distracteurs, et l'on peut imaginer que des stimuli distracteurs puissent être intégrés à des techniques de rééducation pour entraîner des patients présentant des troubles dysexécutifs à inhiber des informations non pertinentes pour la

tâche en cours. Enfin, d'autres types de stimuli n'ont pas d'effet sur les tâches de navigation et de mémoire spatiale en réalité virtuelle, soit du fait de leur nature non-contextuelle associée à une faible saillance, soit par le fait que la double tâche qu'ils imposent empêche leur traitement lors de la tâche. Le développement de nouveaux stimuli additionnels aux logiciels de réalité virtuelle devra donc être réfléchi aux vues de ces résultats.

L'une des principales limites de ce travail est que, mis à part les flèches directionnelles utilisées avec les patients MA et MCI, la plupart des stimuli contextuels utilisés ont apporté une aide mais non suffisante pour que les patients obtiennent une performance de navigation similaire à celles de sujets contrôles. Les prochains travaux devront, par exemple en modifiant les caractéristiques des stimuli utilisés, en en créant d'autres ou en les associant, s'attacher à atteindre cet objectif. Une autre limite est la diversité des populations incluses, qui rend la généralisation des conclusions difficiles, mais elle fait aussi la force de ce travail en offrant une multitude d'informations et de résultats pouvant servir de base pour des travaux ultérieurs. Cette thèse s'est volontairement limitée à l'étude des processus cognitifs impliqués lors du traitement des stimuli logiciels additionnels, qui constituent déjà un vaste domaine d'étude. Les aspects moteurs fortement impliqués lors de tâches de navigation n'ont donc pas été décrits, mais, du fait des différences actuelles importantes entre les aspects moteurs impliqués dans un monde virtuel et ceux mis en jeu dans un environnement réel, les résultats obtenus auraient pu être difficilement généralisables en vie réelle. Une limite supplémentaire de ces travaux est que certains participants ne peuvent participer à des évaluations virtuelles riches et complexes que pendant un temps limité. Les passations des patients ont donc été fragmentées (5 séances de 30-45 minutes pour l'étude 2 sur 5 jours successifs, 1h15 d'évaluation virtuelle et 1h30 d'évaluation neuropsychologique classique dans l'étude 3 dans la même journée, 5 séances de 30-45 minutes d'évaluation virtuelle sur 5 jours successifs et 2 séances de 30-45 minutes d'évaluation neuropsychologiques classiques la semaine suivante dans l'étude 4, et 1h15 d'évaluation dans l'étude 5). Malgré tout, l'évaluation de certains patients demeurait difficile, du fait de la charge cognitive mise en jeu pendant plusieurs heures, même fragmentées. Le design des études ultérieures devra prendre en compte cette limite. Enfin, les mécanismes neurophysiologiques sous-tendant le traitement de ces stimuli sont encore largement méconnus, et mériteraient d'être explorés dans des études ultérieures.

PERSPECTIVES

Dans cette dernière partie, nous avons présenté les aspects de développement ultérieurs qui nous paraissent être dans le prolongement des études présentées dans cette thèse, et permettraient de répondre à certaines questions restées en suspens. Il nous paraîtrait intéressant d'évaluer l'impact des indices visuels et auditifs utilisés chez d'autres populations, d'étudier l'impact de la combinaison de stimuli auditifs et visuels chez des patients cérébro-lésés, d'étendre nos recherches à d'autres types de stimuli, de rechercher des corrélations entre les résultats obtenus et les données issues de l'IRM morphologique, d'étudier les structures impliquées en IRM fonctionnelle, de développer d'autres moyens pour évaluer la mémoire spatiale, et enfin de voir ces aides auditives ou visuelles insérées à moyen terme au sein des environnements réels par le biais de la réalité augmentée.

Nous avons constaté que l'adjonction de stimuli auditifs ou visuels ne permet généralement pas aux patients cérébro-lésés d'obtenir des performances de navigation spatiale similaire à celles des sujets contrôles. Une des questions à se poser est de savoir si **l'administration de stimuli combinés**, permettrait une addition, voire une potentialisation, de l'aide apportée par chacun de ces stimuli pris séparément. Mais il est également possible que le « trop-plein » d'informations au sein de l'environnement virtuel soit délétère pour les patients cérébro-lésés qui ont souvent des difficultés à traiter plusieurs informations simultanément.

L'influence **d'autres types de stimuli**, comme les stimuli olfactifs, sur la navigation et la mémoire spatiale des patients cérébro-lésés ou présentant une maladie neuro-dégénérative a été également peu évaluée jusqu'à présent. Une étude récente (Jacobs et al., 2015) a montré que la présence d'indices olfactifs rendait la navigation spatiale de sujets sains plus rapide, et nous pourrions étendre cette recherche aux patients cérébro-lésés.

Les **patients traumatisés crâniens** présentent souvent des troubles cognitifs variés, notamment exécutifs et attentionnels. L'influence de stimuli contextuels a été peu étudiée jusqu'à présent dans cette population (Livingstone et al., 2007), et il nous semble intéressant d'étudier de façon plus approfondie l'aide apportée par ces stimuli dans une population présentant fréquemment des troubles d'orientation topographique. De plus, les performances de navigation et de mémoire spatiale chez des **patients présentant une atteinte cérébelleuse** ont été peu étudiées jusqu'à présent, et, à notre connaissance, celle de l'influence d'indices visuels ou auditifs ne l'a pas été ; or, il a été montré depuis quelques années d'une part que le cervelet joue un rôle dans la navigation spatiale (Maguire et al., 1998 ; Moffat et al., 2006), et d'autre part que les patients avec une atteinte cérébelleuse présentent des troubles dysexécutifs (Schmahmann, 1998 ; Koziol et al., 2012). Il serait donc intéressant d'évaluer si les indices auditifs qui ont permis d'améliorer la navigation spatiale des patients dysexécutifs de l'étude 2 faciliteraient également la navigation spatiale de patients présentant une atteinte cérébelleuse.

La recherche d'une corrélation entre les performances de navigation au sein d'environnements virtuels et les données issues de **l'IRM morphologique** permettrait de répondre à certaines questions concernant les mécanismes sous-jacents à la détection, au traitement et à l'intégration des stimuli logiciels additionnels.

De plus, il paraît essentiel **de mieux connaître les structures** et les fonctions cognitives qui sous-tendent la détection, le traitement et l'intégration des stimuli auditifs et visuels intégrés dans des tâches de navigation spatiale. Dans l'étude 2 de la thèse, nous avons mis en évidence à l'aide d'une régression logistique qu'il existait une association significative entre le gain de performance obtenu en présence de l'effet sonar et 3 sub-tests de la Batterie Rapide d'Efficience Frontale. Les performances de navigation en présence des flèches directionnelles dans l'étude 3 avec les stimuli auditifs non-contextuels dans l'étude 4 étaient également significativement associées aux évaluations papier-crayon des fonctions exécutives. De nombreux auteurs ont déjà mis en évidence en IRM fonctionnelle l'activation de certaines zones cérébrales lors de la réalisation d'une tâche de navigation spatiale en réalité virtuelle (Salgado-Pineda, 2017), ainsi que la réduction d'activation de certaines zones chez des patients présentant des pathologies cérébrales, comme les MCI (Migo et al., 2016).

Nous proposons également le développement ultérieur **d'autres moyens d'évaluation de la mémoire spatiale** : une possibilité pour évaluer l'acquisition de représentations spatiales mentales de type configuration de l'environnement (Survey) pourrait être d'évaluer la capacité des sujets navigants à trouver un raccourci (Courbois et al., 2013), qui paraît être une manière plus écologique d'évaluer la mise en jeu d'une stratégie allocentrique. Une autre façon d'évaluer la mémoire spatiale au sein du supermarché virtuel VAP-S, de façon plus écologique, pourrait être de demander au sujet navigant d'aller replacer un objet de sa liste dans le bon rayon du supermarché après avoir terminé sa tâche de courses. Enfin, les composantes implicites et procédurales de la mémoire mise en jeu lors d'une tâche de cognition spatiale restent à étudier.

Dans les années futures, il nous semble possible que ces aides visuelles ou auditives soient insérées au sein d'un **environnement réel** par le biais de la réalité augmentée. Depuis quelques années, des auteurs ont décrit dans la littérature l'utilisation d'outils de réalité augmentée dans différents champs : en chirurgie (Pfanfler et al., 2017), pour l'enseignement (Jain et al., 2017) ; pour la rééducation motrice de patients cérébro-lésés (Hoermann et al., 2017) ; pour le traitement des douleurs fantômes des membres amputés (Dunn et al., 2017)... Une récente étude (Janssen et al., 2017) a décrit l'utilisation d'indices visuels en 3 dimensions délivrés par des lunettes « intelligentes » en réalité augmentée afin d'essayer d'améliorer l'équilibre de patients présentant une Maladie de Parkinson. Deux types d'indices visuels ont été expérimentés : des barres transverses et des escaliers en réalité augmentée. Dans cette étude, l'équilibre des patients parkinsoniens n'a pas été améliorée par cette prise en charge rééducative en réalité augmentée. Néanmoins, elle nous permet d'imaginer que les stimuli visuels (flèches directionnelles, points de repère sursignifiés) et auditifs (bips indiquant la direction) que nous avons étudié dans cette thèse puissent être implémentés à des lunettes virtuelles connectées à

un système GPS (Global Positioning System) où seraient entrés le point de départ et le point d'arrivée du sujet naviguant, afin de l'aider à trouver ou retrouver son chemin dans un environnement réel.

GLOSSAIRE

2D : 2 dimensions

3D 3 dimensions

APP : Amyloid Precursor Protein

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BADS : Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome

CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CAVE : Cave Automatic Virtual Environment

GPS : Global Positioning System

HMD : Head-Mounted Display

IADL : Instrumental Activity of Daily Living

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : Mild Cognitive Impairment

MMSE : Mini Mental State Examination

NIAA : National Institute of Aging-Alzheimer's Association

OTDL-R : the Revised Observed Tasks of Daily Living

PSEN : gène codant pour la préséniline

T21 : Trisomie 21

SLA : Stimuli Logiciels Additionnels

SNAP 25 : Synaptosomal-associated protein 25

TEP : Tomographie par Emission de Positons

VAPS : Virtual Action Planning-Supermarket

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Taxonomie des tâches de wayfinding, selon l'existence d'une aide externe, d'une destination spécifique et de la disponibilité de différents niveaux de connaissance (Wiener et al., 2009)

Figure 2 : Taxonomie des stratégies de navigation spatiale d'après Arléo et Rondi-Reig (2007)

Figure 3 : Aptitudes associées à la navigation et l'apprentissage dans des grands espaces (Wolbers & Hegarty, 2010)

Figure 4 : Présentation des étapes constituant la planification et l'exécution d'un trajet selon Ishikawa, Fujiwara, Imai et Okabe (2008).

Figure 5 : Présentation du modèle de navigation spatiale de Burns (1998)

Figure 6 : D'après Hegarty et al. (2006) : Modélisation de la relation entre les capacités spatiales à petite et à grande échelle

Figure 7 : page 13 de l'ouvrage « Le traité de la réalité virtuelle volume 2: Interfaçage : l'immersion et l'interaction en environnement virtuel par Guillaume Moreau et coll. » : Schéma technocentrique de référence en RV.

Figure 8 : Image extraite du supermarché virtuel VAP-S (Virtual Action Planning-Supermarket) de Klinger, Marié et Chemin (2003).

Figure 9 : Image extraite du quartier virtuel de Bordeaux

Figure 10 : Image extraite du nouveau quartier virtuel

REFERENCES

A

Adamo DE, Briceno EM, Sindone JA, Alexander NB, Moffat SD. (2012). Age differences in virtual environment and real world path integration. *Front Aging Neurosci*; 4: 28.

Afonso A, Blum A, Katz BFG, Tarroux P. (2010). Structural properties of spatial representations in blind people: Scanning images constructed from haptic exploration or from locomotion in a 3-D audio virtual environment. *Memory Cogn*; 38: 591–604.

Aguirre G, D'Esposito M. (1999). Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*; 122: 1613-1628.

Allen B. (1999) Individual differences and the conundrums of user-centered design: two experiments. *Journal of the American society for information science*; 51: 508-520.

Amorim MA. (2004). Je m'oriente, donc je suis. Approches phénoménologiques et fonctionnelles du changement de point de vue. Université Paris-Sud XI.

Andersen N, Dahmani L, Konishi K, Bohbot V. (2012). Eye tracking, strategies, and sex differences in virtual navigation. *Neurobiol Learn Memory*; 97: 81–9.

Andrés P, Parmentier FBR, Escera C. (2006). The effect of age on involuntary capture of attention by irrelevant sounds: a test of the frontal hypothesis of aging. *Memory*; 17: 125-143.

Angelaki DE, Yakusheva TA, Green AM, Dickman JD, Blazquez PM. (2010). Computation of egomotion in the macaque cerebellar vermis. *Cerebellum*; 9: 174–182.

Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*; CD005381.

Antonova E, Parslow D, Brammer M, Dawson GR, Jackson SH, Morris RG. (2009). Age-related neural activity during allocentric spatial memory. *Memory*; 17: 125-43.

Appleyard D. (1970). Styles and methods and structuring a city. Environment and behavior.

Aravind G, Darekar A, Fung J, Lamontagne A. (2015). Virtual reality-based navigation task to reveal obstacle avoidance performance in individuals with visuospatial neglect. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*; 23: 179-88.

Ardito C, Costabile M-F, Angeli A, Pittarello F. (2007). Navigation help in 3D worlds: some empirical evidences on use of sound. *Multimedia Tools Appl*; 33: 201–16.

Arleo A, Rondi-Reig L. (2007). Multimodal sensory integration and concurrent navigation strategies for spatial cognition in real and artificial organisms. *Journal of Integrative Neuroscience*; 6: 327-366

Arnaldi B, Fuchs P, Tisseau J. (2003). *Traité de la réalité virtuelle*, volume 1, chapitre 1. Les Presses de l'Ecole des Mines de Paris.

Astur RS, Tropp J, Sava S, Constable RT, Markus EJ. (2004). Sex differences and correlations in a virtual Morris water task, a virtual radial arm maze, and mental rotation. *Behavioural Brain Research*; 151: 103–115.

Aubin G, Allain P, Etcharry-Bouyx F, Roguet A, Le Gall D. (1999). Application d'une procédure d'indication à la rééducation d'un trouble de la résolution de problèmes. In: Azouvi P, Perrier D, Van der Linden M, eds. *La rééducation en neuropsychologie : études de cas*. Marseille : Solal : 167-88.

B

Bailey PE, Henry JD, Von Hippel W. (2008). Empathy and social functioning in late adulthood. *Aging Ment Health*; 12: 499-503.

Bakker NH. (2001). *Spatial Orientation in Virtual Environments*. DUP Science Netherlands.

Bar M, Aminoff E. (2003). Cortical analysis of visual context. *Neuron*; 38: 347-58.

Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. (2003). A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc*; 51: 459-465.

Barrash J. (1994). Age-related decline in route learning ability. *Developmental Neuropsychology*; 10: 189–201.

Beauchet O, Herrmann FR, Annweiler C, Kerlerouch J, Gosse P, Pichot V, Celle S, Roche F, Barthelemy JC. (2010). Association between ambulatory 24-hour blood pressure levels and cognitive performance: a cross-sectional elderly population-based study. *Rejuvenation Res*; 13: 39-46.

Beaunieux H, Hubert V, Witkowski T, Pitel AL. (2006). Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory*; 14: 521-539.

Becker S, Burgess N. (2001). Modelling spatial recall, mental imagery and neglect. *Advances in neural information processing systems*; 96-102.

Bellassen V, Igloi K, Cruz de Souza L, Dubois B, Rondi-Reig L. (2012). Temporal order memory assessed during spatiotemporal navigation as a behavioral cognitive marker for differential Alzheimer's disease diagnosis. *J Neurosci*; 32: 1942–52.

- Bentourkia M, Bol A, Ivanoiu A, Labar D, Sibomana M, Coppens A, Michel C, Cosnard G, De Volder AG. (2000). Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain: effect of aging. *J. Neurol Sci*; 181:19-28.
- Beritoff JS. (1965). Neural mechanisms of higher vertebrate behavior, Boston: Little, Brown.
- Berthoz A. (2001). Neural basis of spatial orientation and memory of routes: topokinetic memory or topokinesesthetic memory. *Rev Neurol*; 157: 779-89.
- Bherer L, Belleville S, Hudon C. (2004). Executive function deficits in normal aging, Alzheimer's disease, and frontotemporal dementia. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*; 2: 181-9.
- Bisiach E, Luzzati C. (1978). Unilateral neglect of representational space. *Cortex*; 1: 129-133.
- Boggus M, Crawfils R. (2010). Distance field illumination: a rendering method to aid in navigation of virtual environments. *ISVC*; 6454: 501–10.
- Bohbot VD, Allen JJ, Nadel L. (2000). Memory deficits characterized by patterns of lesions to the hippocampus and parahippocampal cortex. *Ann N Y Acad Sci*; 911: 355-68.
- Bohbot VD, McKenzie S, Konishi K, Fouquet C, Kurdi V, Schachar R, Boivin M, Robaey P. (2012). Virtual navigation strategies from childhood to senescence: evidence for changes across the life span. *Front Aging Neurosci*; 4: 28.
- Borel L, Harlay F, Lopez C, Magnan J, Chays A, Lacour M. (2004). Walking performance of vestibular-defective patients before and after unilateral vestibular neurotomy. *Behavioural Brain Research*; 150: 191–200.
- Boumenir Y. (2011). Spatial navigation in real and virtual urban environments: performance and multisensory processing of spatial information in sighted, visually impaired, late and congenitally blind individuals. Interface homme-machine. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc.
- Braak H, Braak E. (1997). Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*; 18: 351-357.
- Braver TS, West R. (2008). Working memory, executive control and aging. In F. I. M. Craik & T. A. Salthouse (Eds.): *Handbook of aging and cognition*, 3rd ed., (pp. 311-372). New York: Psychology Press.
- Broadbent HJ, Farran EK, Tolmie A. (2015). Sequential egocentric navigation and reliance on landmarks in Williams syndrome and typical development. *Front Psychol*; 25: 216.
- Burdea GC, Coiffet P. (1993). *La réalité virtuelle*. Paris: Hermès.
- Burgess N, Jeffery K, O'Keefe J. (1998). Integrating hippocampal and parietal functions: a spatial point of view. Oxford University Press.

- Burgess N, Spiers HJ, Paleologou E. (2004). Orientational manoeuvres in the dark: dissociating allocentric and egocentric influences on spatial memory. *Cognition*; 94: 149-66.
- Burgess N, Trinkler I, King J, Kennedy A, Cipolotti L. (2006). Impaired allocentric spatial memory underlying topographical disorientation. *Rev Neurosci*; 17: 239-51.
- Burigat S, Chittaro L. (2007). Navigation in 3D virtual environments: effects of user experience and location-pointing navigation aids. *Int J Hum Comput Stud*; 65: 945–58.
- Burke D, Petres L. (1986). Word association in old age: evidence for consistency in semantic encoding during adulthood. *Psychol Aging*; 1: 283-292.
- Burns PC. (1998). Wayfinding errors while driving. *Journal of Environmental Psychology*; 18: 209-217.
- Burns PC. (1999). Navigation and the mobility of older drivers. *The Journals of Gerontology: Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*; 54: S49–S55.
- Buxbaum LJ, Dawson AM, Linsley D. (2012). Reliability and validity of the Virtual Reality Lateralized Attention Test in assessing hemispatial neglect in right-hemisphere stroke. *Neuropsychology*; 26: 430.
- Buxbaum LJ, Palermo MA, Mastrogiovanni D, Read MS, Rosenberg-Pitonyak E, Rizzo AA, Coslett HB. (2008). Assessment of spatial attention and neglect with a virtual wheelchair navigation task. *J Clin Exp Neuropsychol*; 30: 650-60.

C

- Caduff D, Timpf S. (2008). On the assessment of landmark salience for human navigation. *Cogn Process*; 9: 249–67.
- Cameirão MS, Faria AL, Paulino T, Alves J, Bermúdez I Badia S. (2016). The impact of positive, negative and neutral stimuli in a virtual reality cognitive-motor rehabilitation task: a pilot study with stroke patients. *J Neuroeng Rehabil*; 13: 70.
- Carassa A, Geminiani G, Morganti F, Varotto, D. (2003). Active and passive spatial learning in a complex virtual environment: the effect of efficient exploration. *Cognitive Processing. International Quarterly of Cognitive Science*; 3-4: 65-81.
- Carelli L, Rusconi ML, Scarabelli C, Stampatori C, Mattioli F, Riva G. (2011). The transfer from survey (map-like) to route representations into virtual reality mazes: effect of age and cerebral lesion. *J Neuroeng Rehabil*; 8: 6.
- Carr K, England R. (1995). *Simulated and virtual realities: Elements of perception*. CRC Press.

- Cernin P, Keller B, Stoner JA. (2003). Color vision in Alzheimer's patients: can we improve object recognition with color cues? *Aging, Neuropsychology and Cognition*; 10: 255–267.
- Charles ST, Mather M, Carstensen LL. (2003). Aging and emotional memory: the forgettable nature of negative images for older adults. *J Exp Psychol Gen*; 132: 310-24.
- Chebat DR, Maidenbaum S, Amedi A. (2015). Navigation using sensory substitution in real and virtual mazes. *PLoS One*; 10: e0126307.
- Chen CH, Chang WC, Chang WT. (2009). Gender differences in relation to wayfinding strategies, navigational support design, and wayfinding task difficulty. *Journal of Environmental Psychology*; 29: 220-226.
- Chen J, Stanney K. (1999). A Theoretical Model of Wayfinding in Virtual Environments: Proposed Strategies for Navigational Aiding. *Presence*; 8: 671-685. Massachusetts Institute of Technology.
- Cherni H. (2012). Impact des caractéristiques de l'information délivrée par un système virtuel dans une tâche de recherche de cibles. Perspectives en rééducation cognitive. Thèse pour l'obtention du grade de docteur délivré par L'Ecole Nationale Supérieure d'Arts et Métiers, Spécialité « informatique – traitement du signal ».
- Chersi F, Burgess N. (2015). The cognitive architecture of spatial navigation: hippocampal and striatal contributions. *Neuron*; 88: 64-77.
- Chrastil E. (2013). Neural evidence supports a novel framework for spatial navigation. *Psychonomic Bulletin & Review*; 20: 208-227.
- Chrastil ER, Warren WH. (2012). Active and passive contributions to spatial learning. *Psychonomic Bulletin & Reviews*; 19: 1-23.
- Claessen MHG, Van der Ham IJM. (2017). Classification of navigation impairment: A systematic review of neuropsychological case studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*; 73: 81–97.
- Claessen MHG, Visser-Meily JMA, Meilinger T, Postma A, de Rooij NK, van der Ham IJM. (2017). A systematic investigation of navigation impairment in chronic stroke patients: Evidence for three distinct types. *Neuropsychologia*; 103: 154-161.
- Cooper B. (1985). A model for implementing color contrast in the environment of the elderly. *The American Journal of Occupational Therapy*; 39: 253–258.
- Corsi PM. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. McGill University, Montréal.
- Courbois Y, Farran EK, Lemahieu A, Blades M, Mengue-Topio H, Sockeel P. (2013). Wayfinding behaviour in Down syndrome: a study with virtual environments. *Res Dev Disabil*; 34: 1825-31.

Crepeau EB, Cohn ES, Schell BAB. (2009). Contemporary Occupational therapy practice in the United States. *Willard and Spackman's Occupational Therapy*; 216-229.

Cushman LA, Stein K, Duffy CJ. (2008). Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology*; 71: 888–895.

D

Daffner KR. (2010). Promoting Successful Cognitive Aging: A comprehensive review. *J Alzheimers Dis*; 19: 1101-1122.

Daigneault S, Braun CMJ, Whitaker HA. (1992). Early effects of normal aging on perseverative and non-perseverative prefrontal measures. *Developmental Neuropsychology*; 8: 99-114.

Darken RP, Sibert JL. (1996). Navigating large virtual spaces. *Int J Hum Comput Interact*; 8: 49–71.

Daulatzai MA. (2012). Dysfunctional nucleus tractus solitarius: its crucial role in promoting neuropathogenetic cascade of Alzheimer's dementia--a novel hypothesis. *Neurochem Res*; 37: 846-868.

De Beni R, Pazzaglia F, Gardini S. (2006). The role of mental rotation and age in spatial perspective-taking tasks: When age does not impair perspective-taking performance. *Applied Cognitive Psychology*; 20: 807-821.

De Nigris A, Piccardi L, Bianchini F, Palermo L, Incoccia C, Guariglia C. (2013). Role of visuo-spatial working memory in path integration disorders in neglect. *Cortex*; 49: 920-30.

De Renzi E, Faglioni P, Previdi P. (1977). Spatial memory and hemispheric locus of lesion. *Cortex*; 13: 424-33.

De Renzi E, Faglioni P, Scotti G. (1970). Hemispheric contribution to exploration of space through the visual and tactile modality. *Cortex*; 6: 191-203.

De Renzi E. (1982). Disorders of space exploration and cognition. Chichester: Wiley.

Deason RG, Hussey EP, Flannery S, Ally BA. (2015). Preserved conceptual implicit memory for pictures in patients with Alzheimer's disease. *Brain Cognition*; 99: 112-7.

Dehon H, Larøi F, Van der Linden M. (2010). Affective valence influences participant's susceptibility to false memories and illusory recollection. *Emotion*; 10: 627-39.

DeIpoli AR, Rankin KP, Mucke L, Miller BL, Gorno-Tempini ML. (2007). Spatial cognition and the human navigation network in AD and MCI. *Neurology*; 69: 986-97.

- Dempsey RJ, Vemuganti R, Varghese T, Hermann BP. (2010). A review of carotid atherosclerosis and vascular cognitive decline: a new understanding of the keys to symptomology. *Neurosurgery*; 67: 484-493.
- Denis M. (2016). *Petit traité de l'espace. Un parcours pluridisciplinaire*. Editions Mardaga.
- Descloux V, Bellmann A, Maurer R. (2015). Assessment of topographical disorientation: First application of new tests and case report. *Applied Neuropsychology: Adult*; 22: 373–380.
- Descloux V, Maurer R. (2016). Assessing mental imagery to evaluate topographical disorientation: Group study and preliminary normative data. *Applied Neuropsychology: Adult*; 23: 1–10.
- Descloux V. (2013). *Troubles de l'orientation spatiale: Développement d'une batterie d'évaluation et corrélats neuroanatomiques [Disorders of spatial orientation: Development of an evaluation battery of tests, and anatomical correlates]* (Unpublished doctoral dissertation). University of Geneva, Geneva, Switzerland.
- Dodds AG, Howarth CI, Carter DC. (1982). The mental maps of the blind: The role of previous visual experience. *Journal of Visual Impairment & Blindness*; 76: 5-12.
- Doeller C, King J, Burgess N. (2008). Parallel striatal and hippocampal systems for landmarks and boundaries in spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*; 105: 5915–20.
- Doeller CF, Burgess N. (2008). Distinct error-correcting and incidental learning of location relative to landmarks and boundaries. *Proc Natl Acad Sci USA*; 105: 5909-14.
- Dollinger SMC. (1995). Mental rotation performance: age, sex, and visual field differences. *Developmental Neuropsychology*; 11: 215–222.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings JR, Scheltens P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol*; 6: 734–46.
- Dunn J, Yeo E, Moghaddampour P, Chau B, Humbert S. (2017). Virtual and augmented reality in the treatment of phantom limb pain: a literature review. *NeuroRehabilitation* ; 40: 595-601.
- Duyckaerts C, Hauw JJ. (1997). Prevalence, incidence and duration of Braak's stages in the general population: can we know? *Neurobiol Aging*; 18: 362-369.

E

- Ekstrom A, Kahana M, Caplan J, Fields T, Isham E, Newman E, Fried I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*; 425: 184-188.

Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Cupples LA, Wilson PW, Silbershatz H, Wolf PA. (1997). NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care*; 20: 1388-1395.

Elwood P, Galante J, Pickering J, Palmer S, Bayer A, Ben-Shlomo Y, Longley M, Gallacher J. (2013). Healthy lifestyles reduce the incidence of chronic diseases and dementia: evidence from the caerphilly cohort study. *PLoS One*; 8: e81877.

Evans GW, Fellows J, Zorn M, Doty K. (1980). Cognitive mapping and architecture. *Journal of Applied Psychology*; 65: 474-478.

F

Farkas E, Luiten PG. (2001). Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol*; 64: 575-611.

Farran EK, Courbois Y, Van Herwegen J, Cruickshank AG, Blades M. (2012). Colour as an environmental cue when learning a route in a virtual environment: typical and atypical development. *Res Dev Disabil*; 33: 900-8.

Fickas S, Sohlberg M, Hung P-F. (2008). Route-following assistance for travelers with cognitive impairments: a comparison of four prompt modes. *Int J Hum Comput Stud*; 66: 876-88.

Foubert-Samier A. (2013). Capacités de réserve, vieillissement cérébral et maladie d'Alzheimer (Doctoral dissertation, Bordeaux 2).

Frewen J, Finucane C, Savva GM, Boyle G, Coen RF, Kenny RA. (2013). Cognitive function is associated with impaired heart rate variability in ageing adults: the Irish longitudinal study on ageing wave one results. *Clin Auton Res*; 23: 313-323.

Fuchs P. (1996). Les interfaces de la réalité virtuelle: Les Presses de l'Ecole des Mines de Paris.

Fuchs P. (2006). Le traité de la réalité virtuelle: Volume 2, interfaçage, immersion et interaction en environnement virtuel (Vol. 2). G. Moreau, S. Coquillart, & J. M. Burkhardt (Eds.). Presses des Mines.

Fuchs P. (2016). Les casques de réalité virtuelle et de jeux vidéo. Presses des Mines.

G

Galati G, Lobel E, Vallar G, Berthoz A, Pizzamiglio L, Le Bihan D. (2000). The neural basis of egocentric and allocentric coding of space in humans: a functional magnetic resonance study. *Exp Brain Res*; 133: 156-64.

Gibson M, MacLean J, Borrie M, Geiger J. (2004). Orientation behaviors in residents relocated to a redesigned dementia care unit. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*; 19: 45–9.

Glasauer S, Amorim MA, Viaud-Delmon I, Berthoz A. (2002). Differential effects of labyrinthine dysfunction on distance and direction during blindfolded walking of a triangular path. *Experimental Brain Research*; 145: 489–497.

Glasauer S, Amorim MA, Vitte E, Berthoz A. (1994). Goal-directed linear locomotion in normal and labyrinthine-defective subjects; *Experimental Brain Research*; 98: 323–335.

Glize B, Lunven M, Rossetti Y, Revol P, Jacquin-Courtois S, Klinger E, Joseph PA, Rode G. (2017). Improvement of navigation and representation in virtual reality after prism adaptation in neglect patients. *Article soumis*

Glymour MM, Tzourio C, Dufouil C. (2012). Is cognitive aging predicted by one's own or one's parents' educational level? results from the three-city study. *Am J Epidemiol*; 175: 750-759.

Godefroy O. (2003). Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*; 250: 1-6.

Golledge RG. (1999). Wayfinding Behavior, Cognitive mapping and other spatial processes. Baltimore, MD: The John Hopkins University Press.

Gow AJ, Avlund K, Mortensen EL. (2012). Occupational Characteristics and Cognitive Aging in the Glostrup 1914 Cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*; 69: 228-236.

Gramann K, Hoepner P, Karrer-Gauss K. (2017). Modified navigation instructions for spatial navigation assistance systems lead to incidental spatial learning. *Frontiers in psychology*; 8: 193.

Grant SC, Magee LE. (1998). Navigation in a virtual environment using a walking interface. In S. L. Goldberg and J. A. Ehrlich (Eds.), *The Capability of Virtual Reality to Meet Military Requirements* (pp. 81-92). New York: NATO.

Grechkin TY, Nguyen TD, Plumert JM, Cremer JF, Kearney JK. (2010). How does presentation method and measurement protocol affect distance estimation in real and virtual environments? *ACM Trans. Appl. Percept*; 4: 26.

Gu Y, Scarmeas N, Cosentino S, Brandt J, Albert M, Blacker D, Dubois B, Stern Y. (2013). Change in Body Mass Index Before and After Alzheimer's Disease Onset. *Curr Alzheimer Res*; 11: 349-56.

Guariglia C, Piccardi L, Iaria G, Nico D, Pizzamiglio L. (2005). Representational neglect and navigation in real space. *Neuropsychologia*; 43: 1138-43.

Guariglia C, Piccardi L. (2010). Environmental orientation and navigation in different types of unilateral neglect. *Exp Brain Res*; 206: 163-9.

Guilford and Zimmerman. (1978). The Guilford-Zimmerman Aptitude Survey.

H

Hagger-Johnson G, Sabia S, Brunner EJ, Shipley M, Bobak M, Marmot M, Kivimaki M, Singh-Manoux A. (2013). Combined impact of smoking and heavy alcohol use on cognitive decline in early old age: Whitehall II prospective cohort study. *Br J Psychiatry*; 203: 120-125.

Han X, Byrne P, Kahana M, Becker S. (2012). When do objects become landmarks? A VR study of the effect of task relevance on spatial memory. *PLoS One*; 7: e35940.

Hanna-Pladdy B, Gajewski B. (2012). Recent and past musical activity predicts cognitive aging variability: direct comparison with general lifestyle activities. *Front Hum Neurosci*; 6: 198.

Harris MA, Wolbers T. (2012). Ageing effects on path integration and landmark navigation. *Hippocampus*; 22: 1770–80.

Harris MA, Wolbers T. (2014). How age-related strategy switching deficits affect wayfinding in complex environments. *Neurobiol Aging*; 35: 1095-102.

Hartley T, Bird C, Chan D, Cipolotti L, Husain M, Vargha-Khadem F, Burgess N. (2007). The Hippocampus Is Required for Short-Term Topographical Memory in Humans. *Hippocampus*; 17: 34 48.

Hartley T, Maguire E, Spiers H, Burgess N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*; 37: 877-88.

Head D, Isom M. (2010). Age effects on wayfinding and route learning skills. *Behavioural Brain Research*; 209: 49–58.

Hegarty M, Montello DR, Richardson AE, Ishikawa T, Lovelace K. (2006). Spatial abilities at different scales: Individual differences in aptitude-test performance and spatial- layout learning. *Intelligence*; 34: 151-176.

Heilman KM, Valenstein E. (1978). Mechanisms underlying hemispatial neglect. *Annals of Neurology*; 5: 166-170.

Heilman KM, Watson RT, Valenstein E. (1985). Neglect and relative disorders: In KM Heilman and E. Valenstein (Eds). *Clinical Neuropsychology*; 243-93. Oxford University Press. New York, NY.

Herman JF, Chatman SP, Roth SF. (1983). Cognitive mapping in blind people: Acquisition of spatial relationships in a large-scale environment. *Journal of Visual Impairment & Blindness*; 77: 161-166.

Hoermann S, Dos Santos L, Morkisch N, Jettkowski K, Sillis M...Cutfield NJ. (2017). Computerised mirror therapy with augmented reflection technology for early stroke rehabilitation: clinical feasibility and integration as an adjunct therapy. *Disabil Rehabil*; 39: 1503-1514.

Hollins M, Kelley EK. (1988). Spatial updating in blind and sighted people. *Percept Psychophys*; 43: 380-8.

Hommel B, Li KZH, Li SC. (2004). Visual search across the life span. *Developmental Psychology*; 40: 545-558.

Hort J, Laczó J, Vyhnálek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. (2007). Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci USA*; 104: 4042-7.

Howard D, Howard J. (1989). Age differences in learning serial patterns: direct versus indirect measures. *Psychol Aging*; 4: 357-364.

Huff M, Schwan S. (2008). Verbalizing events: overshadowing or facilitation? *Mem. Cogn.*; 36: 392-402.

I

Iachini T, Ruggiero G, Conson M, Trojano L. (2009). Lateralization of egocentric and allocentric spatial processing after parietal brain lesions. *Brain and cognition*; 69: 514-520

Iachini T, Ruotolo F, Ruggiero G. (2009). The effects of familiarity and gender on spatial representation. *Journal of Environmental Psychology*; 29: 227-234.

Iaria G, Palermo L, Committeri G, Barton JJS. (2009). Age differences in the formation and use of cognitive maps. *Behavioural Brain Research*; 196: 187-191.

Iaria G, Petrides M, Dagher A, Pike B, Bohbot VD. (2003). Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *J Neurosci*; 23: 5945-52.

Iglói K, Zaoui M, Berthoz A, Rondi-Reig L. (2009). Sequential egocentric strategy is acquired as early as allocentric strategy: Parallel acquisition of these two navigation strategies. *Hippocampus*; 19: 1199-211.

Isaacowitz DM, Wadlinger HA, Goren D, Wilson HR. (2006). Is there an age-related positivity effect in visual attention? A comparison of two methodologies. *Emotion*; 6: 511-6.

Ishikawaa T, Fujiwarab H, Osamu-Imaic O, Okaboc A (2008). Wayfinding with a GPS- based mobile navigation system: A comparison with maps and direct experience. *Journal of Environmental Psychology*; 28: 74-82.

Isingrini M, Taconnat L. (1997). Aspects du vieillissement normal de la mémoire. 42; 319-331.

J

Jacewicz MM, Hartley AA. (1987) Rotation of mental images by young and old college students: The effects of familiarity. *Journal of Gerontology*; 24: 396-403.

Jacobs LF, Arter J, Cook A, Sulloway FJ. (2015). Olfactory Orientation and Navigation in Humans. *PLoS One*; 10: e0129387.

Jacquín-Courtois S, Rode G, Pavani F, O'Shea J, Giard MH, Boisson D, Rossetti Y. (2010). Effect of prism adaptation on left dichotic listening deficit in neglect patients: glasses to hear better? *Brain*; 133: 895-908.

Jain N, Youngblood P, Hasel M, Srivastava S. (2017). An augmented reality tool for learning spatial anatomy on mobile devices. *Clin. Anat*; 20.

James W. (1890). The principles of psychology. New York, Holt.

Jansen-Osmann P, Wiedenbauer G. (2004). Wayfinding performance in and the spatial knowledge of a color-coded building for adults and children. *Spatial cognition and computation*; 4: 337-358.

Janssen S, Bolte B, Nonnekes J, Bittner M, Bloem BR...van Wezel RJA. (2017). Usability of three-dimensional augmented visual cues delivered by smart glasses on (freezing of) gait in Parkinson's disease. *Frontiers in neurology*; 13: 279.

Janzen G, van Turenhout M. (2004). Selective neural representation of objects relevant for navigation. *Nat Neurosci*; 7: 673-7.

Jeandel C. (2005). Vieillesse et santé. Les différents parcours du vieillissement. *Seve*; 25-35.

Jheng SS, Pai MC. (2009). Cognitive map in patients with mild Alzheimer's disease: a computer-generated arena study. *Behav Brain Res*; 200: 42-7.

Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Knopman DS, Braak H, Petersen RC. (2006). Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol*; 63: 674-81.

Jones T, Moore T, Choo J. (2016). The impact of virtual reality on chronic pain. *Plos One*; 11: e0167523.

Josman N, Schenirderman A, Klinger E, Shevil E. (2009). Using Virtual Reality to Evaluate Executive Functioning among Persons with Schizophrenia: A Validity Study. *Schizophrenia Research*; 115: 270-277.

K

Kalová E, Vlcek K, Jarolímová E, Bures J. (2005). Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res*; 159: 175-86.

Kato Y, Takeuchi Y. (2003). Individual Differences in Wayfinding Strategies. *Journal of Environmental Psychology*; 23: 171-188.

Kavcic V, Duffy CJ. (2003). Attentional dynamics and visual perception: mechanisms of spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Brain*; 126: 1173-81.

Kavcic V, Fernandez R, Logan D, Duffy CJ. (2006). Neurophysiological and perceptual correlates of navigational impairment in Alzheimer's disease. *Brain*; 129: 736-46.

Kensinger EA. (2004). Remembering emotional experiences: the contribution of valence and arousal. *Rev Neurosci*; 15: 241-51.

Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D, Floel A. (2013). Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology*; 81: 1746-1752.

Kessels RP, Postma A, Wijnalda EM, de Haan EH. (2000). Frontal-lobe involvement in spatial memory: evidence from PET, fMRI, and lesion studies. *Neuropsychol Rev*; 10: 101-13.

Kessels RPC, Van Doormaal A, Gabriele Janzen. (2011). Landmark recognition in Alzheimer's dementia: spared implicit memory for objects relevant for navigation. *PLoS One*; 6: e18611.

Kim M, Jeon C, Kim J. (2017). A study on immersion and presence of a portable hand haptic system for immersive virtual reality. *Sensors*; 17: E1141.

Kinsbourne M. (1970). A model for the mechanism of unilateral neglect of space. *Transactions of the American Neurological Association*; 95: 143-147.

- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H. (2002). Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med*; 137: 149-155.
- Klinger E, Chemin I, Lebreton S, Marié RM. (2006). Virtual Action Planning in Parkinson's Disease: A Control Study. *Cyberpsychology & Behavior*; 9: 342-47.
- Klinger E, Joseph PA. (2008). Rééducation des troubles cognitifs par réalité virtuelle. Rééducation instrumentalisée après cérébrolésion vasculaire (Froger J, Pélissier J, Eds), 149-165.
- Kohler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Boxtel MJ. (2013). Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*; 63: 245-251.
- Konishi K, Etchamendy N, Roy S, Marighetto A, Rajah N, Bohbot VD. (2013). Decreased functional magnetic resonance imaging activity in the hippocampus in favor of the caudate nucleus in older adults tested in a virtual navigation task: navigational strategies in healthy aging. *Hippocampus*; 23: 1005-14.
- Kopelman MD, Stanhope N, Kingsley D. (1997). Temporal and spatial context memory in patients with focal frontal, temporal lobe, and diencephalic lesions. *Neuropsychologia*; 35: 1533-45.
- Kosslyn SM. (1994). Image and Brain: The Resolution of the Imagery Debate. MIT Press, Cambridge, MA.
- Kosslyn SM, Andersen RA. (1995). Frontiers in Cognitive Neuroscience.
- Koziol LF, Budding DE, Chidekel D. (2012). From movement to thought: executive function, embodied cognition, and the cerebellum. *Cerebellum*; 11: 505-25.
- Kral VA. (1962). Senescent forgetfulness: benign and malignant. *Can Med Assoc J*; 86: 257-260.
- Kramer AF, Hahn S, Gopher D. (1999). Task coordination and aging: explorations of executive control processes in the task switching paradigm. *Acta Psychol*; 101: 339-78.
- Kray J, Li KZ, Lindenberger U. (2002). Age-related changes in task-switching components: the role of task uncertainty. *Brain Cognition*; 49: 363-81.
- Kumaran D, Maguire EA. (2006). The dynamics of hippocampal activation during encoding of overlapping sequences. *Neuron*; 49: 617-29.

- La Voie D, Light L. (1994). Adult age differences in repetition priming: a meta-analysis. *Psychol Aging*; 4: 539-553.
- Laczó J, Andel R, Vlček K, Macoška V, Vyhnálek M, Tolar M, Bojar M, Hort J. (2011). Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis*; 8: 169-77.
- Laczó J, Andel R, Vyhnalek M, Vlcek K, Magerova H, Varjassyova A, Tolar M, Hort J. (2010). Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*; 7: 148-52.
- Laczó J, Vlcek K, Vyhnálek M, Vajnerová O, Ort M, Holmerová I, Tolar M, Andel Ross, Bojar M, Hort J. (2009). Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res*; 202: 252-9.
- Lambrey S. (2005). Construction et utilisation des représentations mentales de l'espace chez l'homme. Thèse de doctorat de l'Université Paris 6.
- Lamour Y. (1992). Physiopathology of dementia of the Alzheimer type: role of the amyloid beta-protein. *Ann Med Psychol*; 150: 131-7.
- Landau B, Gleitman H, Spelke E. (1981). Spatial knowledge and geometric representation in a child blind from birth. *Science*; 213: 1275-8.
- Landau B, Spelke E, Gleitman H. (1984). Spatial knowledge in a young blind child. *Cognition*; 16: 225-60.
- Landis T, Cummings JL, Benson DF, Palmer EP. (1986). Loss of topographic familiarity. An environmental agnosia. *Arch Neurol*; 43: 132-6.
- Larrue F, Sauzéon H, Aguilova L, Lotte F, Hachet M, Nkaoua, B. (2012). Brain computer interface Vs walking interface in VR: the impact of motor activity on spatial transfer. In *Proceedings of the 18th ACM symposium on Virtual reality software and technology*; 113-120.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, Kukull W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*; 144: 73-81.
- Lavie N, De Fockert J. (2005). The role of working memory in attentional capture. *Psychonomic Bulletin & Review*; 12: 669-674.
- Lavie N, Hirst A, de Fockert JW, Viding E. (2004). Load theory of selective attention and cognitive control. *J Exp Psychol Gen*; 133: 339-54.
- Lavie N, Ro T, Russell C. (2003). The Role of Perceptual Load in Processing Distractor Faces. *Psychological science*.

Lawton CA, Kallai J. (2002). Gender Differences in Wayfinding Strategies and Anxiety About Wayfinding: A Cross-Cultural Comparison. *Sex Roles*; 47: 389–401.

Lawton CA. (1994). Gender differences in way-finding strategies: Relationship to spatial ability and spatial anxiety. *Sex Roles*; 30: 765–779.

Lessels S, Ruddle RA. (2004). Changes in navigational behaviour produced by a wide field of view and a high fidelity visual scene. Proceedings of the 10th Eurographics Symposium on Virtual Environments EGVE'04, 71-78. Eurographics. Retrieved from <http://eprints.whiterose.ac.uk/4962/>

Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. (2000). Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain*; 123: 1041–1050.

Levy R. (1994). Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*; 6: 63-68.

Levy-Tzedek S, Maidenbaum S, Amedi A, Lackner J. (2016). Aging and Sensory Substitution in a Virtual Navigation Task. *PLoS One*; 11: e0151593.

Li SC, Sikstrom S. (2002). Integrative neurocomputational perspectives on cognitive aging, neuromodulation, and representation. *Neurosci Biobehav Rev*; 26: 795-808.

Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, Draper B, Slavin MJ, Kang K, Lux O, Mather KA, Brodaty H. (2013). Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One*; 8: e65841.

Lithfous S, Dufour A, Despres O. (2012). Spatial navigation in 798 normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: 799 insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev*; 800: 201–13.

Liu I, Levy RM, Barton JJS, Iaria G. (2011). Age and gender differences in various topographical orientation strategies. *Brain Res*; 1410: 112–9.

Livingstone SA, Skelton RW. (2007). Virtual environment navigation tasks and the assessment of cognitive deficits in individuals with brain injury. *Behav Brain Res*; 185:21–31.

Loomis JM, Blascovich JJ, Beall AC. (1999). Immersive virtual environment technology as a basic research tool in psychology. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*; 31: 557-564.

Loomis JM, Klatzky RL, Golledge RG, Cicinelli JG, Pellegrino JW, Fry PA. (1993). Nonvisual navigation by blind and sighted: assessment of path integration ability. *J Exp Psychol Gen*; 122: 73-91.

Lövdén M, Schellenbach M, Grossman-Hutter B, Krüger A, Lindenberger U. (2005). Environmental topography and postural control demands shape aging-associated decrements in spatial navigation performance. *Psychol Aging*; 20: 683–94.

Luria AR, Homskaya ED. (1970). Frontal lobes and the regulations of arousal processes. In D.I. Mostofsky (Ed.), *Attention: Contemporary theory and analysis*. Appleton- Century-Crofts, New-York.

Luria AR. (1966). Higher cortical functions in man.

Lutzler P. (2005). Les mécanismes du vieillissement. *Phytothérapie*; 2: 53-56.

Lynch K. (1960). *The Image of the City*. Cambridge: MIT Press.

M

Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O’Keefe J. (1998). Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science*; 280: 921–924.

Maguire EA, Frackowiak RS, Frith CD. (1996). Learning to find your way: a role for the human hippocampal formation. *Proc Biol Sci*; 22: 1745-50.

Maguire EA. (1997). Hippocampal involvement in human topographical memory: evidence from functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 352: 1475-80.

Maguire EA. (2001). The retrosplenial contribution to human navigation: a review of lesion and neuroimaging findings. *Scand J Psychol*; 42: 225-38.

Maguire, EA, Burgess N, O’Keefe J. (1999). Human spatial navigation: cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Current Opinion in Neurobiology*; 9: 171–7.

Mahmood O, Adamo D, Briceno E, Moffat SD. (2009). Age differences in visual path integration. *Behav Brain Res*; 205: 88–95.

Maidenbaum S, Levy-Tzedek S, Chebat D-R, Amedi A. (2013). Increasing accessibility to the blind of virtual environments, using a virtual mobility aid based on the “eyecane”: feasibility study. *PLoS One*; 8: 0072555.

Malinowski JC, Gillespie WT. (2001). Individual differences in performance on a large-scale, real-world wayfinding task. *Journal of Environmental Psychology*; 21: 73–82.

Mani TM, Bedwell JS, Miller LS. (2005). Age-related decrements in performance on a brief continuous performance test. *Arch Clin Neuropsychol*; 20: 575-86.

- Manly T, Hawkins K, Evans J, Woldt K, Robertson IH. (2002). Rehabilitation of executive function: facilitation of effective goal management on complex tasks using periodic auditory alerts. *Neuropsychologia*; 40: 271-81.
- Marié RM, Klinger E, Chemin I, Josset M. (2003). Cognitive planning assessed by virtual reality. In VRIC, Laval Virtual Conference, 119-125.
- Martin R. (1972). Test des Commissions, 2nd ed. Bruxelles: Editest.
- May M. (2004). Imaginal perspective switches in remembered environments: Transformation versus interference accounts. *Cognitive Psychology*; 48: 163-206.
- McCoy JG, Strecker RE. (2011). The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiol Learn Mem*; 96: 564-582.
- McDowd JM. (1997). Inhibition in attention and aging. *Journal of Gerontology:psychological sciences*; 52B: 265-273.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*; 7: 263-269.
- McPhee LC, Scialfa CT, Dennis WM, Ho G, Caird JK. (2004). Age differences in visual search for traffic signs during a simulated conversation. *Human Factors*; 46: 674-685.
- Meilinger T, Schulte-Pelkum J, Frankenstein J, Hardless G, Laharnar N, Mallot HA, Bühlhoff HH. (2016). How to Best Name a Place? Facilitation and Inhibition of Route Learning Due to Descriptive and Arbitrary Location Labels. *Front Psychol*; 1: 7-76.
- Meissner CA, Brigham JC, Kelley CM. (2001). The influence of retrieval processes in verbal overshadowing. *Mem. Cogn*; 29: 176-186.
- Mellet E, Bricogne S, Crivello F, Mazoyer B, Denis M, Tzourio-Mazoyer N. (2002). Neural basis of mental scanning of a topographic representation built from a text. *Cerebral cortex*; 12: 1322-1330.
- Merriman NA, Ondrej J, Rybicki A, Roudaia E, O'Sullivan C, Newell F. (2016). Crowded environments reduce spatial memory in older but not younger adults. *Psychological Research*; 1-22.
- Mesulam MM. (1981). A Cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Annals of Neurology*; 10: 309-325.
- Michaels C, Carello C. (1981). Direct perception.
- Mielke MM, Hagen CE, Wennberg AMV, Airey DC, Savica R, Knopman DS, Machulda MM, Roberts RO, Jack CR Jr, Petersen RC, Dage JL. (2017). Association of Plasma Total

Tau Level With Cognitive Decline and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in the Mayo Clinic Study on Aging. *JAMA Neurol*.

Migo EM, O'Daly O, Mitterschiffthaler M, Antonova E, Dawson GR, Dourish CT, Craig KJ, Simmons A, Wilcock GK, McCulloch E, Jackson SH, Kopelman MD, Williams SC, Morris RG. (2016). Investigating virtual reality navigation in amnesic mild cognitive impairment using fMRI. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*; 23: 196-217.

Miller J, Carlson L. (2011). Selecting landmarks in novel environments. *Psychon Bull Rev*; 18: 184–191.

Moffat SD, Elkins W, Resnick SM. (2006). Age differences in the neural systems supporting human allocentric spatial navigation. *Neurobiol Aging*; 27: 965–72.

Moffat SD, Hampson E, Hatzipantelis M. (1998). Navigation in a "Virtual" Maze: Sex differences and correlation with psychometric measures of spatial ability in humans. *Evolution and Human Behavior*; 19: 73-87.

Moffat SD, Kennedy KM, Rodrigue KM, Raz N. (2007). Extrahippocampal contributions to age differences in human spatial navigation. *Cereb Cortex*; 17: 1274-82.

Moffat SD, Resnick SM. (2002). Effects of age on virtual environment place navigation and allocentric cognitive mapping. *Behavioral Neuroscience*; 116: 851–859.

Moffat SD, Zonderman AB, Resnick SM. (2001). Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task. *Neurobiology of Aging*; 22: 787-796.

Money J, Alexander D, Walker HT. (1976). A standardized road-map test of direction sense: manual. Baltimore: Johns Hopkins Press.

Montello D. (2005). Navigation. In *The Cambridge Handbook of Visuospatial Thinking*, P. Shah and A. Miyake, Eds. Cambridge University Press; 257–294.

Montello DR. (1991). Spatial orientation and the angularity of urban routes. A field study. *Environment and Behavior*; 23: 47–69.

Moran JM. (2013). Lifespan development: the effects of typical aging on theory of mind. *Behav Brain Res*; 237: 32-40.

Morel M, Bideau B, Lardy J, Kulpa R. (2015). Advantages and limitations of virtual reality for balance assessment and rehabilitation. *Clinical Neurophysiology*; 45: 315-326.

Morganti F, Riva G. (2014). Virtual reality as allocentric/egocentric technology for the assessment of cognitive decline in the elderly. *Stud Health Technol Inform*; 196: 278–84.

Morganti F, Stefanini S, Riva G. (2013). From allo- to egocentric spatial ability in early Alzheimer's disease: a study with virtual reality spatial tasks. *Cogn Neurosci*; 4: 171-80.

Morris RG. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*; 12: 239–260.

Mozolic JL, Hugenschmidt CE, Peiffer AM, Laurienti PJ. (2012). Multisensory Integration and Aging.

Musardo S, Marcello E. (2017). Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: From the role of amyloid β -peptide to the α -secretase ADAM10. *Eur J Pharmacology*.

N

Nation DA, Hong S, Jak AJ, Delano-Wood L, Mills PJ, Bondi MW, Dimsdale JE. (2011). Stress, exercise, and Alzheimer's disease: a neurovascular pathway. *Med Hypotheses*; 76: 847-54.

Newman MC, Kaszniak AW. (2000). Spatial memory and aging: Performance on a human analog of the Morris water maze. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*; 7: 86-93.

Nico D, Piccardi L, Iaria G, Bianchini F, Zompanti L, Guariglia C. (2008). Landmark based navigation in brain-damaged patients with neglect. *Neuropsychologia*; 46: 1898-907.

Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*; 13: 788–94.

Nunn JA, Graydon FJ, Polkey CE, Morris RG. (1999). Differential spatial memory impairment after right temporal lobectomy demonstrated using temporal titration. *Brain*; 122: 47-59.

O

O'Keefe J, Nadel L. (1978). The hippocampus as a cognitive map. Oxford University Press.

O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, Ramnani N, Johansen-Berg H. (2010). Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb. Cortex*; 20: 953–965.

Ohayon MM. (2009). Difficulty in resuming or inability to resume sleep and the links to daytime impairment: definition, prevalence and comorbidity. *J Psychiatr Res*; 43: 934-940.

Owen AM, Morris RG, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW. (1996). Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe

excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Brain*; 119: 1597-615.

P

Packard MG, McGaugh JL. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behav. Neurosci*; 106: 439–446.

Packard MG, McGaugh JL. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiol. Learn. Mem*; 65: 65–72.

Pai MC, Yang YC. (2013). Impaired translation of spatial representation in young onset Alzheimer's disease patients. *Curr Alzheimer Res*; 10: 95-103.

Paivio A. (1978). Comparisons of mental clocks. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception & Performance*; 4: 61–71.

Palermo L, Ranieri G, Nemmi F, Guariglia C. (2012). Cognitive maps in imagery neglect. *Neuropsychologia*; 904-912.

Palmisano S. Consistent stereoscopic information increases the perceived speed of vection in depth. (2002). *Perception*; 31: 463–480.

Park HL, O'Connell JE, Thomson RG. (2003). A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*; 18: 1121-34.

Parush A, Berman D. (2004). Navigation and orientation in 3D user interfaces: the impact of navigation aids and landmarks. (2004). *Int J Hum Comput Stud*; 61: 375–95.

Patrick J. (1992). Training: research and Practice. London: Academic Press.

Pearce JM, Roberts AD, Good M. (1998). Hippocampal lesions disrupt navigation based on cognitive maps but not heading vectors. *Nature*; 396: 75–77.

Pennartz CMA, Ito R, Verschure PFMJ, Battaglia FP, Robbins TW. (2011). The hippocampal-striatal axis in learning, prediction and goal- directed behavior. *Trends Neurosci*; 34: 548–559.

Péruch P, Vercher J, Gauthier GM. (1995). Acquisition of spatial knowledge through visual exploration of simulated environments. *Ecological Psychology*; 7: 1-20.

Péruch P, Borel L, Gaunet F, Thinus-Blanc G, Magnan J, Lacour M. (1999). Spatial performance of unilateral vestibular defective patients in nonvisual versus visual navigation. *J Vestib Res*; 9: 37-47.

Piccardi L, Iaria G, Ricci M, Bianchini F, Zompanti L, Guariglia C. (2008). Walking in the Corsi test: Which type of memory do you need? *Neuroscience Letters*; 432: 127–131.

Plancher G, Tirard A, Gyselinck V, Nicolas S, Piolino P. (2012). Using virtual reality to characterize episodic memory profiles in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: influence of active and passive encoding. *Neuropsychologia*; 50: 592-602.

Porteus, S. D. (1950). The Porteus Maze Test and intelligence. Palo Alto, CA: Pacific Books.

Posner M, Cohen Y. (1984). Components of visual orienting.

Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, Rafal RD. (1984). Effects of parietal injury on covert orienting attention. *The Journal of Neuroscience*; 4: 1863-1874.

Postma A, Jager G, Kessels RP, Koppeschaar HP, van Honk J. (2004). Sex differences for selective forms of spatial memory. *Brain & Cognition*; 54: 24–34.

Presses de l'École des Mines de Paris.

Prestopnik JL, Roskos-Ewoldsen B. (2000). The relations among wayfinding strategy use, sense of direction, sex, familiarity, and wayfinding ability. *Journal of Environmental Psychology*; 20: 177-191.

Pringle HL, Kramer AF, Irwin DE. (2004). Individual differences in the visual representation of scenes. In D. T. Levin (Ed.), *Thinking and seeing: Visual metacognition in adults and children* (pp. 165–186). Westport, CT: Greenwood/Praeger

Purser HRM, Farran EK, Courbois Y, Lemahieu A, Sockeel, Mellier D, Blades M. (2015). The development of route learning in Down syndrome, Williams syndrome and typical development: investigations with virtual environments. *Developmental Science*; 18: 599-613.

Q

Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*; 4: 487-99.

R

Rainville C, Marchand N, Passini R. (2002). Performances of patients with a dementia of the Alzheimer type in the standardized road-map test of direction Sense. *Neuropsychologia*; 40: 567-73.

Ramnani N. (2012). Frontal lobe and posterior parietal contributions to the cortico-cerebellar system. *Cerebellum*; 11: 366-83.

Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, Dahle C, Gerstorf D, Acker JD. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*; 15: 1676-1689.

Riecke BE, Van Veen HAH, Bühlhoff HH. (2002). Visual homing is possible without landmarks: A path integration study in virtual reality. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*; 11: 443-473.

Rieser JJ, Guth DA, Hill EW. (1986). Sensitivity to perspective structure while walking without vision. *Perception*; 15: 173-88.

Rieser JJ, Lockman JJ, Pick HL Jr. (1980). The role of visual experience in knowledge of spatial layout. *Percept Psychophys*; 28: 185-90.

Riley GA, Venn PA. (2015). Comparison of automatic and intentional instructions when using the method of vanishing cues in acquired brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*; 25: 53–81.

Rizzo AA, Buckwalter JG, Bowerly T, Van Der Zaag C, Humphrey L, Neumann U, ... & Sisemore D. (2000). The virtual classroom: a virtual reality environment for the assessment and rehabilitation of attention deficits. *CyberPsychology & Behavior*; 3: 483-499.

Rizzo A, Schultheis M, Kerns K, Mateer C. (2004). Analysis of Assets for Virtual Reality Applications in Neuropsychology. *Neuropsychological Rehabilitation*; 14: 207-239.

Robert MT, Ballaz L, Lemay M. (2016). The effect of viewing a virtual environment through a head-mounted display on balance. *Gait posture*; 48: 261-266.

Robertson I. (2001). Do We Need the “Lateral” in Unilateral Neglect? Spatially Nonselective Attention Deficits in Unilateral Neglect and Their Implications for Rehabilitation. *NeuroImage*; 14: S85 S90.

Rocheffort C, Arabo A, André M, Poucet B, Save E, Rondi-Reig L. (2011). Cerebellum shapes hippocampal spatial code. *Science*; 334: 385–389.

Rocheffort C, Lefort JM, Rondi-Reig L. (2013). The cerebellum: a new key structure in the navigation system. *Frontiers in neural circuits*; 13: 7-35.

Rodgers MK, Sindone JA, Moffat SD. (2012). Effects of age on navigation strategy. *Neurobiol Aging*; 33: 202.

Roland PE, Gulyas B. (1994). Visual imagery and visual representation. *Trends Neuroscience*; 17: 281-7.

Romedi Passini R, Proulx G, Rainville C. (1990). The Spatio-Cognitive Abilities of the Visually Impaired Population. *Environment and Behavior*; 22: 91-118.

- Rosenbaum RS, Winocur G, Binns MA, Moscovitch M. (2012). Remote spatial memory in aging: all is not lost. *Front Aging Neurosci*; 4: 25.
- Roy JE, Cullen KE. (2003). Brain stem pursuit pathways: dissociating visual, vestibular, and proprioceptive inputs during combined eye-head gaze tracking. *J. Neurophysiol*; 90: 271–290.
- Roy JE, Cullen KE. (2004). Dissociating self-generated from passively applied head motion: neural mechanisms in the vestibular nuclei. *J. Neurosci*; 24: 2102–2111.
- Ruddle RA, Volkova E, Bülthoff HH. (2011). Walking improves your cognitive map in environments that are large-scale and large in extent. *ACM Transactions on Computer-Human Interaction*; 18: 1-20.
- Ruddle RA, Volkova E, Mohler B, Bülthoff HH. (2011). The effect of landmark and body-based sensory information on route knowledge. *Memory & cognition*; 39: 686-99.

S

- Saint Martin M, Sforza E, Thomas-Anterion C, Barthélémy JC, Roche F. (2013). Baroreflex sensitivity, vascular risk factors, and cognitive function in a healthy elderly population: the PROOF cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*; 61: 2096-2102.
- Saint Martin M. (2014). Vieillesse cognitive réussie : système nerveux autonome, sommeil et interactions sociales (Doctoral dissertation, Lyon 2).
- Salat DH, Tuch DS, Greve DN, Van der Kouwe AJ, Hevelone ND, Zaleta AK, Rosen BR, FIschi B, Corkin S, Rosas HD, Dale AM. (2005). Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging*; 26: 1215-27.
- Salgado-Pineda P, Landin-Romero R, Pomes A, Spanlang B, Sarró S, Salvador R, Slater M, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. (2017). Patterns of activation and de-activation associated with cue-guided spatial navigation: A whole-brain, voxel-based study. *Neuroscience*; 358: 70-78.
- Sanchez J, Saenz M, Pascual-Leone A, Merabet L. (2010). Enhancing navigation skills through audio gaming. *Ext Abstr Hum Factors Computing Syst*; 3991–4000.
- Sanchez-Vives MV, Slater M. (2005). From presence to consciousness through virtual reality. *Nat Rev Neurosci*; 6: 332-9.
- Sarter M, Turchi J. (2002). Age- and dementia-associated impairments in divided attention: psychological constructs, animal models, and underlying neuronal mechanisms. *Dement Geriatr Cogn Disorders*; 13: 46-58.

- Sato N, Moroshita R. (2013). Roles of vascular and metabolic components in cognitive dysfunction of Alzheimer disease: short- and long-term modification by non-genetic risk factors. *Front Aging Neuroscience*; 5: 64.
- Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, Stern Y. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *Jama*; 302: 627-637.
- Schellenbach M, Lövdén M, Verrel J, Krüger A, Lindenberger U. (2010). Adult age differences in familiarization to treadmill walking within virtual environments. *Gait et posture*; 31: 295-9.
- Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. (2016). Alzheimer's disease. *Lancet*; 388: 505-17.
- Schinazi VR, Epstein RA. (2010). Neural correlates of real-world route learning. *Neuroimage*; 53: 725-35.
- Schinazi VR, Thrash T, Chebat DR. (2016). Spatial navigation by congenitally blind individuals. *WIREs Cogn Sci*; 7: 37–58.
- Schmahmann JD, Sherman JC. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*; 121: 561-79.
- Schmahmann JD. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol*; 48: 1178-87.
- Schooler JW, Engstler-Schooler TY. (1990). Verbal overshadowing of visual memories: some things are better left unsaid. *Cogn. Psychol.*; 22: 36–71.
- Serino S, Cipresso P, Morganti F, Riva G. (2014). The role of egocentric and allocentric abilities in Alzheimer's disease: A systematic review. *Ageing Research Reviews*; 16: 32–44
- Sforza E, Roche F. (2012). Sleep apnea syndrome and cognition. *Front Neurol*; 3: 87.
- Shah AJ, Su S, Veledar E, Bremner JD, Goldstein FC, Lampert R, Goldberg J, Vaccarino V. (2011). Is heart rate variability related to memory performance in middle-aged men? *Psychosom Med*; 73: 475-482.
- Sharma G, Kaushal Y, Chandra S, Singh V, Mittal AP, Dutt V. (2017). Influence of landmarks on wayfinding and brain connectivity in immersive virtual reality environment. *Frontiers in Psychology*; 8: 1220.
- Shepard RN, Metzler J. (1971). Mental rotation of three-dimensional objects. *Science*; 171: 701-3.
- Shiffrin R, Schneider W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending and a general theory. *Psychological Review*; 84: 127-190.

- Shing YL, Werkle-Bergner M, Brehmer Y, Muller V, Li SC, Lindenberger U. (2010). Episodic memory across the lifespan: the contributions of associative and strategic components. *Neurosci Biobehav Rev*; 34: 1080-1091.
- Siegel AW, White SH. (1975). The development of spatial representations of large-scale environments. In H. W. Reese (Ed.), *Advances in child development and behavior* (Vol. 10, pp. 9–55). New York, NY: Academic Press.
- Simmons-Stern NR, Budson AE, Ally BA. (2010). Music as a memory enhancer in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*; 48: 3164-3167.
- Sjölinder M, Höök K, Nilsson LG, Andersson G. (2005). Age differences and the acquisition of spatial knowledge in a three-dimensional environment: evaluating the use of an overview map as a navigation aid. *Int J Hum Comput Stud*; 63: 537–64.
- Skelton RW, Bukach CM, Laurance HE, Thomas KG, Jacobs JW. (2000). Humans with traumatic brain injuries show place-learning deficits in computer-generated virtual space. *J Clin Exp Neuropsychol*; 22: 157-75.
- Skelton RW, Ross SP, Nerad L, Livingstone SA. (2006). Human spatial navigation deficits after traumatic brain injury shown in the arena maze, a virtual Morris water maze. *Brain Injury*; 20: 189-203.
- Small BJ, Dixon RA, McArdle JJ, Grimm KJ. (2012). Do changes in lifestyle engagement moderate cognitive decline in normal aging? Evidence from the Victoria Longitudinal Study. *Neuropsychology*; 26: 144-155.
- Smith ML, Milner B. (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*; 19: 781-93.
- Smith PF, Zheng Y, Horii A, Darlington CL. (2005). Does vestibular damage cause cognitive dysfunction in humans? *J Vestib Res*; 15: 1-9.
- Smyth CC. (2007). Sensitivity of Subjective Questionnaires to cognitive loading while driving with navigation aids: a pilot study. *Aviat Space Environ Med*; 78 [No. 5 Section II May 2007].
- Sohlberg MM, Fickas S, Hung PF, Fortier A. (2007). A comparison of four prompt modes for route finding for community travellers with severe cognitive impairments. *Brain Inj*; 21: 531–8.
- Sorita E, N’Kaoua B, Larrue F, Criquillon J, Simion A, Sauzéon H, Joseph PA, Mazaux JM. (2013). Do patients with traumatic brain injury learn a route in the same way in real and virtual environments? *Disabil Rehabil*; 35: 1371–9.
- Sorita E. (2013). Impact fonctionnel des troubles cognitifs dans les activités de la vie quotidienne chez les personnes cérébrolésées adultes : apports de la réalité virtuelle. Thèse

pour l'obtention du doctorat de l'Université Victor Segalen Bordeaux 2, mention sciences cognitives.

Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neuroscience*; 6: 309-15.

Spagna A, Martella D, Sebastiani M, Maccari L, Marotta A, Casagrande M. (2014). Efficiency and interactions of alerting, orienting and executive networks: the impact of imperative stimulus type. *Acta Psychol*; 148: 209-15.

Spiers HJ, Maguire EA. (2006). Thoughts, behaviour, and brain dynamics during navigation in the real world. *Neuroimage*; 31: 1826-40.

Stackman RW, Clark AS, Taube JS. (2002). Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus*; 12: 291-303.

Stackman RW, Herbert AM. (2002). Rats with lesions of the vestibular system require a visual landmark for spatial navigation. *Behav Brain Res*; 128: 27-40.

Stankiewicz BJ, Kalia AA. (2007). Acquisition of structural versus object landmark knowledge. *J Expl Psychol Hum Percept Perform*; 33: 378–90.

Steinlin M, Imfeld S, Zulauf P, Boltshauser E, Lovblad KO, Ridolfi Luthy A, Perrig W, Kaufmann F. (2003). Neuropsychological long-term sequelae after posterior fossa tumour resection during childhood. *Brain*; 126: 1998–2008.

Stern Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*; 8: 448-460.

Stern Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disorders*; 20: 112-117.

Stoffregen TA, Bardy BG, Smart LJ, Pagulayan RJ. (2003). On the nature and evaluation of fidelity in virtual environments. *Virtual and adaptive environments: Applications, implications, and human performance issues*; 111-128.

Stoodley CJ, Schmahmann JD. (2009). Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*; 44: 489-501.

Strick PL, Dum RP, Fiez JA. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neuroscience*; 32: 413-34.

T

Taillade M, Sauzéon H, Dejos M, Arvind Pala P, Larrue F, Wallet G, Gross C, N’Kaoua B. (2013). Executive and memory correlates of age-related differences in wayfinding performances using a virtual reality application. *Aging Neuropsychol Cogn*; 20: 298–319.

Takahashi N, Kawamura M, Shiota J, Kasahata N, Hirayama K. (1997). Pure topographic disorientation due to right retrosplenial lesion. *Neurology*; 49: 464–469.

Tan DS, Gergle D, Scupelli P, Pausch R. (2006). Physically large displays improve performance on spatial tasks. *ACM Transactions on Computer-Human Interaction (TOCHI)*; 13: 71-99.

Tarnanas I, Laskaris N, Tsolaki M, Muri R, Nef T, Mosimann UP. (2015). On the comparison of a novel serious game and electroencephalography biomarkers for early dementia screening. *GeNeDis*; 821: 63–77.

Tinti C, Adenzato M, Tamietto M, Cornoldi C. (2006). Visual experience is not necessary for efficient survey spatial cognition: evidence from blindness. *Q J Exp Psychol (Hove)*; 59: 1306-28.

Trick LM, Toxopeus R, Wilson D. (2010). The effects of visibility conditions, traffic density, and navigational challenge on speed compensation and driving performance in older adults. *Accident Analysis and Prevention*; 42: 1661–1671.

V

Vakil E, Soroker N, Borenstein E. (1998). The effect of right and left hemispheric lesions on effortful and automatic memory tasks. *Laterality*; 3: 143-59.

Van der Brink D, Janzen G. (2015). Visual spatial cue use for guiding orientation in two- to-three-year-old children. *Front Psychol*; 4: 904.

Van der Linden M, Hupet M. (1994). Le vieillissement cognitif. PUF, Paris.

Van der Linden M. (1995). Mémoire de travail et vieillissement. *Bulletin de Psychologie*; 48: 460-467.

Van Zomeren AH, Brouwer WH. (1994). Clinical neuropsychology of attention. New York: Oxford University Press.

Vandenberg SG, Kuse AR. (1978). Mental rotations, a group test.

Vann SD, Aggleton JP, Maguire EA. (2009). What does the retrosplenial cortex do? *Nat Rev Neuroscience*; 10: 792-802.

Vasa L, Cogné M, Taillade M, Larrue F, Sauzeon H, Joseph P-A, N’Kaoua. (2017). From the Rift valley to a virtual district: do visual cues help spatial navigation and memory in young and elderly humans? *In Press*

Veraart C, Wanet-Defalque MC. (1987). Representation of locomotor space by the blind. *Percept Psychophys*; 42: 132-9.

Verhaeghen P, Cerella J. (2002). Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev*; 26: 849-57.

Verhaeghen P, Salthouse T. (1997) Meta-analyses of age-cognition relations in adulthood: Estimates of linear and nonlinear age effects and structural models. *Psychological Bulletin*; 122: 231-249.

Viard A, Doeller C, Hartley T, Bird C, Burgess N. (2011). Anterior Hippocampus and Goal-Directed Spatial Decision Making. *The Journal of Neuroscience*; 31: 4613– 4621.

Viaud-Delmon I, Warusfel O. (2014). From ear to body: the auditory-motor loop in spatial cognition. *Front Neurosci*; 8: 283.

Von Cramon DY, Matthes-Von Cramon G, Mai N. (1991). Problem-solving deficits in brain-injured patients: a therapeutic approach. *Neuropsychol Rehabil*; 1: 45-64.

Voss J, Gonsalves B, Federmeier K, Tranel D, Cohen N. (2011). Hippocampal brain-network coordination during volitional exploratory behavior enhances learning. *Nat Neurosci*; 14: 115–120.

W

Wallace DG, Hines DJ, Pellis SM, Whishaw IQ. (2002). Vestibular information is required for dead reckoning in the rat. *J Neurosci*; 22: 10009-17.

Waller D, Beall AC, Loomis JM. (2004). Using virtual environments to assess directional knowledge. *Journal of Environmental Psychology*; 24: 105-116.

Waller D, Knapp D, Hunt E. (2001). Spatial Representations of Virtual Mazes: The Role of Visual Fidelity and Individual Differences. *Human Factors: The Journal of the Human Factors and Ergonomics Society*; 43: 147-158.

Waller D, Lippa Y. Landmarks as beacons and associative cues: their role in route learning. *Mem Cognit*; 35: 910-24.

Wallet G, Sauzéon H, Pala PA, Larrue F, Zheng X, N'kaoua B. (2011). Virtual/Real Transfer of Spatial Knowledge: Benefit from Visual Fidelity Provided in a Virtual Environment and Impact of Active Navigation. *Cyberpsychology, behavior and social networking*; 1-9.

Wallet G, Sauzéon H, Rodrigues J, Larrue F, N'kaoua B. (2010). Virtual/Real transfer of spatial learning: impact of activity according to the retention delay. *Studies in health technology and informatics*; 154: 145-9

Wallet G, Sauzéon H, Rodrigues J, N'Kaoua B. (2008). Use of virtual reality for spatial knowledge transfer. Proceedings of the 2008 ACM symposium on Virtual reality software and technology - VRST '08 (p. 175). New York, New York, USA: ACM Press.

Wallet G, Sauzéon H, Rodrigues J, N’Kaoua B. (2009). Transfer of spatial knowledge from a virtual environment to reality: Impact of route complexity and subjects strategy on the exploration mode. *Journal of Virtual Reality and Broadcasting*; 6: 572–574.

Wardlaw JM, Bastin ME, Valdes Hernandez MC, Maniega SM, Royle NA, Morris Z, Clayden JD, Sandeman EM, Eadie E, Murray C, Starr JM, Deary IJ. (2011). Brain aging, cognition in youth and old age and vascular disease in the Lothian Birth Cohort 1936: rationale, design and methodology of the imaging protocol. *Int J Stroke*; 6: 547- 559.

Wecker NS, Kramer JH, Wisniewski A, Delis DC, Kaplan E. (2000). Age effects on executive ability. *Neuropsychology*; 14: 409-14.

Wegmann E, Brand M, Snagowski J, Schiebener J. (2017). Are you able not to react to what you hear? Inhibition behavior measured with an auditory Go/NoGo paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol.*; 39: 58-71.

Weniger G, Ruhleder M, Lange C, Wolf S, Irle E. (2011). Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*; 49: 518-27.

Werner P, Rabinowitz S, Klinger E, Korczyn A, Josman N. (2009). Use of the Virtual Action Planning Supermarket for the Diagnosis of Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*; 27: 301 309.

Widmann CN, Beinhoff U, Riepe MW. (2012). Everyday memory deficits in very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*; 33: 297-303.

Wiener JM, Büchner SJ, Hölscher C. (2009). Towards a Taxonomy of Wayfinding Tasks: A Knowledge-Based Approach. *Spatial Cognition and Computation*; 9: 152-165.

Wiener JM, Hölscher C. Büchner S, Konieczny L. (2012). Gaze behaviour during space perception and spatial decision making. *Psychological Research*; 76: 713–729.

Wiener JM, Kmecova H, de Condappa O. (2012). Route repetition and route retracing: effects of cognitive aging. *Front Aging Neurosci*; 4: 7.

Wilkniss SM, Korol DL, Gold PE, Jones MG, Manning CA. (1997). Age-related differences in an ecologically based study of route learning. *Psychology and Aging*; 12: 372-375.

Willis MW, Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Herscovitch P, Danielson AL, Benson BE, Post RM. (2002). Age, sex and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults. *Psychiatry Res*; 114: 23-37.

Wilson BA, Cockburn J, Baddeley AD. (1993) The Rivermead Behavioral Memory Test. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company. Traduction française: RBMT, Paris, ECPA.

Witmer BG, Bailey JH, Knerr BW, Parsons KC. (1996). Virtual spaces and real-world places: Transfer of route knowledge. *International Journal of Human-Computer Studies*; 45: 413-28.

Wolbers T et Hegarty M. (2010). What Determines Our Navigational Abilities? *Trends in Cognitive Sciences*; 14: 138 146.

Wolbers T, Büchel C. (2005). Dissociable retrosplenial and hippocampal contributions to successful formation of survey representations. *J Neuroscience*; 25: 3333-40.

Wolbers T, Weiller C, Büchel C. (2004). Neural foundations of emerging route knowledge in complex spatial environments. *Brain Res Cogn Brain Res*; 21: 401-11.

Wolbers T, Wiener JM, Mallot HA, Büchel C. (2007). Differential recruitment of the hippocampus, medial prefrontal cortex, and the human motion complex during path integration in humans. *J Neurosci*; 27: 9408-16.

Wood S, Mortel KF, Hiscock M, Breitmeyer BG, Caroselli JS. (1997). Adaptive and maladaptive utilization of color cues by patients with mild to moderate Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*; 12: 483–489.

Y

Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. (2004). Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*; 63: 658-663.

Yakusheva TA, Shaikh AG, Green AM, Blazquez PM, Dickman JD, Angelaki DE. (2007). Purkinje cells in posterior cerebellar vermis encode motion in an inertial reference frame. *Neuron*; 54: 973–985.

Yi J, Lee HC, Parsons R, Falkmer T. (2015). The effect of the global positioning system on the driving performance of people with mild Alzheimer's disease. *Gerontology*; 61: 79–88.

Z

Zakzanis KK, Quintin G, Graham SJ, Mraz R. (2009). Age and dementia related differences in spatial navigation within an immersive virtual environment. *Med Sci Monit*; 15: CR140–5.

Zhong JY, Moffat SD. (2016). Age-related differences in associative learning of landmarks and heading directions in a virtual navigation task. *Frontiers in Aging Neuroscience*; 8: 122.

Zimmerman ME, Aloia MS. (2012). Sleep-disordered breathing and cognition in older adults. *Curr Neurol Neurosci Rep*; 12: 537-546.