



HAL
open science

Les changements de la mémoire au cours du vieillissement : cognition, substrats cérébraux, et facteurs psychosociaux

Alexandrine Morand

► **To cite this version:**

Alexandrine Morand. Les changements de la mémoire au cours du vieillissement : cognition, substrats cérébraux, et facteurs psychosociaux. Psychologie. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC013 . tel-03405397

HAL Id: tel-03405397

<https://theses.hal.science/tel-03405397>

Submitted on 27 Oct 2021

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité PSYCHOLOGIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Les changements de la mémoire au cours du vieillissement :
cognition, substrats cérébraux, et facteurs psychosociaux**

**Présentée et soutenue par
ALEXANDRINE MORAND**

**Thèse soutenue le 07/10/2021
devant le jury composé de**

MME CHRISTINE BASTIN	Chargé de recherche HDR, Université de Liège	Rapporteur du jury
M. MATTHIAS KLIEGEL	Professeur, Université de Geneve - Suisse	Rapporteur du jury
M. VINCENT DE LA SAYETTE	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Membre du jury
MME ISABELLE REGNER	Professeur des universités, Université Aix Marseille 1 Provence	Président du jury
MME BEATRICE DESGRANGES	Directeur de recherche à l'INSERM, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. FRANCIS EUSTACHE	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse

**Thèse dirigée par BEATRICE DESGRANGES et FRANCIS EUSTACHE,
Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine**



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE





Ne pas oublier
de rajouter
une citation
avant le rendu
du manuscrit

Remerciements

Je souhaite d'abord adresser mes remerciements à Matthias Kliegel et Chritstine Bastin pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse ainsi qu'Isabelle Régner et Vincent de La Sayette d'en être les examinateurs.

Un grand merci à Béatrice Desgranges et Francis Eustache de m'avoir offert la possibilité de faire une thèse dans votre laboratoire et de l'avoir dirigée, je suis fier de l'avoir réalisée chez les « papes de la neuropsychologie » comme je dis souvent. Un poste qui m'a permis de situer la ville de Caen sur une carte (« ah mais c'est près de la mer ! ») que je voyais vers Limoges... , Un merci plus particulier à Béatrice, pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de cette thèse, pour vos conseils avisés, votre expertise, votre disponibilité 24/24 (Mais quand dormez-vous Béatrice ?), votre soutien et vos encouragements très précieux jusqu'à la fin qui m'ont permis de ne rien lâcher.

Merci à Shail et sa célèbre danse du caddie :P pour m'avoir reformée et épaulée durant les analyses en imagerie, de m'avoir fait redécouvrir l'imagerie de diffusion, la VBM et la galère du probtrack, pour ton oreille attentive durant les goûters à Cyceron. Merci à Géraldine pour les relectures attentives des articles et tes conseils méthodologiques.

Je souhaite remercier toutes les personnes dont les patients ayant contribué à l'étude AGING. L'ensemble des hôpitaux : Marseille, Caen, Rouen, Poitiers et le petit dernier Rennes ainsi que les laboratoires. Plus particulièrement, merci à Isabelle, qui a dirigé ce projet d'une main de maître, pour tes relectures, tes conseils théoriques et statistiques ; Kim, doctorante également sur ce projet, merci pour l'énorme contribution au niveau de l'organisation dans les différents centres, sans quoi l'étude n'en serait pas là actuellement, et pour le recueil des données ; Merci à l'équipe de Caen (le 13) : aux médecins, VDLS et Olivier Martinaud, Fausto pour les nombreuses surveillances IRM et pour les connaissances neurologiques apprises devant la console ; merci à Vincent, Alain Manrique, Pierre Branger, et Eric Guedj de Marseille pour la relecture des TEP ; aux neuropsychologues : Catherine, Nadège et plus particulièrement Alice, merci pour ton aide précieuse dans la relecture de l'ensemble des diagnostics, ton implication dans cette étude pour les bilans, et pour ton soutien ; le CRC en particulier Laure Allain, pour m'avoir accueillie dans le service, pour les prises de rendez-vous, pour la mise en place des instruments physio et l'organisation des données ; l'équipe de Cyceron, Céline pour l'accueil des patients ; les manip' radios, Jean-Marc, Christèle, et Marie-Christine pour leur aide dans les passations. Merci à toutes et tous pour votre contribution à cette énorme étude.

Merci aux collègues de la fac et du laboratoire, Hélène, Ludivine, Peggy, Mickaël, Bénédicte, Bérengère, Karine, Anne-Lise, Hervé, Thomas qui ont contribué au bon déroulement de ces années de thèse et d'enseignement.

Merci aux autres membres de l'unité. Florence pour ton soutien, ton écoute et ton rire communicatif ; Julien, notre héros en cas de pépin informatique, un grand merci pour la construction de la tâche MemPro ; Franck, pour tes connaissances et compétences en probabilité et en imagerie cérébrale ; Patrice ; Dominique, Nelly et ses délicieux pains d'épices, Philippe, et Thibault pour l'aide administrative.

Un grand merci aux camarades doctorants de l'UMRSS 1077, qui sont comme une deuxième famille et qui permettent de vivre sereinement la thèse dans une ambiance « à son paroxysme » (#Boris). Mylène, arrivées ensemble en thèse, merci pour ta moue, ton accent de la ville rose, ton énergie, la découverte des Paquito, ton enthousiasme pour aller danser, tes punchlines, et tes étirements dans le bureau ; Marine, merci pour tes bousculades de personnes en festival, les échanges musicaux (en espérant qu'on arrive à voir un jour PandaDub), ton franc-parler, de me soutenir dans mes blagues, j'attends avec impatience « du bruit dans les lombaires » ; Laura, merci pour ta bonne humeur, ta bienveillance, ta connaissance du 7^{ème} art, tes vidéos de chiens qui pet avec la réverb, ta passion pour les bouledogues, et notre passion pour Claudie et Emmaüs qui fait mal au porte-monnaie ; Renaud et sa casquette, merci pour ta connaissance illimitée jusqu'aux différents bocaux (Renaud les beaux bocaux), nos discussions d'islamo-gauchistes, les rhums arrangés qui mettent mal, tes impro' verbales et musicales ; Céline, merci pour les petits concerts de diatonique, tes conseils tricots et autres astuces DIY, tes discussions qui ouvrent l'esprit sur la place de la femme dans notre société et qui permettent de voir plus loin ; Pauline, merci pour ta positivité sans faille, ton dynamisme, tes « Ciiiiiaoooo », tes « ah c'est syymmpaaa », les apéroplages en fin de thèse entre deux écrits qui ont fait grand bien ; Gwendo, livreuse officielle de glucose au cerveau, merci pour tous les gâteaux délicieux ; Rémi, compagnon de soirée où « on donne tout ! », je n'oublierai pas tes repas à base de gâteaux car « j'ai oublié ma gamelle », les parties de fléchettes ; tes blagues, tes grimaces et bruits bizarres notamment les imitations de denis delajungle (ah pepepepepe) ; Gio dit Jean-Paul Sartre, dont sa famille doit sûrement financer une partie de nos thèses ; Prany, merci de m'avoir initiée à la grimpe, aux baignades normandes, et aux échanges musicaux ; David, team grimp' également et qui par sa culture colombienne donne envie de voyager ; Nico dit le renégat, ardéchois 100% dans sa tête, on te revoit quand à Isatix ? ; Harmony, merci pour ta joie de vivre matinale (« ah que coucouuu ») qui mettait des paillettes dans nos vies.

Aux autres personnes croisées sur ce chemin normand avec qui j'ai partagé de bons moments que ce soit au laboratoire, au sport ou autour d'un verre, Paul aka Christophe Hondelatte, fan de faîte entrer l'accusé, toujours partant pour un verre ou pour un badminton, quand tu veux pour refaire tes indications waze ; Greg, camarade de mémoire prospective, merci pour toutes les petites discussions sur la « MP » (et de la méditation aussi) qui font grandement avancer la réflexion ; Joy et son accent qui sent le pastaga , merci pour ta bonne humeur, ton peps, les conversations qui permettent d'élargir l'esprit, les sessions escalades, les sorties nocturnes où tu te mets pieds-nus ;) ; Lucie, Charlotte, Stéphane, Pierre ; Amine ; Vincent ; Johnny ; Julien ; Amalia ; Alexis et tant d'autres...

Merci aux amis de la cuvette Grenobloise en particulier Gaga, Nelle et Sex mach' qui ont toujours su être là d'une manière ou d'une autre. Un énorme merci à Marine, qui malgré la distance a toujours été présente, pour nos longs appels à n'importe quel moment de la journée, pour ton soutien, pour ton écoute, pour les sorties Gre' by day/night depuis le lycée (on se rappellera de la plage Bordelaise...ou pas^^), cette belle amitié a encore de longues années devant elle.

Enfin, je voudrais remercier ma famille qui même à distance a été d'un soutien sans faille. Un grand merci à mes parents (et Théodule) qui ont toujours su cultiver la curiosité, la découverte, la remise en question de ce qui nous entoure, qui, je pense, m'a amené à cette volonté d'aller vers la recherche. Je sais que ça n'a pas été facile pour vous de me voir partir chez les vikings. Je n'en serais pas là sans vous.

La Normandie m'a laissé de belles choses, des expressions (Boujou, Y'r pleut, clencher, la poche, la toile) des mets culinaires (les camemberts au barbecue, l'embuscade, le calvados et la teurgoule), et tant de beaux paysages que je n'ai pas manqué de photographier. Merci à toutes celles et ceux que j'ai pu croiser, qui ont contribué d'une façon ou d'une autre, à ce travail.

Table des matières

Table des illustrations	13
Liste des abréviations	15
Introduction générale	17
Partie 1 : La mémoire prospective dans le vieillissement normal et pathologique : études en neuropsychologie et neuroimagerie.....	21
Chapitre 1 : La mémoire prospective : conceptualisation, fonctionnement et évaluation.....	23
1.1. Les intentions	23
1.2. Définition de la mémoire prospective	24
1.3. Une mémoire entre passé, présent, futur	24
1.4. Les composantes de la mémoire prospective	27
1.4.1. La composante prospective	27
1.4.2. La composante rétrospective.....	27
1.4.3. Conséquence d'un défaut d'une ou des composantes	28
1.5. Les étapes de traitement de la mémoire prospective	29
1.5.1. Formation de l'intention : planification et programmation	31
1.5.1.1. Degré de planification de l'intention	31
1.5.1.2. Programmation d'une intention.....	32
1.5.2. Maintien de l'intention	33
1.5.2.1. Effet de supériorité de l'intention	33
1.5.2.2. Effet du délai	35
1.5.3. Récupération et exécution de l'intention	36
1.5.3.1. Récupération basée sur un évènement	36
1.5.3.2. Récupération basée sur le temps.....	37
1.5.3.3. Récupération basée sur une activité.....	38
1.5.4. Vérification/suppression/désactivation de l'intention.....	38
1.6. Théories et modèles de la mémoire prospective	39
1.6.1. La surveillance attentionnelle.....	39
1.6.1.1. Le modèle Test-Wait-Test-Exit : monitoring du temps.....	39
1.6.1.2. Théorie des processus attentionnels et mnésiques préparatoires : le monitoring de l'évènement.....	41
1.6.1.3. Mode de récupération et recherche de la cible	42

1.6.2.	La récupération spontanée	43
1.6.2.1.	La théorie détection/discordance-plus-recherche	43
1.6.2.2.	La théorie réflexive associative	43
1.6.3.	La théorie des processus multiples	44
1.6.3.1.	Paramètres de la tâche en cours et de la tâche de mémoire prospective.....	44
1.6.3.2.	Caractéristiques individuelles.....	47
1.6.4.	Le modèle dynamique des processus multiples	48
1.7.	Evaluation de la mémoire prospective.....	50
1.7.1.	Les tâches expérimentales	50
1.7.1.1.	En situation de laboratoire.....	50
1.7.1.2.	En situation naturelle	52
1.7.1.3.	En situation de réalité virtuelle.....	52
1.7.2.	Les épreuves cliniques	53
1.7.2.1.	Les questionnaires.....	54
1.7.2.2.	Les procédures uniques.....	54
1.7.2.3.	Les épreuves standardisées	55
Chapitre 2 : Les effets de l'âge sur la mémoire prospective		59
2.1.	Effet du vieillissement sur les différentes étapes de traitement de la mémoire prospective.....	61
2.1.1.	Effet du vieillissement sur l'encodage des intentions	61
2.1.2.	Effet du vieillissement sur le maintien des intentions.....	62
2.1.3.	Effet du vieillissement sur la récupération des intentions	64
2.1.3.1.	Effet du vieillissement sur le rappel des composantes prospectives et rétrospectives	64
2.1.3.2.	Effet du vieillissement sur le rappel des intentions time-based et event-based	67
2.1.4.	Effet du vieillissement sur la vérification/suppression des intentions	70
2.2.	Effet paradoxal de l'âge sur les performances en mémoire prospective	71
2.2.1.	Dissociation selon le contexte d'évaluation dans les tâches <i>time-based</i>	71
2.2.2.	Dissociation selon le contexte d'évaluation dans les tâches <i>event-based</i>	73
2.3.	Processus cognitifs impliqués dans le déclin lié à l'âge de la mémoire prospective.....	74
2.3.1.	Hypothèse d'une moindre efficacité des processus mnésiques.....	74
2.3.1.1.	Mémoire épisodique rétrospective	74
2.3.1.2.	Mémoire de travail	75
2.3.2.	Hypothèse d'une moindre efficacité des processus exécutifs	76
2.3.2.1.	Planification.....	76
2.3.2.2.	Inhibition.....	77

2.3.2.3. Flexibilité mentale	77
2.3.2.4. Mise à jour	78
2.3.3. Rôle conjoint des processus mnésiques et exécutifs dans le déclin de la mémoire prospective	79
Chapitre 3 : Les substrats neuronaux de la mémoire prospective au cours du vieillissement.....	81
3.1. Substrats cérébraux de la mémoire prospective chez le sujet jeune.....	81
3.1.1. Substrats cérébraux de la mémoire prospective <i>event-based</i>	82
3.1.1.1. Activations cérébrales dans les tâches <i>event-based</i> focales	82
3.1.1.2. Activations cérébrales dans les tâches <i>event-based</i> non-focales	83
3.1.2. Substrats cérébraux de la mémoire prospective <i>time-based</i>	85
3.1.3. Rôle spécifique des régions cérébrales activées dans la mémoire prospective	86
3.1.3.1. Rôle du cortex préfrontal antérieur.....	87
3.1.3.2. Autres structures cérébrales impliquées.....	89
3.1.4. Modèles neurocognitifs de la mémoire prospective	91
3.1.4.1. Modèle PROspective MEmory DYnamic (PROMEDY)	91
3.1.4.2. Modèle « Attention to Delayed Intention » (AtoDI).....	92
3.1.5. Conclusion	93
3.2. Substrats cérébraux de la mémoire prospective dans le vieillissement en lien avec l'effet de l'âge sur les performances.....	94
3.2.1. Vieillessement cérébral.....	94
3.2.2. Impact des modifications cérébrales sur le déclin de la mémoire prospective au cours du vieillissement	108
3.2.2.1. Etudes en imagerie fonctionnelle d'activation.....	108
3.2.2.2. Etudes en imagerie structurale	110
Etude 1 : Brain Substrates of <i>Time-based</i> Prospective Memory Decline in Aging: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study	113
3.2.2.3. Etudes en imagerie fonctionnelle de repos.....	129
Etude 2 : Structural and functional brain abnormalities responsible for the age-related decline in <i>time-based</i> prospective memory	131
Chapitre 4 : Evolution de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer.....	161
4.1. La maladie d'Alzheimer.....	161
4.1.1. Epidémiologie.....	162
4.1.2. Modifications cérébrales.....	163
4.1.3. Les critères diagnostiques.....	165
4.1.4. Profil neuropsychologique.....	165

4.2. La mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer.....	167
4.2.1. Un marqueur cognitif précoce de la maladie	168
4.2.2. Déficit de rappel des intentions event-based et time-based	169
4.2.3. Déficit de rappel des composantes prospective et rétrospective	171
4.2.4. Hypothèse d'une moindre efficacité des processus automatiques et contrôlés	172
Etude 3 : An impairment of prospective memory in mild Alzheimer's disease: a ride in a virtual town...	175
Partie 2 : Effets de stéréotypes liés à l'âge sur les performances cognitives chez des patients avec plainte mnésique : étude en neuropsychologie et neuroimagerie.....	189
Chapitre 1 : Cadre théorique.....	191
1.1. Les stéréotypes.....	191
1.1.1. Définitions.....	191
1.1.2. Exemples.....	192
1.1.3. Contenu des stéréotypes	193
1.1.4. Les stéréotypes du vieillissement.....	194
1.1.5. Conséquences des stéréotypes du vieillissement.....	195
1.1.5.1. Au niveau collectif	195
1.1.5.2. Au niveau individuel.....	197
1.2. L'effet de menace du stéréotype.....	199
1.3. L'effet de menace en situation d'évaluation neuropsychologique.....	208
Chapitre 2 : Partie expérimentale.....	219
Etude AGING : Impact potentiel des stéréotypes du vieillissement sur l'évaluation des déficits mnésiques et le repérage de l'état prodromal de la maladie d'Alzheimer	219
Etude 4 : Impact of aging stereotypes on the assessment of memory deficits and the identification of the prodromal state of Alzheimer's disease (AGING)	230
Discussion générale.....	277
1. La mémoire prospective dans le vieillissement normal et pathologique : études en neuropsychologie et neuroimagerie.....	279
1.1. Fonctionnement de la mémoire prospective dans le vieillissement sain	279
1.1.1. Déclin de la mémoire prospective <i>time-based</i> au cours du vieillissement normal.....	279
1.1.1.1. Une moindre efficacité des processus exécutifs	279
1.1.1.2. Une moindre efficacité des processus mnésiques	281
1.1.2. Déficit de la mémoire prospective event-based au cours du vieillissement normal	281
1.1.3. Substrats neuronaux à l'origine du déclin de la mémoire prospective <i>time-based</i>	282

1.1.2.1. Altérations structurelles de l'intégrité de la substance blanche	283
1.1.2.2. Altérations fonctionnelles des réseaux de connectivité au repos.....	284
1.1.2.3. Un possible rôle conjoint des atteintes structurales et fonctionnelles dans le déclin ?.....	285
1.2. Fonctionnement de la mémoire prospective dans le vieillissement pathologique	286
1.2.1. Atteinte de la mémoire prospective dans la Maladie d'Alzheimer	286
1.2.1.1. Déficit généralisé dès l'encodage : un marqueur cognitif précoce.....	286
1.2.1.2. Déficit de rappel des intentions event-based et time-based.....	287
1.2.1.3. Déficit de rappel des composantes prospectives et rétrospectives	287
1.2.1.4. Déficit quelle que soit la force du lien entre indice prospectif et intention	288
1.3. Intégration des résultats cognitifs et cérébraux.....	289
2. Effets de stéréotypes liés à l'âge sur les performances cognitives chez des patients avec plainte mnésique : étude en neuropsychologie et neuroimagerie.....	291
3. Au croisement des deux objets d'études de la thèse.....	295
3.1. Effet de la menace du stéréotype dans l'évaluation de la mémoire prospective	295
3.2. Evolution de la mémoire prospective au stade MCI : entre vieillissement sain et vieillissement pathologique	296
3.3. Implications cliniques globales de l'évaluation de la mémoire prospective et la réduction de la menace du stéréotype	297
 Références bibliographiques.....	 299
Annexe A.....	323
Annexe B	341

Table des illustrations

Figure 1: Schéma multiphasique adapté de Gonneaud et al. (2009) représentant les étapes de traitement de l'information en mémoire prospective	30
Figure 2: Modèle multiphasique adapté de Kliegel et al. (2002) sur le traitement d'une intention prospective en lien avec les processus cognitifs impliqués.....	31
Figure 3: Modèle Test-Wait-Test-Exit de Harris & Wilkins (1982).....	40
Figure 4: Illustration de la théorie des processus multiples dynamiques tirée de Scullin et al. (2013). En bas de chaque exemple, la ligne rouge pleine indique la surveillance de l'environnement, la ligne rouge en pointillée représente l'absence de surveillance, les récupérations spontanées sont indiquées par des pointes jaunes.	49
Figure 5: Modèle intégratif prenant en compte l'influence des ressources exécutives et des caractéristiques des tâches de mémoire prospective dans la récupération et l'exécution des intentions (tiré de Zuber & Kliegel, 2020)	79
Figure 6: Régions cérébrales activées durant les tâches event-based focales selon les différentes phases de la mémoire prospective	83
Figure 7: Régions cérébrales activées durant les tâches event-based non-focales selon les différentes phases de la mémoire prospective	85
Figure 8: Régions cérébrales activées durant les tâches time-based selon les différentes phases de la mémoire prospective	86
Figure 9: Activations cérébrales retrouvées dans le cortex préfrontal antérieur au cours des tâches de mémoire prospective (time-based et event-based) et de la tâche en cours (ongoing) (tiré de Burgess et al., 2011)	88
Figure 10: Modèle PROMEDY incluant les différents processus cognitifs et régions cérébrales activées intervenant dans la détection des indices, le maintien et l'exécution des intentions event-based (tiré et adapté de Kalpouzos et al., 2010).....	92
Figure 11: Modèle AtoDI incluant les différentes régions cérébrales intervenant dans l'encodage, le maintien et la récupération des intentions.....	93
Figure 12: Découpage fonctionnel des différents réseaux de connectivité cérébrale au repos tirée de Power et al. (2011)	129
Figure 13: Atrophies de la substance grise dans la maladie d'Alzheimer au niveau de l'hippocampe (Hcp), du néocortex temporal (Temp) et pariétal (Par), du cortex cingulaire postérieur (CCP), et du précuneus (Prec) (Illustration tirée de Eustache & Desgranges, 2021).	163
Figure 14: Hypométabolisme cérébral et dépôts de protéine β -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer...	164
Figure 15: Organisation des sous-catégories du stéréotype "Français" (Figure inspirée de Légal & Delouée, 2009)	194
Figure 16: Exemples de publicités âgistes en France	195
Figure 17: Nuage des 50 mots les plus fréquemment donnés par les étudiants en psychologie lorsqu'ils pensent, soit à une personne jeune (en bas), soit à une personne âgée (en haut). Les mots en rouge correspondent aux mots négatifs, en vert, les mots positifs, et en bleu, les mots neutres. Plus le mot est donné fréquemment plus le mot est imposant.	196

Figure 18: Nuage des 62 mots les plus fréquemment donnés par les infirmiers(-ières) (n=76). Les mots en rouge correspondent aux mots négatifs, en vert, les mots positifs, et en bleu, les mots neutres. Plus le mot est donné fréquemment plus le mot est imposant.....	197
Figure 19: Modèle du vieillissement de la mémoire prospective représentant les régions cérébrales principales impliquées dans la mémoire prospective en lien avec les atteintes structurales et fonctionnelles ainsi que les corrélats cognitifs.....	290

Liste des abréviations

ADDA : Alzheimer's Disease and Related Disorders Association	IRMd : Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion
AMS : Aire Motrice Supplémentaire	IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
aPFC : anterior Prefrontal Cortex	IWG : International Working Group
AtoDI : Attention to Delayed Intention	LTM : Lobe Temporal Médian
BA : Broadmann Area	MA : Maladie d'Alzheimer
BAPM : Brief Assessment of Prospective Memory	MCI : Mild Cognitive Impairment
BOLD : Blood Oxygenation Level Dependant	MIST : Memory for Intention Screening Test
CAPM : Comprehensive Assessment of Prospective Memory	MMSE : Mini Mental State Examination
CAMPROMPT : Cambridge Prospective Memory Test	MNI : Montreal Neurological Institute
CBPMT : Cambridge Behavioral Prospective Memory Test	MP : Mémoire prospective
CCA : Cortex Cingulaire Antérieur	NINCDS : National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
CCP : Cortex Cingulaire Postérieur	PAM : Théorie des processus attentionnels et mnésiques préparatoires
COF : Champs Oculaires Frontaux	PASA : Posterior-Anterior Shift in Aging
CPF : Cortex Préfrontal	PMQ : Prospective Memory Questionnaire
CPv : Cortex Pariétal ventral	PMRQ : Prospective and Retrospective Memory Questionnaire
CRUNCH : Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis	Prec : Précuneus
DMN : Default Mode Network	PROMEDY : Prospective Memory Dynamic
DTI : Diffusion Tensor Imaging	RBMT : Rivermead Behavioural Memory Test
EB : Event-Based	RM+TC : Retrieval Mode + Target Checking
EBPM : Event-Based Prospective Memory	ROI : Region of Interest
EPI : Echo-Planar Imaging	RPA-ProMem : Royal Prince Alfred Prospective Memory Test
FA : Fraction d'anisotropie	Rs-FC : Resting-state Functional Connectivity
FWE : Family Wise Error	RV : Réalité Virtuelle
HAROLD : Hemispheric Asymmetry Reduction in Older adults	SPM : Statistical Parametric Mapping
Hcp : Hippocampe	TB : Time-Based
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire	TBSS : Tract-Based Spatial Statistics
IRMa : Imagerie par Résonance Magnétique anatomique	TCL : Troubles cognitifs légers

TE : Temps d'Echo

TEP : Tomographie par Emission de Positrons

TBPM : Time-Based Prospective Memory

TMT : Trail Making Test

TWTE : Test-Wait-Test-Exit

VBM : Voxel-Based Morphometry

Introduction générale

Ce travail de thèse se découpe en deux parties : l'une portant sur l'étude de la mémoire prospective en neuropsychologie et en neuroimagerie dans le vieillissement sain et pathologique, l'autre portant sur l'effet des stéréotypes négatifs sur les performances en situation d'évaluation neuropsychologique chez des patients avec une plainte mnésique.

La mémoire humaine est une capacité cognitive fascinante et désigne de façon simple l'aptitude à se souvenir. Elle est chargée de l'enregistrement, du stockage et de la restitution d'informations venant d'évènements ou d'expériences auditives, gustatives, olfactives, tactiles ou visuelles (c.f., *Du côté de chez Swann* dans *A la recherche du temps perdu*, Marcel Proust et la réminiscence du village de son enfance, Combray, provoquée par le goût de la petite madeleine). Elle permet ainsi d'accéder de façon vivace et plus ou moins fidèle aux expériences passées devenues immatérielles.

Dès l'antiquité, la mémoire a suscité de nombreux questionnements. Epicure utilisait le terme de *prolepsis* pour décrire l'image conservée en mémoire à la suite d'expériences vécues par le biais des sens, tandis que Platon parlait de réminiscence pour décrire la remémoration d'un évènement vécu. Aristote nous a livré sa thèse sur la mémoire dans un traité intitulé *De memoria et Reminiscentia*, et affirmait que la mémoire avait pour objet uniquement le souvenir du passé. La mémoire possédait à cette époque une dimension spirituelle en lien avec l'âme des individus. Ce n'est qu'au 19^e siècle que la neuropsychologie fait de la mémoire un domaine privilégié de recherche. Cette discipline, aux confins de la neurologie et de la psychologie clinique, cherche à étudier le lien entre les fonctions cognitives et les structures cérébrales. Les recherches ont permis des progrès considérables dans la compréhension du fonctionnement de la mémoire et des substrats neuro-anatomiques sous-jacents. Elles ont contribué également à l'apparition des modèles structuraux de la mémoire, comme le plus emblématique proposé par Endel Tulving, comprenant cinq systèmes mnésiques.

L'un des systèmes, qui passionne les chercheurs, est la mémoire épisodique, désignant le système en charge d'encoder, de stocker et de récupérer les souvenirs d'évènements

personnellement vécus dans un contexte spatio-temporel. La mémoire épisodique nous permet de voyager mentalement dans le temps, à la fois vers le passé, mais également vers le futur. La neuropsychologie s'est longtemps intéressée au versant rétrospectif de la mémoire épisodique. Ce n'est que depuis la fin du 20^e siècle, que le versant prospectif a fait son apparition notamment avec l'étude du patient K.C., souffrant d'un syndrome amnésique ne lui permettant plus d'avoir accès à son passé ni d'imaginer l'avenir (*i.e.*, faire de la prospection). Ainsi est née la notion de prospective. La prospective désigne la capacité à s'imaginer, se représenter et à planifier des faits susceptibles de se produire dans le futur. Dans le domaine de la cognition, elle regroupe plusieurs activités orientées vers le futur comme la projection dans le futur, la cognition sociale ou encore la mémoire prospective qui fait l'objet de cette thèse. La mémoire prospective, versant prospectif de la mémoire épisodique, renvoie à la capacité à planifier des intentions afin de s'en souvenir et de les réaliser dans le futur.

La conceptualisation, le fonctionnement et l'évaluation de la mémoire prospective seront abordés au cours du chapitre 1. Nous verrons dans le chapitre 2 que de nombreuses études ont mis en évidence une altération de la mémoire prospective au cours du vieillissement normal. Le chapitre 3 sera consacré à la présentation des substrats neuronaux de la mémoire prospective. Ainsi, le premier axe de cette thèse a été de mieux caractériser, via une approche en neuropsychologie et en neuroimagerie, les altérations cérébrales à l'origine des déficits de mémoire prospective dans le vieillissement. A l'aide d'une tâche originale de mémoire prospective et de l'imagerie cérébrale, nous avons exploré la macrostructure de la substance grise et la microstructure de la substance blanche de sujets jeunes et âgés sains dans le but d'appréhender les substrats cérébraux sous-tendant ces déficits (Etude 1). Au sein du même échantillon, l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle au repos (IRMf) a permis de caractériser les altérations des réseaux au repos de la connectivité fonctionnelle cérébrale en lien avec leurs déficits de mémoire prospective (Etude 2).

La mémoire prospective fait régulièrement l'objet d'une plainte chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ce que nous aborderons dans le chapitre 4. Ce travail de thèse s'est donc également intéressé au fonctionnement de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer à l'aide d'une tâche originale en réalité virtuelle (Etude 3).

La médiatisation de la maladie d'Alzheimer, du fait de politiques publiques visant à la diagnostiquer le plus tôt possible, incite les personnes à consulter pour un bilan neuropsychologique, par crainte de développer la maladie. Si leur plainte mnésique est confirmée, sans autre trouble, par des performances inférieures à celles de sujets sains de même âge, ces personnes reçoivent le diagnostic de trouble cognitif léger (MCI, *Mild Cognitive Impairment*), syndrome pouvant évoluer vers une maladie d'Alzheimer. Le stade MCI est caractérisé par une plainte subjective et par un trouble dit objectif de la mémoire. Néanmoins, le terme objectif peut être discuté car les scores obtenus lors d'une évaluation neuropsychologique peuvent refléter l'influence de nombreux facteurs non cognitifs. La performance cognitive est sensible à la validité écologique des tests, aux émotions, ou encore à l'anxiété. De plus, tous les patients MCI ne développent pas la maladie d'Alzheimer, certains restent stables et d'autres reviennent à la normale. Ainsi, nous pouvons nous demander si ce que nous mesurons est vraiment une mesure fidèle de ce que nous croyons mesurer. Les facteurs psycho-sociaux comme l'influence des stéréotypes du vieillissement (« *Je perds la mémoire, c'est sûr j'ai un Alzheimer* ») peuvent avoir un effet délétère sur les performances. En effet, la menace du stéréotype induite par les stéréotypes négatifs conduirait les patients à produire une contre-performance lors de la réalisation des tests neuropsychologiques, amenant ainsi, à tort, à un diagnostic MCI. L'étude de l'impact des stéréotypes du vieillissement sur l'évaluation des déficits mnésiques et le repérage de l'état prodromal de la maladie d'Alzheimer sera l'objet du second axe de cette thèse. Nous chercherons à savoir dans quelles mesures les stéréotypes du vieillissement influencent le diagnostic prodromal de la maladie d'Alzheimer en situation clinique ? Après avoir présenté les stéréotypes du vieillissement, un historique de l'effet de la menace du stéréotype et son impact en situation neuropsychologique, l'étude clinique AGING portant sur l'effet des stéréotypes liés à l'âge sur les performances cognitives chez des patients avec plainte mnésique sera présentée (Etude 4).

La présentation de l'ensemble de ces travaux sera suivie d'une discussion de nos résultats à la lumière des données de la littérature et des modèles théoriques les plus récents. Nous discuterons des apports de ces travaux sur le fonctionnement de la mémoire et sur l'amélioration des diagnostics cliniques.

Partie 1 : La mémoire prospective dans le vieillissement normal
et pathologique : études en neuropsychologie et neuroimagerie

Chapitre 1 : La mémoire prospective : conceptualisation, fonctionnement et évaluation

« Se souvenir de demain, après-demain, la semaine prochaine »

Catherine Thomas-Antérion dans : *La mémoire, entre sciences et société*, 2019

1.1. Les intentions

Avant de définir la mémoire prospective, il est important de définir les termes d'intention et d'action, et leur lien avec le comportement et la mémoire. Il est souvent rapporté que « l'intention précède l'action », illustrant la relation qu'entretiennent ces deux termes. Les intentions sont définies comme la volonté d'agir afin d'atteindre un but, fixé à l'avance, pour le réaliser dans le futur (Kvavilashvili & Ellis, 1996). Selon Searle (1980) et Smith (2008), l'intention peut-être non-intentionnelle (*i.e.*, intention d'action) lorsque l'intention est formée spontanément, dans un temps court, sans décision consciente préalable (e.g., « Je n'avais pas l'intention de faire la vaisselle, mais j'ai décidé de la faire lorsqu'on m'a tendu l'éponge »). A l'inverse, lorsqu'elle est intentionnelle (*i.e.*, intention préalable), l'intention est une représentation mentale consciente permettant d'élaborer un plan d'action afin de réaliser le comportement en question. Dans cette situation, la mémoire rétrospective intervient également afin de permettre l'émergence du plan d'action. Elle consiste à définir les aspects contextuels de l'intention à mettre en œuvre : l'intention d'agir (se souvenir d'une action à réaliser), le contenu de l'action à réaliser (le quoi), les personnes impliquées dans cette intention (le qui), le moment privilégié pour réaliser cette intention (le quand), le lieu où l'action doit être réalisée (le où), et les conditions pour la réussir (le comment). Les intentions volontaires se distinguent en deux types : les intentions immédiates et les intentions différées. Les intentions immédiates sont formulées consciemment et réalisées sans délai (e.g., « Avant d'aller à la mer, je décide de mettre de la crème solaire ») alors que les intentions différées impliquent obligatoirement un délai entre la volonté d'agir consciente et la réalisation de l'action (e.g., « Avant d'aller à la mer, je dois me souvenir de poster un colis à la poste »). Le terme de mémoire prospective est utilisé pour décrire les situations qui couvrent le moment entre la formation de l'intention accompagnée de son plan d'action et sa réalisation après un délai. Les

intentions, en particulier les intentions différées, constituent le socle de l'ensemble des activités que nous réalisons dans la vie quotidienne.

1.2. Définition de la mémoire prospective

Le concept d'intention différée est présent depuis très longtemps dans notre vie quotidienne. Dès 1901, Sigmund Freud faisait émerger les prémises d'une définition de la mémoire prospective dans son ouvrage *Psychopathologie de la vie quotidienne* en écrivant qu'« un projet est une impulsion à l'action qui a déjà reçu le consentement du sujet, mais dont l'exécution est fixée à une époque déterminée » (p.189, Freud (2003)). Le concept de mémoire prospective est véritablement apparu pour la première fois dans l'article de référence de 1990 par Einstein et McDaniel (Einstein & McDaniel, 1990) et renvoie à la capacité de se rappeler d'avoir « quelque chose à faire » à un moment dans le futur. Plus précisément, elle est définie par la capacité à se souvenir d'exécuter une intention, programmée en amont, à un moment particulier (ou période de temps) dans le futur. La mémoire prospective est grandement sollicitée dans les situations de la vie quotidienne lorsque, par exemple, nous devons nous souvenir d'envoyer un message à un ami, d'acheter du pain après le travail avant de rentrer à son domicile ou encore de se rendre à un rendez-vous à une heure précise. La mémoire prospective est également importante dans le maintien de l'autonomie et de la santé, par exemple lorsqu'une personne est dépendante d'un traitement antidiabétique à une heure précise. Dans la vie quotidienne, ces actions se réalisent parallèlement à des activités concurrentes (e.g., écrire la partie théorique d'une thèse ou regarder la télévision) dont il est nécessaire de se désengager afin de réaliser l'action prévue (e.g., sortir une tarte aux poireaux et lardons du four) après une période de temps écoulée (e.g., sortir la tarte du four au bout de 30 min) ou après un moment précis (e.g., sortir la tarte après que le minuteur ait retenti).

1.3. Une mémoire entre passé, présent, futur

La mémoire épisodique est définie comme la mémoire des événements personnellement vécus par les individus dans un contexte spatio-temporel d'acquisition (Tulving, 2002), permettant de voyager mentalement dans le temps afin de revivre les événements passés. Depuis la fin du 20^e

siècle, une distinction consiste à discriminer au sein de la mémoire épisodique deux dimensions : un versant rétrospectif orienté vers le passé et un versant prospectif orienté vers le futur. Le versant rétrospectif est basé sur la remémoration des événements passés tandis que le versant prospectif est basé sur la capacité à se représenter et à planifier des intentions à réaliser dans le futur. Pendant de nombreuses années, les recherches en neuropsychologie se sont intéressées exclusivement au versant rétrospectif de la mémoire épisodique. De nos jours, la mémoire prospective est considérée comme faisant partie de la mémoire épisodique bien qu'elle reste non intégrée aux modèles actuels de la mémoire humaine.

Les paradigmes classiques d'évaluation de la mémoire prospective apparaissent semblables aux tâches évaluant la mémoire épisodique au sens usuel du terme, et incluent également une phase d'encodage (e.g., formation de l'intention dirigée vers le futur *versus* apprentissage d'une liste de mots), un intervalle de temps puis un rappel (e.g., réalisation de l'intention après un événement ou après un décours temporel précis *versus* un rappel sollicité par une personne tierce « *veuillez rappeler tous les mots dont vous vous souvenez* »). Néanmoins, bien que ces deux dimensions présentent des similarités, elles se distinguent par plusieurs caractéristiques.

McDaniel & Einstein (2007) ont proposé quatre paramètres afin de caractériser et dissocier les tâches évaluant la mémoire épisodique des tâches évaluant la mémoire prospective.

1) L'exécution de l'intention ne doit pas avoir lieu immédiatement après sa formation, contrairement à la mémoire épisodique où la phase d'encodage peut être suivie directement par la phase de récupération. Le moment où l'intention est programmée et le moment où l'intention est réalisée doivent être obligatoirement séparés par un délai temporel pouvant s'étendre de quelques minutes à quelques semaines.

2) La réalisation d'une intention différée ne peut pas se faire de manière isolée dans le futur, la récupération de celle-ci doit obligatoirement avoir lieu lors de la réalisation d'une tâche en cours (*ongoing task* en anglais) ou activité concurrente si la personne se trouve en situation de vie quotidienne. L'activité en cours doit être interrompue ou suspendue dans le but de pouvoir exécuter l'intention planifiée préalablement (e.g., « J'ai l'intention de poster une lettre à la boîte aux

lettres en partant en voiture au travail. Dès que je vois une boîte aux lettres, j'interromps mon activité de conduite afin de me garer et poster ma lettre »).

3) La mémoire prospective est caractérisée par une fenêtre temporelle d'opportunité, pouvant aller de quelques secondes à plusieurs jours, dans laquelle le rappel de l'intention planifiée est approprié. Typiquement, une intention doit obligatoirement contenir un déroulement temporel prédéfini. Par exemple, l'intention de nettoyer sa voiture représente une action qui peut se réaliser n'importe quand dans le temps et n'est donc pas classifiée comme une intention prospective. En revanche, lorsque nous devons nous souvenir de délivrer un message important à un collègue de travail, cela dépend d'une fenêtre temporelle de plusieurs heures. C'est au moment où nous verrons ce collègue que la fenêtre d'opportunité de l'exécution de l'intention sera favorable. Si l'intention n'est pas rappelée au moment opportun, cela peut entraîner des conséquences négatives (e.g., le message qui devait être délivré à notre collègue concernait une réunion importante).

4) Enfin, le dernier paramètre porte sur le caractère conscient de l'intention. La formation de l'intention doit se faire consciemment et intentionnellement mais doit sortir ensuite du champ de la conscience jusqu'à sa récupération, alors que l'encodage en mémoire épisodique peut être fortuit (e.g., « *En rentrant du travail, je me souviens d'avoir croisé une Fiat multipla verte sur la route* »). Dans le cas contraire, si l'intention est maintenue en mémoire de travail, il ne s'agit plus d'une tâche de mémoire prospective mais d'une tâche de vigilance (Graf & Uttl, 2001).

De plus, selon Craik (1986), la mémoire prospective se distingue par la sollicitation de processus auto-initiés lors de la phase de récupération afin de récupérer le contenu de l'intention formée dans le passé (e.g., se souvenir de se souvenir), contrairement à la récupération en mémoire rétrospective qui repose essentiellement sur une demande explicite de l'expérimentateur (e.g., « maintenant veuillez me rappeler tous les mots dont vous vous souvenez »). De plus, avant la phase de rappel dans la mémoire prospective, les individus sont guidés, soit par des indices externes présents dans l'environnement (e.g., agenda, alarme), soit par des indices internes reposant sur des processus contrôlés et l'estimation temporelle (Henry et al., 2004).

La complexité du fonctionnement et de l'évaluation de la mémoire prospective est liée à cette double orientation, vers le passé et vers le futur, conduisant les chercheurs à décomposer la mémoire prospective en deux composantes (Einstein & McDaniel, 1990; Graf & Utzl, 2001).

1.4. Les composantes de la mémoire prospective

Le rappel programmé d'intentions prospectives comporte deux composantes : une composante prospective permettant un ancrage de l'intention dans le futur et une composante rétrospective permettant un ancrage de l'intention dans le passé. La composante prospective a pour but de se souvenir qu'une intention doit être effectuée (« je dois faire quelque chose ») alors que la composante rétrospective permet de se souvenir du contenu de l'intention (« ce que je dois faire »). La mise en œuvre de ces deux composantes simultanément est indispensable pour la réussite de la récupération et de la réalisation de l'intention.

1.4.1. La composante prospective

Au moment de l'encodage, l'ancrage dans le futur de la composante prospective permet de programmer l'intention en l'associant, dans certains cas, avec un événement-cible appelé indice prospectif. Durant le délai de rétention, la composante prospective peut resurgir à la conscience par des remémorations spontanées (Scullin et al., 2013). Ces remémorations renforcent le lien entre l'intention et l'indice prospectif et permettent de garder plus activement l'intention en mémoire, augmentant la probabilité de récupération. La récupération de la composante prospective (capacité de se souvenir de se souvenir ou « je dois faire quelque chose ») est déclenchée par l'évènement-cible relié à la composante.

1.4.2. La composante rétrospective

Au moment de l'encodage, l'ancrage dans le passé de la composante rétrospective permet de mémoriser l'ensemble des informations spatio-contextuelles de l'intention. Tout comme la composante prospective, des remémorations spontanées resurgissent durant le délai de rétention afin de consolider l'intention. Au moment de la récupération, dès que l'indice prospectif déclenche la récupération de la composante prospective, la composante rétrospective permet, quant à elle,

de récupérer en mémoire le contenu de l'intention et de déclencher l'exécution de celle-ci. Pour récupérer le contenu de l'intention, c'est-à-dire les aspects contextuels (i.e., le quoi, le où, le qui, etc.), la composante rétrospective fait intervenir la mémoire épisodique (Graf & Utzl, 2001; Kalpouzos et al., 2008). Ce lien étroit avec la mémoire épisodique a longtemps amené des chercheurs à considérer que la mémoire prospective était un sous-système de la mémoire épisodique.

1.4.3. Conséquence d'un défaut d'une ou des composantes

Un défaut de l'une ou l'autre composante n'amène pas à un oubli total de l'intention, illustrant leur indépendance. Dans la condition où un défaut de la composante prospective est accompagné d'une récupération correcte de la composante rétrospective, le souvenir de ce qui devait être fait a été maintenu mais la récupération consciente de l'action a été omise. Par exemple, « *Je devais délivrer un message à un collègue au travail avant qu'il rentre à son domicile. Malgré l'avoir croisé, je n'ai pas eu le souvenir que je devais faire quelque chose, ce collègue est parti et je ne peux plus réaliser mon intention pour l'instant* ». L'échec de la composante prospective n'amène pas obligatoirement à un abandon de l'intention. L'intention peut être reprogrammée pour la réaliser plus tard (e.g., « *Je vais faire des courses à Carrefour Côte de Nacre, j'ai le plaisir de croiser ce collègue dans un rayon, l'action que je devais réaliser au travail revient immédiatement à la conscience, je lui délivre alors le message* »), ou bien si je ne recroise jamais ce collègue, cela entraîne la non réalisation définitive de l'intention.

Inversement, lorsque la composante prospective est correctement récupérée mais pas la composante rétrospective, l'accès au contenu de l'intention n'est donc pas possible, entraînant un oubli de l'intention ou une confusion (e.g., « *Je dois faire quelque chose mais je ne sais plus quoi* »). Reprenons le même exemple que précédemment, s'il y a omission de la composante rétrospective « *Je vais être devant mon collègue, je sais que je dois lui dire quelque chose mais je n'ai plus le souvenir de l'objet du message* » ou s'il y a confusion de la composante rétrospective « *je suis devant mon collègue et je lui demande ce qu'il va manger ce midi* ») au lieu de lui délivrer le vrai message.

Enfin, dernier cas de figure, l'oubli des deux composantes, à la fois prospective et rétrospective, entrainera une non-réalisation de l'intention (« *Je croise ce collègue dans le couloir mais je ne l'interpelle pas* »).

1.5. Les étapes de traitement de la mémoire prospective

En plus de la création des deux composantes au moment de l'encodage de l'intention, la mémoire prospective comporte différentes étapes de traitement allant de l'encodage à la réalisation de l'intention différée. Le premier modèle portant sur les étapes de traitement de la mémoire prospective a été proposé par Ellis (1996). La première phase consiste en la formation de l'intention devant contenir trois paramètres : l'action à réaliser (le contenu de l'intention), l'intention d'agir (se souvenir d'une action à réaliser), et le critère de récupération (contexte de réalisation, après-midi par exemple). Cette phase est suivie d'un délai de rétention variable pendant lequel la personne est engagée dans d'autres activités appelées tâches en cours. L'intention est ensuite récupérée durant la fenêtre d'opportunité, correspondant au contexte de récupération, puis exécutée au moment opportun. Le modèle d'Ellis ajoute une dernière phase d'évaluation de l'intention permettant d'attester de la réalisation correcte de l'intention. Cette étape a pour but d'éviter de répéter inutilement une intention ou de se rendre compte d'un oubli de réalisation, et dans ce cas de réaliser l'intention tout de suite.

Ce modèle a été complété par l'équipe du laboratoire de Caen (Gonneaud et al., 2009) avec la transposition de la phase d'évaluation proposée par Ellis (1996) en une phase de vérification/suppression de l'intention (voir Figure 1). Le modèle ajoute également la planification des deux composantes au moment de la formation de l'intention afin d'avoir à la fois un ancrage dans le futur (*i.e.*, composante prospective), et de pouvoir au moment de la récupération, avoir un ancrage dans le passé (*i.e.*, composante rétrospective) et récupérer les informations rétrospectives de l'intention.

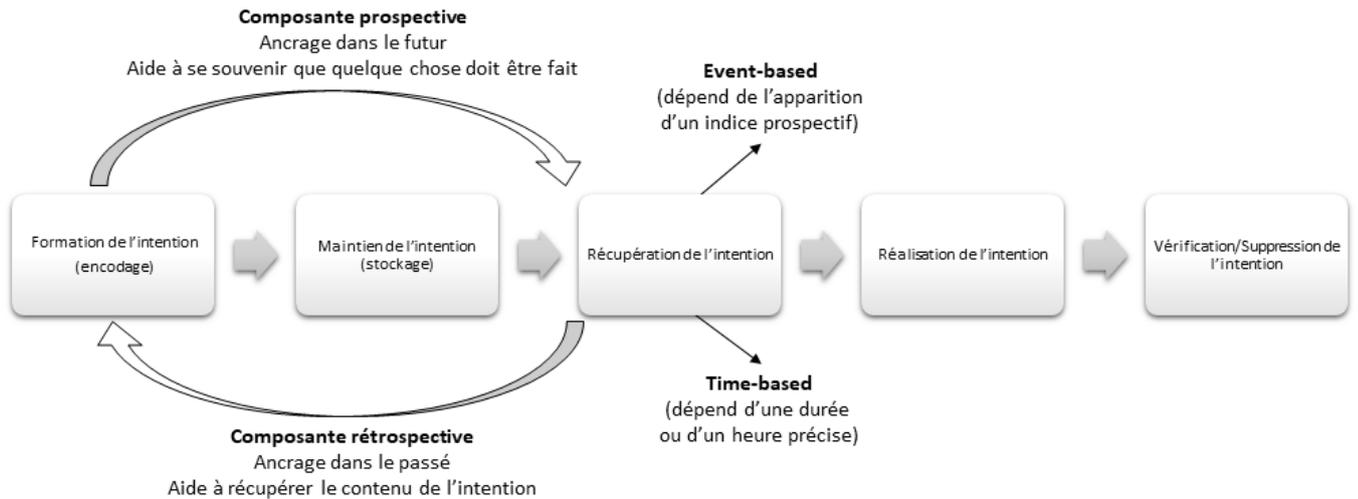


Figure 1: Schéma multiphasique adapté de Gonneaud et al. (2009) représentant les étapes de traitement de l'information en mémoire prospective

Un autre modèle portant sur les étapes de traitement de l'information en mémoire prospective a été proposé par Kliegel et collaborateurs (Kliegel et al., 2002). En comparaison aux modèles d'Ellis (1996) et de Gonneaud et al. (2009), ce modèle est composé de quatre phases et a pour but de rendre compte des processus cognitifs impliqués à chaque étape du traitement de l'information : (1) la **formation** de l'intention, (2) la **réten**tion de l'intention, (3) l'**initiation** de l'intention, et (4) l'**ex**écution de l'intention (voir Figure 2). La première phase de formation de l'intention fait intervenir des capacités de planification pour l'encodage de l'intention et sa planification dans le futur (Martin et al., 2003). La phase de réten

tion de l'intention est composée d'un délai durant lequel l'individu est engagé parallèlement dans des activités concurrentes appelées tâches en cours. Pendant cette phase de réten

tion de l'intention, les informations rétrospectives liées à l'intention sont stockées en mémoire (*i.e.*, composante rétrospective). Cette phase est suivie de la phase d'initiation de l'intention durant laquelle des capacités de monitoring (*i.e.*, détection du stimulus approprié), de flexibilité (*i.e.*, *switcher* entre la/les tâche.s en cours et la tâche de mémoire prospective après détection de l'indice de récupération ; indice prospectif dans l'environnement ou approche du délai), et d'inhibition (*i.e.*, suspension de la tâche en cours) sont mobilisées (Schnitzspahn et al., 2013). Enfin, la phase d'exécution de l'intention mobilise à nouveau des processus de flexibilité et d'inhibition pour *switcher* entre la/les tâche.s en cours et la réalisation de l'intention prospective.

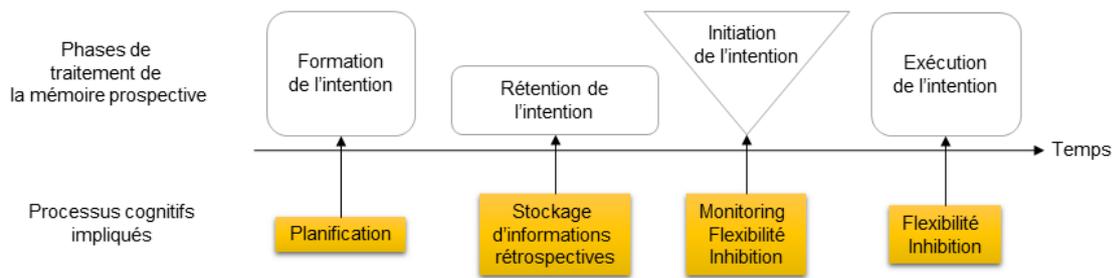


Figure 2: Modèle multiphasique adapté de Kliegel et al. (2002) sur le traitement d'une intention prospective en lien avec les processus cognitifs impliqués.

1.5.1. Formation de l'intention : planification et programmation

1.5.1.1. Degré de planification de l'intention

La réalisation d'une intention prospective dépend de son degré de planification mis en œuvre à son encodage. Ce degré de planification est lié au niveau de complexité de l'intention (*i.e.*, simple versus complexe avec plusieurs étapes), au nombre d'activités concurrentes (e.g., « se rappeler de confirmer une invitation pour un dîner chez des amis malgré un emploi du temps chargé » nécessitera d'accomplir d'autres tâches avant d'aller au dîner que « se rappeler d'acheter du pain sur le chemin de la maison »), et le degré d'importance (e.g., « se rappeler d'aller chez le dentiste » est plus important que « se rappeler d'aller jeter le verre au container »). Kliegel, McDaniel, & Einstein (2000) ont étudié le rôle de la planification durant la phase d'encodage et son effet sur le rappel des intentions. Une adaptation de la tâche des six éléments (Shallice & Burgess, 1991) a été proposée à des participants jeunes et âgés sains. Les participants devaient réaliser trois épreuves (résolution de problèmes arithmétiques, dénomination d'objets, recherche de mots dans une liste), chacune divisée en deux parties A et B, sans pouvoir réaliser deux fois la même épreuve consécutivement. Les trois épreuves devaient être réalisées en six minutes contre quinze minutes dans l'épreuve initiale. Les auteurs ont averti les participants qu'ils devraient commencer la tâche dès qu'ils verraient une question leur demandant leur date d'anniversaire dans l'auto-questionnaire fourni ensuite. Après ces consignes, les participants sont d'abord invités à élaborer oralement leur plan d'action pour réaliser l'épreuve qui était enregistrée par les chercheurs afin de mesurer l'impact de leur planification sur leur performance. L'élaboration du plan est suivie d'un délai durant lequel les participants sont évalués au moyen des tâches distrayantes neuropsychologiques. Cette

phase est suivie par la complétion de l'auto-questionnaire. La réalisation de la tâche de mémoire prospective (tâche des six éléments) intervenait à partir de la question demandant la date d'anniversaire, soit 25 minutes exactement après les consignes. Les résultats de cette étude ont mis évidence que la qualité de l'élaboration du plan ainsi que la fidélité de son suivi sont des facteurs prédictifs du nombre d'épreuves réalisées.

1.5.1.2. Programmation d'une intention

Les capacités de planification jouent un rôle déterminant dans la formation des intentions et leur rappel ultérieur (Kliegel et al., 2002; Martin et al., 2003). De façon similaire, la technique d'implémentation d'intention renforce la profondeur du traitement à l'encodage et améliore la programmation d'une intention (Gollwitzer, 1999). Plus l'intention sera encodée profondément, plus sa trace mnésique sera forte et accompagnée d'un meilleur rappel. La notion d'implémentation d'intention a été développée par Gollwitzer & Brandstätter (1997), qui ont proposé qu'une simple formulation verbale de type « *Quand je rencontrerai la situation x, je devrai produire la réponse y* » facilitera l'exécution de l'intention. Cette planification verbale, « *Pour être en forme en fin de thèse, tous les matins au petit déjeuner, je devrai prendre mes vitamines* », a pour but de renforcer le lien entre la composante prospective (« situation particulière où j'ai quelque chose à faire ») et la composante rétrospective (« je sais quoi faire où et quand »). D'après Gollwitzer (1999), l'implémentation d'intention favorise plusieurs mécanismes comme le renforcement de l'accessibilité de l'intention, la récupération automatique de celle-ci et une automatisation de l'intention à exécuter.

Cette technique est observable dans notre vie quotidienne. Régulièrement, nous planifions volontairement de manière verbale ou mentale les intentions que nous devons réaliser plus tard afin de les renforcer. Par exemple, « *Demain, il ne faut pas que j'oublie en allant à la pharmacie, de poster une lettre à la poste, d'acheter du pain et de retirer de l'argent au distributeur de billets* ». Ce processus permet d'anticiper notre comportement et de l'automatiser. Plus spécifiquement, l'utilisation de l'imagerie mentale permettrait au moment de l'encodage de l'intention, de se projeter dans le futur, et d'imaginer la réalisation de l'action dans son contexte. Ce mécanisme renforcerait l'association entre les indices environnementaux et la réalisation des intentions,

d'autant plus lorsque les indices prospectifs ne sont pas saillants dans l'environnement et nécessitent une surveillance volontaire (Chasteen et al., 2001). McDaniel et al. (2008) ont montré que l'utilisation de l'imagerie mentale de façon isolée n'a pas d'effet bénéfique sur le rappel d'intentions. En revanche, lorsque l'implémentation d'intention est composée d'une programmation verbale et d'imagerie mentale, elle améliore la réalisation des intentions. La projection verbale durant l'encodage semble favoriser l'émergence d'informations rétrospectives contextuelles tandis que l'imagerie mentale semble renforcer l'identification et le traitement automatique des indices environnementaux.

1.5.2. Maintien de l'intention

Après l'encodage, une phase de rétention de l'intention se met en place pouvant aller de quelques minutes à quelques semaines, voire plusieurs mois (e.g., un rendez-vous chez l'ophtalmologiste). Néanmoins, la plupart des tâches expérimentales de mémoire prospective utilisent des délais de quelques minutes. Durant la phase de rétention, la représentation de l'intention, encodée précédemment, doit sortir totalement ou partiellement du champ de la conscience (Graf & Uttl, 2001). Pour que la représentation de l'intention soit récupérée, celle-ci doit garder un niveau d'activation suffisant afin de revenir à la conscience. Si la représentation est fortement activée en mémoire, alors sa récupération sera facilitée lorsque l'indice surgira dans l'environnement. Le niveau d'activation d'une représentation est placé sur un continuum allant des intentions faiblement activées, stockées en mémoire à long terme inconsciemment, à des intentions fortement activées, stockées en mémoire de travail et accessibles consciemment à tout moment (Anderson, 1983; Yaniv & Meyer, 1987). Les intentions avec un haut niveau d'activation requièrent moins d'activation et sont activées plus rapidement et automatiquement lorsqu'un indice apparaît dans l'environnement, contrairement aux intentions faiblement activées qui demandent davantage de surveillance active et de processus contrôlés (Yaniv & Meyer, 1987).

1.5.2.1. Effet de supériorité de l'intention

L'influence du niveau d'activation de représentation d'une l'intention a été testée lors d'un paradigme expérimental développé par Goschke & Kuhl (1993). L'objectif des auteurs était

d'étudier si les intentions stockées en mémoire avec une forte activation étaient mieux récupérées que les intentions faiblement activées. Les auteurs ont proposé aux participants deux scénarios contenant une liste d'actions dont ils devraient se souvenir ensuite lors d'une épreuve de reconnaissance. L'un des scénarios contenait une liste d'actions à exécuter (e.g., allumer les bougies, mettre la nappe, etc.) liée à un événement spécifique (e.g., mettre la table) représentant le scénario prospectif, l'autre contenait une liste d'actions à rappeler liée à ce même événement représentant le scénario neutre. Après avoir lu les deux scénarios, les participants étaient prévenus qu'ils devraient réaliser les actions d'un seul scénario mais qu'ils devraient reconnaître également les autres actions durant l'épreuve de reconnaissance. L'hypothèse des auteurs était que les représentations des actions prospectives bénéficient d'un niveau d'activation plus élevé lors du stockage que d'autres représentations mnésiques. Elles devraient donc être plus rapidement reconnues (*i.e.*, temps de latence plus court) que les autres représentations, et plus facilement réactivées. Les résultats sont cohérents avec l'hypothèse et montrent des latences de jugement plus brèves pour les actions du scénario prospectif que pour les actions du scénario neutre. Ce phénomène a été nommé « effet de supériorité de l'intention » ou « *intention superiority effect* » en anglais, et retrouvé dans des études similaires. Après la formation des intentions, elles sont stockées avec un niveau d'activation supérieur à celui des autres informations épisodiques, leur permettant d'être réactivées dès l'apparition de la fenêtre temporelle de réalisation. Les travaux de Goschke & Kuhl (1993) ont été déterminants dans la compréhension du stockage des intentions durant la phase de maintien.

Freeman & Ellis (2003) ont proposé un paradigme dans lequel, soit les participants auto-initiaient l'action (*i.e.*, *enactment effect condition*), soit l'expérimentateur l'initiait lui-même (*i.e.*, *no enactment effect condition*), cette étape était suivie d'une phase de reconnaissance. L'objectif des auteurs était d'identifier le mécanisme sous-jacent à la supériorité de la représentation l'intention en mémoire. Les résultats ont suggéré que la reconnaissance de l'action est plus rapide dans la condition où celle-ci est initiée par les participants que dans la condition où elle est initiée par l'expérimentateur. Dans une seconde expérience, les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une personne, durant l'encodage volontaire, active la représentation motrice de l'intention, et que cet encodage sera perturbé par une tâche motrice distractive. Ils ont ainsi mis en évidence une

suppression de l'effet de supériorité lorsque l'encodage est suivi d'une tâche distractive motrice (*i.e.*, dessiner des cercles imaginaires), alors que l'effet persistait quand l'encodage était suivi d'une tâche distractive verbale (*i.e.*, décompter à partir de 10). La tâche distractive motrice vient contrecarrer la formation de la représentation motrice de l'intention.

1.5.2.2. Effet du délai

Seules quelques études expérimentales se sont intéressées à l'intervalle temporel, durant le maintien de l'intention, en manipulant, soit le délai entre la formation de l'intention et l'apparition de l'indice prospectif, soit la durée de l'intervalle entre la fin de l'encodage et le début de la tâche en cours.

Les études ayant manipulé la longueur de l'intervalle temporel entre la formation de l'intention et l'apparition de l'indice prospectif en utilisant des délais de 4 et 20 minutes (Guynn et al., 1998, experiment 3), ou de 15 et 30 minutes (Einstein et al., 1992) n'ont pas rapporté d'effet délétère de la longueur du délai sur le rappel des intentions. Une seule étude a rapporté un effet délétère d'un délai de 3 minutes sur le rappel d'intentions (Brandimonte & Passolunghi, 1994, experiment 1). Néanmoins, cette étude comparait ce délai à un délai nul, ce qui l'éloigne des caractéristiques d'une tâche de mémoire prospective.

Une étude de Hicks et al. (2000) s'est intéressée à la longueur du délai entre la fin de l'encodage de l'intention et le début de la tâche en cours. Les auteurs ont comparé un délai de 2 minutes 30 avec une tâche en cours versus un délai de 15 minutes avec deux tâches en cours. Les performances sont meilleures lorsque le délai est de 15 minutes mais les auteurs suggèrent que les individus ont pu remémorer l'intention durant la courte pause entre les deux tâches en cours, constituant un biais.

Enfin, un autre délai nommé « *delay execute task* » peut être également manipulé. Ce délai s'étend entre la récupération de l'indice et la réalisation de l'intention. Ce type de délai intervient si nous devons par exemple poster un colis en rentrant du travail, la réalisation de l'intention demande une récupération anticipée et un maintien jusqu'à la réalisation de celle-ci au bureau de poste. L'étude de McDaniel et al. (2003) a proposé à des participants jeunes de lire des paragraphes

successifs sur un écran (20 fois), de répondre à des questions de compréhension après chaque paragraphe puis de répondre à une question quizz. La tâche de mémoire prospective consistait à appuyer sur une touche spécifique lorsqu'un mot cible apparaissait. La moitié des participants devaient, avant de répondre aux questions, regarder s'afficher des synonymes, soit un synonyme (durant 5 secondes) soit trois synonymes successifs (durant 15 secondes), introduisant un délai. Les auteurs ont rapporté un effet délétère dû à l'introduction de ce délai après la récupération de l'indice chez les jeunes. A partir de la récupération de l'indice, l'intention est maintenue en mémoire de travail dans le but d'être réalisée au moment le plus approprié, devenant sensible à l'oubli. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une autre étude (McDaniel, Einstein, et al., 2004). Les auteurs ont remarqué que cet effet était surmonté par l'utilisation d'un indice externe (*i.e.*, apparition d'un point bleu en bas à droite de l'écran) durant la phase de maintien permettant de se souvenir de réaliser l'action après l'interruption. Si nous reprenons l'exemple du début, le fait de croiser une boîte aux lettres ou une personne avec un colis sur notre chemin (*i.e.*, indices prospectifs), permettra de maintenir plus fortement en mémoire de travail l'intention à réaliser, et de ne pas oublier de poster le colis avant de rentrer au domicile.

1.5.3. Récupération et exécution de l'intention

L'article princeps sur la mémoire prospective d'Einstein & McDaniel (1990) a apporté une distinction selon le type de récupération avant la réalisation de l'intention. Il propose de distinguer la récupération basée sur l'apparition d'un évènement (*i.e.*, *event-based*), de la récupération basée sur le contrôle du temps (*i.e.*, *time-based*).

1.5.3.1. Récupération basée sur un évènement

Les tâches de mémoire prospective avec une récupération *event-based* requièrent de réaliser l'action à partir de la survenue d'un évènement. La récupération de l'intention est initiée par l'apparition d'un indice externe appelé indice prospectif, plus ou moins saillant, dans l'environnement. Cet indice externe est associé à l'action au moment de l'encodage de l'intention (*i.e.*, composante prospective). Dès l'apparition de l'indice dans l'environnement, la composante prospective et rétrospective seront récupérées automatiquement permettant de se souvenir de

l'action à réaliser et de récupérer le contenu de l'intention, la tâche en cours sera interrompue afin de réaliser l'action planifiée. La récupération *event-based* requiert dans une moindre mesure la mise en place de processus contrôlés dû à l'effet *pop-up* de l'indice externe (e.g., la boîte aux lettres jaune de la poste permet de se souvenir qu'une lettre doit être postée). Les tâches expérimentales invitent classiquement à appuyer sur une touche à partir d'un certain événement durant la tâche en cours. Par exemple, apprendre des listes de mots et appuyer sur une touche spécifique du clavier dès qu'un mot cible, encodé en amont (*i.e.*, condition mémoire prospective), apparaît dans la liste (Einstein & McDaniel, 1990). La tâche en cours de cette étude faisant intervenir la mémoire épisodique pouvant biaiser les résultats, les études actuelles utilisent des tâches de décision lexicale ou de catégorisation d'images au cours desquelles un mot cible ou une image spécifique apparaît (Smith, 2003).

1.5.3.2. Récupération basée sur le temps

Les tâches de mémoire prospective avec une récupération *time-based* requièrent de réaliser l'action après un intervalle de temps (e.g., sortir les cookies du four dans 20 minutes) ou à un horaire précis (e.g., rendez-vous chez le dentiste à 9 heures). Contrairement à la récupération *event-based*, la récupération *time-based* ne dépend pas d'un indice externe dans l'environnement mais d'un indice interne à savoir la perception interne du temps. Elle repose sur la capacité à mettre en place des processus auto-initiés pour contrôler le temps. Dès la venue du moment opportun, les composantes prospectives et rétrospectives sont récupérées afin d'interrompre la tâche en cours et réaliser l'intention. Dans la vie quotidienne, la récupération *time-based* étant très coûteuse en plus de toutes nos activités professionnelles et personnelles, elle nécessite la mise en place de stratégies pour transformer l'indice interne en indice externe (e.g., alarme de téléphone, minuteur, agenda, post-it, etc.). Les tâches expérimentales, évaluant la mémoire prospective *time-based*, proposent classiquement d'appuyer sur une touche du clavier au bout d'un certain laps de temps en parallèle d'une tâche en cours ; e.g., toutes les deux minutes (Kliegel, Martin, McDaniel, & Einstein, 2001) ou après un laps de temps de 10 min (Einstein et al., 1995).

Les tâches classiques de mémoire prospective *event-based* et *time-based* ne reflétant pas les problématiques des situations rencontrées dans la vie quotidienne, de plus en plus de chercheurs

souhaitent les évaluer par des tâches dites écologiques à l'aide de tâches expérimentales se rapprochant des situations du quotidien (Hering et al., 2014; Rendell & Craik, 2000) ou par l'utilisation de la réalité virtuelle (Lecouvey et al., 2017). Nous reviendrons plus en détails sur les différentes évaluations possibles de la mémoire prospective (section 1.7).

1.5.3.3. Récupération basée sur une activité

Un autre type de récupération dit *activity-based* peut être également distingué, bien que moins étudié dans les tâches de mémoire prospective contrairement à la récupération *event-based* et *time-based*. Dans ce type de récupération, l'intention est réalisée, soit au début d'une activité en cours, soit à la fin d'une activité (e.g., prendre des médicaments avant le petit déjeuner). Les tâches expérimentales *activity-based* proposent de se souvenir d'effectuer une action à la fin d'un questionnaire ou de l'expérience (Kvavilashvili & Ellis, 1996; Loftus, 1971). Le début de l'activité ou la fin constitue l'indice de récupération pour réaliser l'intention. La récupération *activity-based* se rapproche donc d'une récupération *event-based*, de par les processus similaires qu'elles engagent (Kvavilashvili & Ellis, 1996). Néanmoins, la mémoire prospective *activity-based* se distingue par deux observations pouvant expliquer sa moindre exploration : sa réalisation ne demande pas obligatoirement l'interruption de la tâche en cours (e.g., après avoir acheté le pain à la boulangerie, je dois acheter le journal), ce qui est contraire à la définition d'une tâche de mémoire prospective (McDaniel & Einstein, 2007), et son degré de support environnemental est plus important car la récupération aura toujours lieu entre la fin et le début d'une activité (Brewer et al., 2011).

1.5.4. Vérification/suppression/désactivation de l'intention

Cette dernière étape supplémentaire a été mentionnée dans le modèle de Gonneaud et al. (2009) et se divise en deux étapes : la vérification (*output monitoring* en anglais) et la désactivation de l'intention. Dans la situation où une intention vient d'être réalisée, il est nécessaire de vérifier l'exécution de l'action et de désactiver l'intention en mémoire (Gonneaud et al., 2009). Ces deux étapes servent à se souvenir que l'action a été correctement effectuée afin de ne pas la répéter, ou bien l'inverse, dans la situation où l'action a été omise et n'a pas été réalisée, de pouvoir la reprogrammer. Einstein, McDaniel, Smith, & Shaw (1998) ont souhaité mesurer les erreurs de

répétitions et d'omissions à l'aide d'un paradigme proposant une tâche de mémoire prospective habituelle. Les participants jeunes devaient réaliser 11 activités (*i.e.*, tâche en cours) d'une durée de 3 minutes chacune. La tâche de mémoire prospective consistait à appuyer sur une touche spécifique du clavier 30 secondes après le début de chaque activité. Ce délai de 30 secondes a pour but d'induire une confusion chez les participants pour les amener à douter de la réalisation effective des intentions. Les participants devaient indiquer à la fin de chaque activité s'ils avaient réussi à se souvenir de l'intention à réaliser. Les résultats illustrent des difficultés de vérification, avec de nombreuses erreurs d'omissions au début, du fait de la nouveauté de la tâche puis des erreurs de répétition lorsque la tâche devient habituelle. Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude de mémoire prospective *event-based* (Marsh et al., 2002). Dans une situation de vie quotidienne, si l'intention est répétée ou oubliée, cela peut être préjudiciable pour l'individu, par exemple si la personne reprend ses médicaments ou qu'elle oublie de les prendre. Après l'étape de vérification de la réalisation de l'intention, il est nécessaire de la désactiver l'intention pour ne pas la répéter.

1.6. Théories et modèles de la mémoire prospective

De nombreuses théories et modèles ont été élaborés pour rendre compte du fonctionnement de la mémoire prospective et des mécanismes mis en jeu au moment du rappel programmé des intentions. Ces théories reposent sur deux types de processus : les processus automatiques, se mettant en place de manière spontanée, et les processus contrôlés pour surveiller l'environnement et rechercher en mémoire l'intention à réaliser.

Les premières théories se sont basées sur la surveillance attentionnelle, considérant que l'environnement ou l'écoulement du temps doivent être surveillés pour repérer le moment propice à la réalisation de l'action, en allouant des ressources attentionnelles.

1.6.1. La surveillance attentionnelle

1.6.1.1. Le modèle Test-Wait-Test-Exit : monitoring du temps

Le modèle *Test-Wait-Test-Exit* (TWTE) de Harris & Wilkins (1982) a été le premier modèle élaboré pour rendre compte de la surveillance attentionnelle du temps (voir Figure 3). La

surveillance de l'environnement demande un tel coût attentionnel qu'il est impossible de la maintenir continuellement sur une longue période de temps. Le contrôle du temps doit donc se faire périodiquement pour économiser les processus stratégiques. D'après ce modèle, la réalisation d'une intention liée au temps est composée de plusieurs périodes d'attentes et de contrôles successifs jusqu'à la réalisation de l'action. La première évaluation intervient après une période d'attente après la formation de l'intention (*i.e.*, premier *Test*) ; si ce test révèle qu'il est trop tôt pour réaliser l'action, alors une nouvelle période d'attente se met en place (*i.e.*, *Wait*). Plusieurs périodes d'attente et de tests peuvent ainsi se succéder jusqu'à la survenue du moment opportun pour réaliser l'action (*i.e.*, *Exit*). L'exemple pris par les auteurs pour illustrer ce modèle est la cuisson des cookies dans un four. Dans cette situation, il est impossible qu'une personne reste continuellement devant le four à surveiller la cuisson des cookies jusqu'à cuisson complète. La première évaluation est réalisée peu de temps après avoir placé les cookies dans le four (*Test*), et permet de s'assurer que les cookies cuisent correctement. Plusieurs tests vont se succéder pour vérifier si les cookies sont suffisamment cuits ou ne brûlent pas, s'ils ne sont pas assez cuits, une nouvelle période d'attente recommence (*Wait*), ceci jusqu'à ce que le test révèle que les cookies soient effectivement cuits (*Exit*).

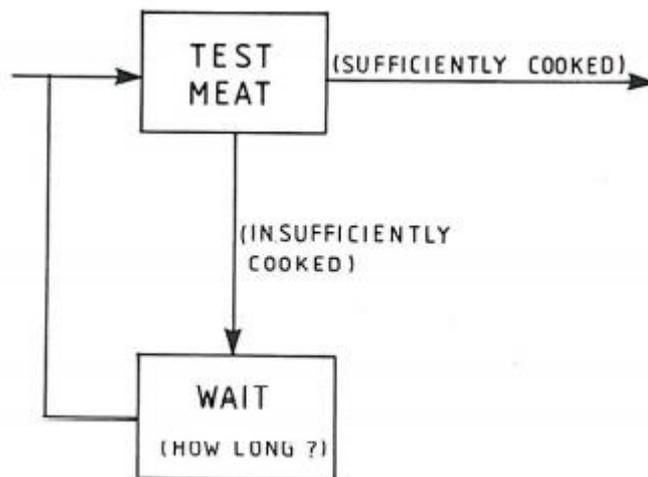


Figure 3: Modèle Test-Wait-Test-Exit de Harris & Wilkins (1982)

Malheureusement, ce modèle ne prend pas en compte l'utilisation de l'horloge interne (biologique) ou externe (indices de l'environnement) pour le déclenchement des tests. Or, en situation expérimentale, en plaçant une horloge hors du champ visuel, il est possible d'analyser la

stratégie de contrôle du temps lors des tâches *time-based*. Cette surveillance stratégique suivrait une courbe en U ou en J et comprendrait trois phases : une première phase de synchronisation entre l'horloge biologique et l'horloge externe, une deuxième phase où le contrôle du temps est plus rare afin de réaliser la tâche en cours, et une dernière phase où les consultations s'intensifient au fur et à mesure de l'approche du moment opportun pour réaliser l'action (Ceci & Bronfenbrenner, 1985).

1.6.1.2. Théorie des processus attentionnels et mnésiques préparatoires : le monitoring de l'évènement

La théorie des processus attentionnels et mnésiques préparatoires (PAM) a été proposée par Smith (2003), Smith & Bayen (2004), pour rendre compte des processus cognitifs en jeu dans les tâches *event-based*. D'après cette théorie, les tâches *event-based* ne sont pas uniquement automatiques et nécessitent systématiquement des processus attentionnels contrôlés. Les processus attentionnels préparatoires contribueraient à la surveillance de l'environnement pour repérer les indices prospectifs potentiels (*i.e.*, composante prospective) alors que les processus mnésiques interviendraient pour la reconnaissance des indices et la récupération en mémoire du contenu de l'intention après cette reconnaissance de l'indice prospectif (*i.e.*, composante rétrospective). Selon la théorie des PAM, l'allocation des ressources attentionnelles est engagée dans la tâche en cours puis dans le maintien de l'intention en mémoire. Les ressources attentionnelles étant limitées, une partie de ces ressources est allouée à la surveillance de l'environnement afin de repérer les indices prospectifs potentiels. Ainsi, Smith (2003) a observé une diminution des performances pour la tâche en cours (*i.e.*, tâche de décision lexicale) lorsqu'une tâche de mémoire prospective est ajoutée (*i.e.*, repérer des items cibles parmi les mots présentés lors de la tâche en cours). Les temps de réponse ont augmenté lorsque les participants devaient décider si les items faisaient partie de la tâche prospective par rapport à une situation où la tâche de décision lexicale était réalisée seule. Ce phénomène est valable uniquement pour des intervalles de temps courts mais pas pour des délais de plusieurs jours ou mois. Par exemple, si une personne a rendez-vous chez l'ophtalmologiste dans six mois, il est impossible qu'elle maintienne des processus attentionnels contrôlés sur une aussi longue période, ce qui serait trop coûteux pour le système cognitif. Les processus attentionnels et mnésiques préparatoires vont s'engager au

moment propice, lorsque le contexte de réalisation approche (e.g., une semaine avant le rendez-vous, puis la veille, puis le jour-même avec le contrôle du temps pour être à l'heure au rendez-vous).

1.6.1.3. Mode de récupération et recherche de la cible

La théorie *Retrieval Mode and Target Checking* (RM+TC) proposée par Guynn (2003) soutient l'idée que la surveillance attentionnelle est composée de deux processus sériels : l'entrée dans un mode de récupération suivi de la recherche de cible. Le mode de récupération (*i.e.*, *retrieval mode*) intervient lorsque le contexte de récupération de l'intention est favorable. L'activation de la représentation de l'intention en mémoire devient forte pour favoriser sa récupération, en référence à l'effet de supériorité de l'intention. Ainsi, notre système attentionnel se prépare à détecter des indices potentiels par la recherche de cible dans l'environnement (*i.e.*, *target checking*) pour récupérer l'intention. Contrairement à la théorie des PAM, cette théorie propose des processus moins coûteux et pouvant être mis en œuvre pour des intentions à longs délais. Le mode de récupération et la recherche de cible sont employés uniquement lorsque le moment opportun de l'intention se présente à nous. Par exemple, en partant au travail en voiture, je me suis souvenue que je dois envoyer un mail à quelqu'un en arrivant, la récupération n'aura lieu qu'une fois au travail devant mon ordinateur (indice) en ouvrant ma boîte mail (indice).

Ces trois théories suggèrent l'implication de la surveillance attentionnelle dans les tâches *time-based* et *event-based*. Par économie cognitive, cette surveillance intervient périodiquement lorsque le contexte de réalisation se présente à nous. Lors de la planification de l'intention, nous créons des associations contextuelles qui déclencheront plus tard la surveillance attentionnelle dans le contexte propice. Dans l'exemple précédent, au moment où je forme mon intention dans la voiture, j'anticipe le contexte de réalisation de l'intention et les indices potentiels (e.g., allumage de l'ordinateur, ouverture de la boîte mail). Durant le trajet en voiture, cette surveillance sera temporairement interrompue puis de nouveau activée au moment de l'apparition probable des indices prospectifs (e.g., entrée dans le bureau).

1.6.2. La récupération spontanée

1.6.2.1. La théorie détection/discordance-plus-recherche

La théorie *Noticing/Discrepancy-plus-search* ou détection/discordance-plus-recherche de McDaniel et al. (2004) suppose que la récupération de l'intention passe par une capture attentionnelle automatique de l'indice prospectif. Au moment de l'encodage, des indices prospectifs potentiels sont encodés pour faciliter la récupération de l'intention dans le contexte attendu. Durant la tâche en cours, un sentiment de discordance (*i.e., discrepancy*) se met en place entre la qualité de traitement de l'indice attendue et le traitement effectif de cet indice (*i.e., noticing*) dans le contexte actuel. Ce sentiment de discordance intervient lorsqu'un indice potentiel a été détecté et qu'il faut rechercher la cause de cette discordance. Cette discordance conduit le système cognitif, via l'allocation de ressources attentionnelles, à rechercher en mémoire la notification de la détection d'un stimulus en tant qu'indice prospectif. Si l'indice correspond à l'intention formée au départ, il conduit à la remémoration de l'intention (*i.e., composante prospective*) et au déclenchement de sa récupération (*i.e., composante rétrospective*) en interrompant la tâche en cours. Les travaux de Kliegel, Guynn, et al. (2007) ont montré, en accord avec la théorie, que les réponses électrodermales étaient plus marquées pour les items prospectifs et les items ressemblant aux items prospectifs pour lesquels le sentiment de discordance peut apparaître par rapport aux items neutres. Cette étude amène la preuve d'un traitement en deux étapes : tout indice prospectif potentiel déclenche une capture automatique attentionnelle suivie d'une recherche en mémoire si l'indice correspond à une intention, entraînant sa récupération.

1.6.2.2. La théorie réflexive associative

La théorie réflexive associative (*reflexive-associative theory*) proposée par Guynn et al. (1998) propose que la récupération de l'intention repose sur le principe d'ecphorie synergétique (Tulving, 1982). L'indice prospectif permet d'accéder à l'engramme via l'ecphorie synergétique pour se souvenir du souvenir conscient de l'action à réaliser. Cette hypothèse est soutenue par les travaux de Moscovitch (1994) qui propose que la mémoire inclut un système de récupération associatif automatique entre l'encodage et la récupération, sous-tendu par le lobe temporal médian, en particulier l'hippocampe. Dès qu'un indice se présente dans l'environnement, et qui correspond

fortement à une représentation stockée en mémoire à long terme, le système fait remonter à la conscience l'action qui lui était associée. En lien avec l'effet de supériorité de l'intention, plus le lien entre l'indice et l'action est fort, plus l'intention sera facilement et rapidement réactivée. Cette théorie s'applique en particulier pour les tâches de type *event-based*, pour lesquelles l'association entre l'indice prospectif (*i.e.*, composante prospective) et le contenu de l'action (*i.e.*, composante rétrospective) est forte, nécessitant très peu de ressources cognitives pour déclencher le rappel programmé de l'intention.

1.6.3. La théorie des processus multiples

La théorie des processus multiples ou *multiprocess theory* (Einstein et al., 2005; McDaniel & Einstein, 2000) a été élaborée pour prendre en compte conjointement les deux courants théoriques précédents dans le rappel programmé des intentions, c'est-à-dire l'implication des processus contrôlés et stratégiques d'une part et l'implication des processus automatiques et spontanés d'autre part. Ces deux processus sont placés sur un continuum allant des processus de récupération contrôlés impliqués dans la surveillance attentionnelle à des processus de récupération automatiques impliqués dans la récupération associative spontanée. L'utilisation de l'un ou l'autre des processus dépend d'une variété de facteurs notamment les caractéristiques de la tâche de mémoire prospective, la nature de la tâche en cours, et des caractéristiques intra et interindividuelles.

1.6.3.1. Paramètres de la tâche en cours et de la tâche de mémoire prospective

D'après la théorie des processus multiples, la nature et le coût cognitif de la tâche en cours influencent la nature des processus cognitifs recrutés ainsi que la réussite du rappel programmé d'intentions.

1.6.3.1.1. Effet de la charge cognitive de la tâche en cours

La complexité de la tâche en cours a un impact sur les processus pour réaliser une tâche de mémoire prospective en parallèle. Typiquement, les ressources attentionnelles doivent se répartir entre la réalisation de la tâche en cours et la surveillance de l'environnement. La quantité

de ressources attentionnelles étant limitée, si la tâche en cours devient trop coûteuse en ressources, alors les ressources attentionnelles ne peuvent plus être allouées à la surveillance attentionnelle pour détecter l'indice prospectif, les performances de rappel des intentions seront alors impactées (Marsh, Hancock, et al., 2002; Marsh & Hicks, 1998).

1.6.3.1.2. Effet de saillance de l'indice prospectif

Pour qu'un indice prospectif soit correctement détecté et puisse déclencher la récupération de l'intention, il doit être le plus distinctif possible dans l'environnement. Ce phénomène est appelé l'effet de saillance de l'indice prospectif. Plus l'indice est distinctif, plus sa représentation en mémoire à long terme sera réactivée automatiquement et déclenchera la récupération de l'action, faisant référence à la théorie réflexive associative. À l'inverse, lorsque l'indice prospectif est peu saillant, le rappel de l'intention nécessite le recours à des processus contrôlés pour surveiller l'environnement et chercher les indices potentiels. De meilleures performances sont ainsi observées lorsque des mots cibles spécifiques plutôt que des mots cibles généraux sont présentés parmi une liste de mots (Cherry et al., 2001; Einstein & McDaniel, 1990), lorsque de grandes images cibles doivent être détectées parmi de petites images (Uttl, 2005), et cet effet concerne aussi l'intensité sonore (Uttl, 2006), ou encore la position spatiale de l'indice (Trawley et al., 2014).

1.6.3.1.3. Effet de focalité de l'indice prospectif

Le rappel programmé des intentions prospectives dépend de la correspondance des traitements entre l'indice prospectif et la réalisation de la tâche en cours (*i.e.*, sémantique, perceptif, etc.). Lorsque la correspondance est suffisante, le terme de traitement focal de l'indice prospectif est employé (e.g., repérer un mot cible parmi d'autres mots, l'indice est sémantique tout comme la tâche en cours). À l'inverse, lorsque la tâche de mémoire prospective et la tâche en cours ne partagent pas les mêmes traitements, le terme d'indice non focal est employé (e.g., repérer une syllabe cible parmi les mots présentés, traitement perceptif versus sémantique). Plus l'indice est focal, plus le degré d'implication des processus automatiques est important, meilleure sera la

performance de rappel. Pour les indices non focaux, un degré d'implication plus important des processus contrôlés de surveillance est demandé afin de détecter l'indice dans l'environnement (Einstein & McDaniel, 2005).

1.6.3.1.4. Association entre l'indice et l'action programmée

Le rappel des intentions programmées dépend également du degré d'association entre l'indice prospectif (*i.e.*, composante prospective) et l'action à réaliser (*i.e.*, composante rétrospective). Par exemple, l'indice cible Starbucks est fortement relié à l'action de se souvenir d'acheter un café, moins avec le souvenir d'acheter un smoothie. Comme l'a proposé la théorie réflexive associative, une forte association entre l'indice et l'action est peu coûteuse pour le système cognitif et fait intervenir des processus plus automatiques, alors que dans le cas où l'association entre l'indice et l'action est faible, les processus contrôlés seront recrutés. Dans une tâche de mémoire prospective en réalité virtuelle (Lecouvey et al., 2017), les auteurs ont montré que les intentions faiblement reliées (*e.g.*, acheter des lunettes à la fontaine) nécessitaient davantage de planification et de la mémoire épisodique rétrospective que les intentions reliées (*e.g.*, consulter les horaires des bus à l'abribus). Une implication accrue des fonctions exécutives et de la recherche en mémoire des informations rétrospectives de l'intention est nécessaire lorsque la composante prospective est faiblement reliée à la composante rétrospective. Par exemple, je me souviendrai plus facilement de délivrer un message professionnel important à un collègue au travail que si je croisais ce même collègue à Carrefour.

1.6.3.1.5. Degré d'importance de l'intention

Les tâches expérimentales évaluant la mémoire prospective reflètent difficilement les situations de la vie quotidienne. La mémoire prospective a une dimension psychosociale importante. L'importance qui est donnée à l'intention selon notre motivation, nos désirs, nos valeurs et nos buts, d'autant plus lorsqu'elle implique autrui, impactera de façon majeure l'exécution d'une intention (pour revue Walter & Meier, 2014). L'intention de se souvenir d'aller chercher un ami à la gare à 20 heures sera plus importante pour nous que se souvenir de poster une lettre, du fait de la motivation sociale. Selon la théorie des processus multiples, les processus contrôlés seront

davantage mis en place par les individus lors d'une tâche importante que dans une tâche peu importante.

1.6.3.2. Caractéristiques individuelles

La nature des processus en jeu peut être modulée par les capacités de mémoire de travail qui jouent un rôle important sur les ressources attentionnelles pour maintenir l'intention, ainsi que dans le partage des ressources entre la tâche en cours et l'intention. Les personnes avec de grandes capacités de mémoire de travail arriveront à partager leurs ressources attentionnelles entre la surveillance de l'environnement et la réalisation de la tâche en cours, se manifestant par une corrélation entre la mémoire de travail et les performances en mémoire prospective (Bisiacchi et al., 2008; Kidder et al., 1997; Kliegel et al., 2002; Marsh & Hicks, 1998; West & Bowry, 2005).

L'utilisation des processus automatiques et contrôlés dépend aussi des capacités de métacognition, c'est-à-dire l'évaluation que la personne va avoir sur ses propres capacités mnésiques ou attentionnelles (Flavell, 1979). Lorsqu'une tâche est particulièrement difficile, les ressources attentionnelles ont besoin d'être recrutées et ce recrutement dépend du jugement que la personne va avoir à propos de ses propres capacités. Au contraire, dans une tâche jugée facile, des processus automatiques seront recrutés. Plusieurs études ont mis en évidence ce phénomène dans le rappel différé d'intentions, et montrent que lors d'une tâche complexe, les personnes recrutent des ressources attentionnelles supplémentaires. La tâche en cours est délaissée au profit de la tâche prospective, comme en témoignent les performances des individus (Rummel & Meiser, 2013; Schnitzspahn, Zeintl, et al., 2011).

D'autres aspects interindividuels jouent un rôle comme les traits de personnalité, par exemple perfectionnistes ou névrotiques (Cuttler & Graf, 2007), la fatigue et le stress (Piefke & Glienke, 2017 pour revue), ou encore la motivation selon la pertinence du but pour l'individu (Penningroth & Scott, 2007), tous ces facteurs amenant à moduler le recrutement des processus automatiques et contrôlés.

La théorie des processus multiples a pris en considération les multiples facteurs influençant le rappel programmé des intentions et a largement contribué à la compréhension des processus

automatiques et contrôlés impliqués dans ce rappel selon les paramètres de la tâche et les caractéristiques des participants. Néanmoins, cette théorie garde un aspect dichotomique des différentes caractéristiques (e.g., indice focal versus non focal, tâche complexe versus simple, etc.) placées sur un continuum, laissant peu de place au contexte dynamique des situations réelles.

1.6.4. Le modèle dynamique des processus multiples

Le modèle dynamique des processus multiples a été élaboré par Scullin et al. (2013) pour rendre compte du caractère dynamique et interconnecté des processus automatiques et contrôlés selon la variabilité des situations. Les auteurs illustrent leur modèle en prenant l'exemple de « se souvenir de poster un colis à la poste en rentrant du travail ». Si l'intention est formée le matin avant de partir au travail, le processus de surveillance attentionnelle n'aura pas lieu durant la journée de travail. Par contre, si une boîte aux lettres se trouve sur la route en rentrant à son domicile, celle-ci pourra déclencher automatiquement la récupération de l'action et d'aller à la poste (Exemple 1 « *Long retention intervals* », Figure 4). Autre cas de figure, nous pouvons avoir des récupérations spontanées intermittentes durant la journée (par exemple, des indices liés à l'intention, tels que du ruban adhésif ou des boîtes d'expédition) déclenchent spontanément le rappel de l'intention de poster un colis mais le suivi est interrompu car l'intention ne peut pas se réaliser au travail. Sur le chemin du retour, le croisement de la boîte aux lettres déclenche spontanément l'intention et permettra de poster le colis au bureau de poste peu après en maintenant la surveillance jusqu'à l'expédition du colis (Exemple 2 « *Intermittent reminders* », Figure 4). La variabilité contextuelle est importante dans ce modèle et permet d'expliquer les différents processus impliqués. Une récupération spontanée peut avoir lieu durant la journée de travail grâce à des indices contextuelles (un carton ou une forme carrée). Ces indices accroissent l'association indice-intention et augmente la probabilité d'un rappel spontané ultérieur. Si une intention est formée le matin et doit être réalisée le soir, certaines circonstances au cours de la journée vont faire penser à cette intention, sans pour autant qu'elle reste en conscience toute la journée (Freud, 2003).

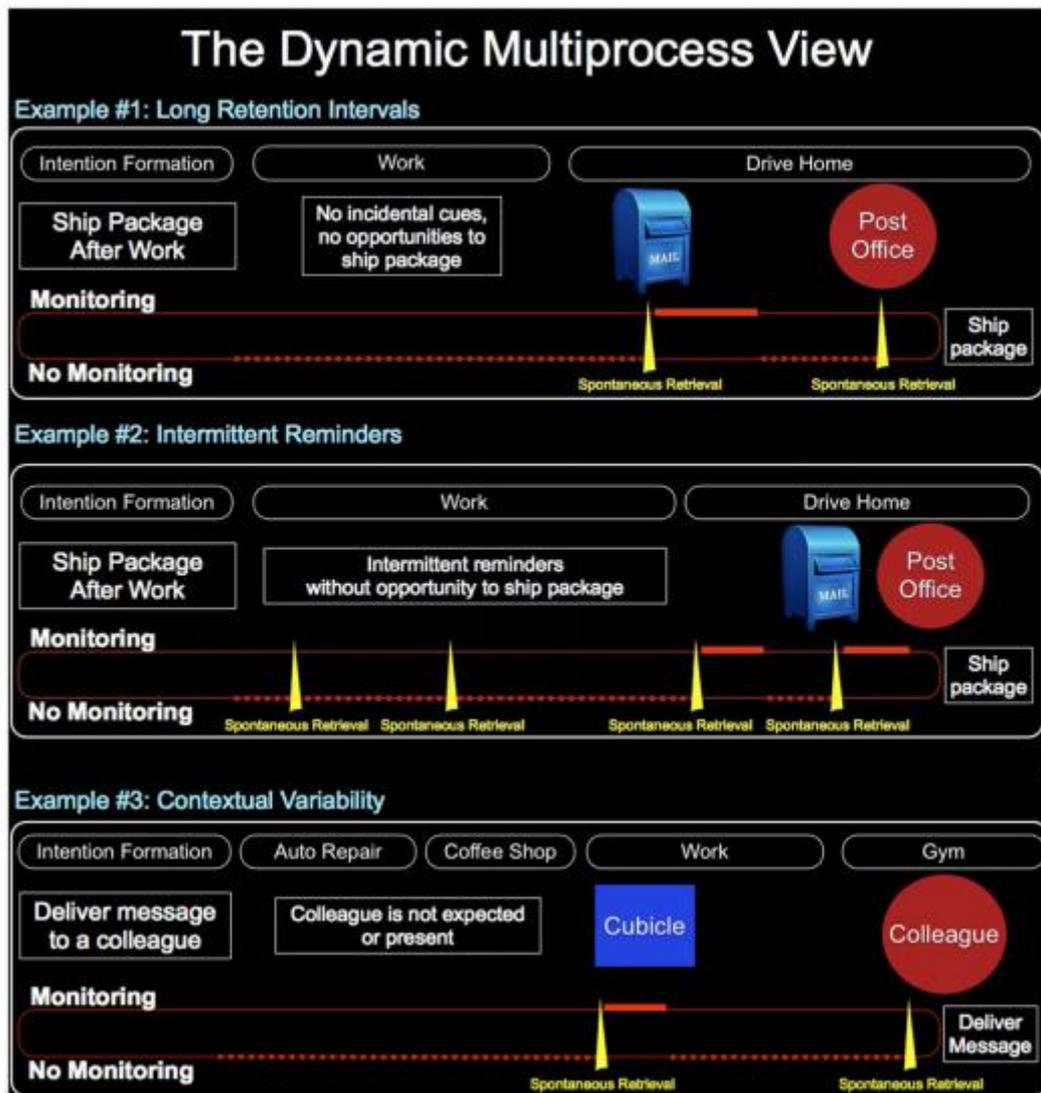


Figure 4: Illustration de la théorie des processus multiples dynamiques tirée de Scullin et al. (2013). En bas de chaque exemple, la ligne rouge pleine indique la surveillance de l'environnement, la ligne rouge en pointillée représente l'absence de surveillance, les récupérations spontanées sont indiquées par des pointes jaunes.

Si par exemple, je dois délivrer un message à un collègue de travail, je ne maintiens pas de surveillance pendant les périodes de la journée où le collègue n'est pas attendu (e.g., garage, café). Au travail, une surveillance attentionnelle se déclenche lorsque je passe devant son bureau mais malheureusement ce collègue n'est pas présent, j'interromps donc ma surveillance. De façon inattendue, je le croise le soir à la piscine, ce qui va déclencher de manière spontanée et automatique la récupération du message à lui transmettre « Ah ! au fait je n'ai pas pu te dire au travail... » (Exemple 3 « Contextual variability », Figure 4). Le modèle dynamique des processus multiples s'inscrit dans l'évolution des autres théories, et s'adapte parfaitement aux situations

complexes rencontrées dans la vie quotidienne. Ce modèle illustre le caractère adaptatif de la mémoire prospective et des différents processus cognitifs mis en jeu selon le contexte qui s'offre à nous.

1.7. Evaluation de la mémoire prospective

1.7.1. Les tâches expérimentales

1.7.1.1. *En situation de laboratoire*

Les tâches prospectives de laboratoire sont construites dans un but de décomposer et évaluer les différentes composantes, ainsi que les processus cognitifs impliqués. Les tâches de laboratoire, maintenant pour la plupart informatisées, s'inspirent depuis des années, du paradigme fondateur d'Einstein & McDaniel (1990) dans lequel le participant est invité à réaliser une tâche concurrente dite tâche en cours, censée simuler les tâches de la vie quotidienne, comme mémoriser une liste de mots, répondre à des questions, ou faire une tâche de décision lexicale. Parallèlement, le participant doit se souvenir d'effectuer une action (*i.e.*, tâche de mémoire prospective), soit à un moment régulier (e.g., toutes les deux minutes), soit à un horaire précis (e.g., à 10h) pour les tâches *time-based*, soit lorsqu'un événement spécifique apparaît (e.g., appuyer sur la touche F1 lorsque le mot SPAGHETTI apparaît) pour les tâches *event-based*. Les tâches de laboratoire doivent toujours respecter un délai entre les instructions et le début de la tâche, délai pendant lequel des tâches distrayantes sont proposées pour que les intentions encodées sortent du champ de conscience. Plusieurs performances peuvent être mesurées :

- le nombre de réponses correctes représentant les intentions correctement rappelées lors de la tâche.

- les temps de latence entre l'apparition de l'indice prospectif et la récupération de l'intention permettant de mesurer les temps de traitement de détection, de désengagement de la tâche en cours et d'exécution de l'intention.

- le nombre d'erreurs et leur caractérisation. Il est possible de mesurer le nombre d'omissions (si les intentions sont non rappelées), le nombre de répétitions (si les intentions sont réalisées plusieurs fois) ou le nombre de confusions (rappeler une intention au mauvais moment).

-le nombre de consultations de l'horloge dans les tâches *time-based* permettant d'évaluer les capacités de surveillance du temps des personnes.

-les temps de capture attentionnelle par l'utilisation de l'*eye tracking* dans les tâches *event-based* pour évaluer les capacités de détection de l'indice prospectif et d'engagement des processus de surveillance attentionnelle (West et al., 2007).

Les tâches de mémoire prospective proposées dans les tâches expérimentales, étant peu fidèles aux activités réalisées dans la vie quotidienne, restent critiquables. Toutefois, les tâches de laboratoire ont permis, et continuent, de contribuer à la compréhension fondamentale de la mémoire prospective dans une perspective dynamique entre les processus mnésiques, exécutifs, attentionnels, et psychosociaux au cours du développement. Récemment, un intérêt s'est porté aux tâches expérimentales faisant intervenir des tâches se rapprochant des activités de la vie quotidienne, appelées tâches écologiques.

1.7.1.1.1. Les épreuves expérimentales dites écologiques

Les épreuves expérimentales écologiques tentent de reproduire en laboratoire les situations rencontrées en vie quotidienne. Le *virtual week* est une tâche informatisée représentant un plateau de jeu simulant une journée classique de 7 heures à 22 heures (Rendell & Craik, 2000). Les participants sont invités à réaliser différentes activités dont 10 tâches de mémoire prospective simulant des activités de la vie quotidienne incluant 4 tâches régulières (e.g., prendre des médicaments) et 4 tâches irrégulières (e.g., appeler un plombier) avec la moitié de tâche *time-based* et l'autre *event-based*. Deux tâches de contrôles de temps appelées « test pulmonaire » sont également proposées à 2 minutes 30 et 4 minutes 15. Cet outil a été adapté et validé en français par l'équipe d'Amiens travaillant sur la mémoire prospective (Blondelle et al., submitted), dont les résultats corroborent les résultats précédents (Rendell & Craik, 2000; Rose et al., 2010). Cette épreuve permet d'évaluer la mémoire prospective dans des conditions se rapprochant des situations réelles mais reste réalisée dans un contexte expérimental, pouvant être stressant pour la personne, le stress pouvant avoir un impact négatif ses performances. L'effet du stress est une des conséquences du phénomène de la menace du stéréotype sur les performances cognitives. Ce phénomène psychosocial est discuté dans la deuxième partie de cette thèse (voir Partie 2).

1.7.1.2. *En situation naturelle*

Les tâches naturelles sont proposées au cœur des activités quotidiennes de la personne, en lui demandant de se souvenir de réaliser une certaine action à un moment précis (e.g., se souvenir d'appeler l'expérimentateur à une heure précise pendant 5 jours) ou à partir d'un évènement dans la journée (e.g., appeler l'expérimentateur au moment de l'émission météo du soir à la télévision) (Bailey et al., 2010; Maylor, 1990). De plus, elles permettant une évaluation pendant un temps long contrairement aux tâches de laboratoire qui durent quelques minutes. Les tâches naturelles sont sans contrôle direct de l'expérimentateur et reposent principalement sur la fiabilité des personnes à retranscrire leur stratégie sur un cahier de rapport ou à l'oral. Actuellement, des chercheurs s'intéressent à évaluer la mémoire prospective dans la vie quotidienne par l'utilisation des téléphones portables (Haines et al., 2020) ou avec des caméras au domicile des personnes afin de mesurer le plus fidèlement possible les capacités de mémoire prospective, en minimisant la pression évaluative liée à une expérience.

1.7.1.3. *En situation de réalité virtuelle*

La réalité virtuelle est une technologie permettant de simuler dans un environnement artificiel les activités de la vie quotidienne, tout en restant dans un cadre expérimental. La personne est immergée dans un monde artificiel, dans lequel elle interagit et réalise différentes activités, similaires aux situations réelles. La réalité virtuelle permet de contrecarrer le manque de fiabilité des tâches naturelles par la mise en place d'un contrôle expérimental et d'amener une validité écologique contrairement aux tâches de laboratoire. La première étude à s'être intéressée à l'évaluation de la mémoire prospective avec un tel dispositif est celle de Titov & Knight (2001). Ces auteurs ont invité les participants jeunes sains à visionner une vidéo d'une déambulation dans une rue commerçante. Les participants devaient encoder 21 intentions *event-based* dont chacune était reliée à un indice prospectif (e.g., acheter un Big-Mac au McDonald's). Lors du visionnage, les participants, dès qu'ils voyaient un indice, devaient inscrire l'action à réaliser et l'indice sur une feuille de papier. Néanmoins, dans cette étude, l'interaction virtuelle est passive et n'amène pas à une réelle immersion des sujets.

Contrairement à l'étude précédente, l'étude de Trawley et al. (2011) incluait une liste d'actions *event-based* et *time-based* à réaliser dans un centre commercial apparaissant sur un ordinateur. Les participants jeunes se déplaçaient avec les flèches du clavier, les rendant actifs dans la tâche. Avant la réalisation de l'épreuve, il leur était demandé de programmer un plan d'action avec possibilité de le modifier. Les résultats ont montré que les performances de mémoire prospective étaient corrélées aux capacités de planification, de mémoire de travail et à la qualité du plan d'action.

Notre laboratoire a proposé une épreuve de mémoire prospective en réalité virtuelle à des sujets jeunes (Lecouvey et al., 2017). Les sujets étaient immergés dans une ville virtuelle, et se déplaçaient en voiture dans la ville grâce à un volant et deux pédales. Des intentions *time-based* (e.g., prendre ses médicaments toutes les deux minutes) et *event-based* liées (e.g. acheter un carnet de timbres à la poste, indice fortement lié à l'action) et non liées (e.g. acheter des lunettes à la fontaine, indice sans lien avec l'action) devaient être réalisées au cours du parcours pour aller chercher un ami à la gare (tâche en cours).

La réalité virtuelle a montré également sa sensibilité dans l'évaluation de la mémoire prospective dans la pathologie, telle que le traumatisme crânien (Brooks et al., 2004), la fatigue chronique (Attree et al., 2009) ou encore le cancer du sein à l'aide d'un protocole développé dans notre unité (Duivon et al., 2018).

1.7.2. Les épreuves cliniques

Contrairement à la mémoire épisodique, l'évaluation de la mémoire prospective est rarement intégrée aux bilans neuropsychologiques. Elle est principalement évaluée en rééducation chez des personnes ayant eu un traumatisme crânien, mais encore trop peu dans le vieillissement sain et pathologique lors des consultations mémoire. Les principales épreuves permettant d'évaluer la mémoire prospective ont été recensées dans une récente méta-analyse (Blondelle et al., 2020).

1.7.2.1. Les questionnaires

Plusieurs questionnaires ont été proposés pour évaluer la mémoire prospective à travers des questions portant sur des situations rencontrées dans la vie quotidienne en répondant sur une échelle de Likert.

-Le *Prospective Memory Questionnaire* (PMQ, Hannon et al., 1990) est le premier auto-questionnaire évaluant spécifiquement la mémoire prospective par 74 questions réparties en quatre catégories : la fréquence des oublis prospectifs à long terme, la fréquence des oublis prospectifs habituels à court terme, la fréquence des oublis lorsqu'il n'y a pas d'indice prospectif, et l'évaluation des stratégies de rappel utilisées.

-Le *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ, (Smith et al., 2000) est un auto-questionnaire de mémoire prospective et rétrospective utilisant 16 questions portant sur la plainte mnésique des oublis dans la vie courante. La moitié des questions est relative à l'évaluation des oublis prospectifs, l'autre moitié relative à l'évaluation des oublis rétrospectifs. Il a l'avantage de dissocier les situations *event-based* à court et long terme des situations *time-based* à court et long terme. Sa standardisation chez plus de 500 personnes âgées de 17 à 94 ans et sa traduction dans plusieurs langues sont des avantages.

-Le *Comprehensive Assessment of Prospective Memory* (CAPM, Roche et al., 2002), nouvelle version adaptée du *Brief Assessment of Prospective Memory* (BAPM, Waugh, 1999) évalue la fréquence des oublis à travers 39 questions divisées en deux sous-échelles : les questions évaluant les oublis dans les activités quotidiennes (e.g., oublier d'acheter un aliment au supermarché) et les questions évaluant les oublis dans les activités basiques (e.g., oublier de fermer la porte en partant de chez soi). Ce questionnaire est proposé uniquement à des personnes avec traumatisme crânien et est destiné aux pays anglophones.

1.7.2.2. Les procédures uniques

Les procédures uniques ont été développées pour évaluer la mémoire prospective en un temps limité et pouvoir les intégrer facilement à un bilan neuropsychologique ou dans un protocole de recherche.

-La tâche de l'enveloppe (Huppert et al., 2000) est une tâche unique évaluant la mémoire prospective de type *event-based* de manière simple et rapide. Lors de la passation, il est demandé à la personne de se souvenir, au moment où une enveloppe lui sera présentée, d'écrire un nom et une adresse sur cette enveloppe, de la cacheter et d'indiquer ses initiales sur le rabat. L'enveloppe est présentée à la personne 10 minutes plus tard. Durant ce délai, la personne réalise des tâches cognitives représentant une tâche en cours.

-Le test du téléphone (Hsu et al., 2014) évalue quant à lui la mémoire prospective de type *time-based* en informant la personne en début d'entretien qu'elle devra rappeler au clinicien de passer un appel téléphonique après un délai de cinq minutes.

Ces deux épreuves uniques restent non validées, même si elles fournissent des résultats intéressants. La tâche de l'enveloppe a été proposée à une cohorte de presque 12000 personnes de plus de 65 ans dont 388 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les résultats indiquent que 46% des personnes âgées saines et 92% des patients échouent, montrant une grande sensibilité de la tâche. La tâche du téléphone a été proposée à 21 patients avec troubles cognitifs légers (MCI, *Mild Cognitive Impairment* en anglais) et seulement six patients avaient réussi le test, ce qui illustre une atteinte précoce de la mémoire prospective d'où l'intérêt de développer des batteries cliniques standardisées évaluant cette mémoire.

1.7.2.3. Les épreuves standardisées

Les questionnaires et les procédures uniques ne permettant pas d'évaluer l'ensemble des processus de mémoire prospective, des épreuves cliniques ont été développées afin de les intégrer en pratique clinique.

-Le *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT-3, Wilson et al., 2008) est la seule épreuve de mémoire prospective traduite en langue française. Elle permet d'évaluer de manière écologique la mémoire épisodique par 11 tests, et la mémoire prospective de type *event-based* par 3 tests spécifiques : « se souvenir de délivrer une enveloppe avec un message que l'expérimentateur aura présenté en amont » (indice : message) ; « se souvenir de rappeler à l'expérimentateur de restituer un objet personnel préalablement emprunté » (indice : objet personnel) ; « se souvenir de

demander à l'expérimentateur l'heure du prochain rendez-vous lorsqu'une sonnerie retentit » (indice : rendez-vous). En cas d'échec, il est possible de fournir un indice de récupération (e.g., message) pour évaluer la qualité du rappel de la composante rétrospective (« que deviez-vous faire quand l'alarme a retentit »). L'avantage de cette batterie est qu'elle est la seule à être standardisée et traduite en langue française (Guerdoux-ninot et al., 2019). Néanmoins, son temps de passation est assez long et elle n'évalue pas la mémoire prospective *time-based*.

-Le *Cambridge Test of Prospective Memory* (CAMPROMPT, Groot et al., 2002), nouvelle version adaptée du *Cambridge Behavioral Prospective Memory Test* (CBPMT) est une batterie composée de quatre tâches *event-based* (e.g., rappeler à l'examineur cinq objets dissimulés lorsqu'une sonnerie retentit) et de quatre tâches *time-based* (e.g., rappeler à l'examineur d'appeler un garage à un moment précis). Bien qu'elle présente l'avantage d'évaluer les deux types de récupération, sa passation est relativement longue (40 minutes) ne permettant pas de la proposer au sein d'un bilan neuropsychologique.

-Le *Memory for Intention Screening Test* (MIST, Raskin & Buckheit, 2004) évalue également la mémoire prospective *event-based* et *time-based* à l'aide de huit tâches (quatre *event-based* et quatre *time-based*) durant une tâche de puzzle de mots constituant la tâche en cours. Son avantage est qu'elle propose des délais courts (2 minutes), longs (15 minutes) et très longs (24 heures après). Elle dissocie également le type de réponse prospective verbale ou liée à une action. A nouveau, il s'agit d'une batterie longue et complexe.

-Le *Royal Prince Alfred Prospective Memory Test* (RPA-ProMem, Radford et al., 2011) est composé de deux tâches *event-based* et deux tâches *time-based* avec des délais de 15 minutes et d'une semaine avec des tâches à faire à distance. Cette batterie se décline en trois versions parallèles, permettant le suivi de l'évolution des capacités de mémoire prospective.

-Très récemment, l'épreuve Mem-Pro clinic a été développée dans notre laboratoire (voir **Annexe A**; Lecouvey, Morand, Poissonnier, Pélerin, Ferreira da Silva, de La Sayette, Eustache, Desgranges, 2021 dans *La Revue de Neuropsychologie*) pour permettre, à la fois une évaluation des composantes prospectives et rétrospectives ainsi que la récupération *event-based* et *time-based*. L'épreuve est constituée de quatre tâches de mémoire prospective : deux de type *event-based* et

deux de type *time-based* avec, pour chaque condition, une épreuve avec un délai de rétention de cinq minutes et une autre avec un délai de quinze minutes. L'ordre des quatre tâches est fixe et les autres épreuves neuropsychologiques intégrées au bilan constituent la tâche en cours. Les quatre tâches de mémoire prospective sont réalisées de manière séquentielle. Au cours de celles-ci, le sujet doit 1) demander une feuille blanche à l'évaluateur afin d'y inscrire le nom de son médecin traitant, cinq minutes après que la consigne lui ait été fournie (TB 5), 2) demander un stylo rouge et inscrire son âge sur une feuille blanche, au moment où cette feuille est disposée sous ses yeux (soit cinq minutes après la formulation de la consigne mais ce délai n'est pas indiqué dans la consigne) (EB 5), 3) demander une enveloppe préalablement cachée à un endroit précis, quinze minutes après que la consigne ait été fournie, et inscrire sur cette enveloppe son nom et son adresse (TB 15), et 4) prendre la feuille de couleur bleue et y inscrire le nom de la ville où il se trouve au moment où l'évaluateur dispose une feuille de couleur sur le bureau quinze minutes après la consigne fournie (EB 15). Pour chaque tâche, des épreuves de rappel libre, de rappel indicé et de reconnaissance à choix forcé sont disponibles. Toutefois, le rappel indicé n'est proposé qu'en cas d'échec au rappel libre et l'épreuve de reconnaissance n'est proposée qu'en cas d'échec au rappel indicé. Cette épreuve comporte une version courte (TB5 et EB5) pour évaluer la mémoire prospective rapidement au cours d'un bilan.

Les personnes qui viennent consulter dans les structures spécialisées et bénéficient d'une évaluation neuropsychologique se plaignent fréquemment, par exemple, de l'oubli de rendez-vous ou des difficultés à respecter la prise de leur médication. La mémoire prospective est sensible au vieillissement et à des maladies liées au vieillissement, comme la maladie d'Alzheimer, corroborant les plaintes des patients.

Chapitre 2 : Les effets de l'âge sur la mémoire prospective

Le vieillissement est un phénomène démographique majeur dans les sociétés occidentales car l'espérance de vie ne cesse de s'allonger tandis que le taux de natalité régresse. Actuellement, les personnes d'au moins 65 ans représentent 20,5% de la population française. Depuis 2011, le vieillissement continue de s'accélérer dû à l'arrivée des générations d'après-guerre issue du *baby-boom* de 1945. Cette conséquence du baby-boom fait apparaître un nouveau phénomène sociologique d'envergure, le *papy-boom* (Blanpain & Chardon, 2011). Le scénario de projection prévoit une augmentation de la population française qui passerait de 60 millions à plus de 70 millions en 2060. C'est principalement le nombre de personnes de plus de 60 ans qui progressera de manière importante. En 2060, un habitant sur trois aura plus de 60 ans, représentant au total 24 millions de personnes (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, Demaison et al., 2018). Cette projection démographique fait du vieillissement un enjeu majeur de santé publique et un domaine privilégié de recherche pour la communauté scientifique.

Le vieillissement est un phénomène dynamique qui engendre des transformations avec le temps dans un contexte individuel ou collectif. Le vieillissement est très hétérogène selon les personnes. Une grande différence interindividuelle est présente dans le vieillissement, liée aux différences génétiques, socio-culturelles, psychologiques ou économiques. Le vieillissement s'accompagne de nombreux changements physiologiques (e.g., sommeil, fonction respiratoire, fonction motrice, épiderme, organes sensoriels etc.), neurobiologiques (i.e., modifications cérébrales morphologiques et fonctionnelles, diminution de la neuroplasticité, etc.), cognitifs (i.e., modification des processus cognitifs tels que la mémoire) et psychosociaux (i.e., évolution des relations sociales et familiales, évolution affective, capacités d'adaptation, etc.). Le vieillissement est à dissocier du vieillissement pathologique où, lorsqu'une pathologie survient, ces modifications vont s'accélérer et d'autres survenir.

Ces nombreuses modifications ont poussé les chercheurs à s'intéresser à l'effet du vieillissement sur les processus cognitifs. Le vieillissement cognitif se développe lentement et de manière hétérogène selon les individus. Il se caractérise par une diminution des performances dans

de nombreux domaines de la cognition (pour revue Lemaire & Bherer, 2005) ainsi que par des modifications cérébrales (Kalpouzos, Chételat, Baron, et al., 2009). L'effet de l'âge sur le déclin cognitif peut se manifester, tant sur des processus cognitifs de bas niveau comme la vitesse de traitement, que sur des processus cognitifs de haut niveau tels que les fonctions exécutives ou la mémoire épisodique (Giffard et al., 2001; Taconnat & Lemaire, 2014). Certaines fonctions cognitives comme les effets d'amorçage (Desgranges et al., 1994) ou la mémoire sémantique restent relativement préservées dans le vieillissement, certains aspects de la mémoire sémantique augmentant même avec l'âge (Eustache et al., 1998).

La mémoire prospective n'échappe pas aux effets du vieillissement. Les études longitudinales portant sur le développement de la mémoire prospective ont montré que les capacités de mémoire prospective tendent à suivre une courbe en forme de « U » inversé (Zimmermann & Meier, 2006; voir revue de Zuber & Kliegel, 2020). Les capacités de mémoire prospective se développent très tôt, autour de l'âge de 5 ans, puis augmentent durant l'enfance et l'adolescence pour atteindre un pic au début de l'âge adulte vers 20 ans. Les capacités vont ensuite progressivement diminuer jusqu'à un vieillissement avancé. Des divergences entre les études demeurent sur l'âge d'apparition de ce déclin important. Certaines études suggèrent que ce déclin survient à partir de 30 ans (Maylor & Logie, 2010), de 40 ans (Cuttler & Graf, 2007; Gonneaud et al., 2011), de 50 ans (Mattli et al., 2014; Salthouse et al., 2004), ou vers 70 ans (Mioni et al., 2017).

La diversité des trajectoires développementales illustre l'hétérogénéité des études évaluant la mémoire prospective. Afin de comprendre les effets du vieillissement sur les tâches de mémoire prospective, ce chapitre va s'intéresser aux variations des effets de l'âge selon les différentes étapes de traitement, le contexte de réalisation dans lequel est effectuée la tâche, ou encore l'efficacité des autres fonctions cognitives notamment la mémoire épisodique et les fonctions exécutives.

2.1. Effet du vieillissement sur les différentes étapes de traitement de la mémoire prospective

Les chercheurs se sont intéressés à l'effet du vieillissement normal en fonction des étapes du fonctionnement de la mémoire prospective, de l'encodage des intentions à leur vérification/suppression. Il est intéressant d'étudier l'effet de l'âge sur chacune des étapes afin d'appréhender pleinement l'intégrité du fonctionnement de la mémoire prospective dans le vieillissement.

2.1.1. Effet du vieillissement sur l'encodage des intentions

Les effets du vieillissement peuvent intervenir dès la formation des intentions programmées en raison d'un déclin des processus d'encodage des intentions. Une moindre efficacité de l'encodage des intentions chez les individus âgés viendra impacter la récupération ultérieure de celles-ci. A l'heure actuelle, aucune étude ne s'est intéressée directement aux processus d'encodage des intentions. Néanmoins, quelques chercheurs ont étudié si la technique d'implémentation d'intentions permettait d'améliorer l'encodage et, par conséquent, le rappel des intentions programmées dans le vieillissement. Comme abordé dans la section 1.5.1.2, la technique d'implémentation d'intentions renforce la profondeur du traitement à l'encodage et améliore la programmation d'une intention (Gollwitzer, 1999). Nous avons vu précédemment que cette méthode renforce le lien entre la composante prospective et la composante rétrospective, et amène une réduction du coût cognitif dans les tâches demandeuses.

Dans l'étude de Chasteen et al. (2001), l'apport de la technique d'implémentation d'intentions a été favorable pour les performances des individus âgés sains. Les participants réalisaient deux tâches de mémoire prospective : une tâche écologique où ils devaient se souvenir d'écrire le jour de la semaine sur chaque feuille fournie par l'évaluateur et une tâche de laboratoire où ils devaient se souvenir d'appuyer sur une touche du clavier lorsqu'un fond coloré apparaissait à l'écran. Les consignes étaient planifiées oralement par le sujet en utilisant le pronom « je » afin de mettre en place la technique d'implémentation. Selon les auteurs, la tâche écologique est supposée faire intervenir davantage de processus contrôlés que la tâche de laboratoire. L'impact

de la technique sera donc plus important dans la condition écologique pour recruter des processus automatiques et ainsi renforcer le lien entre l'indice prospectif (*i.e.*, composante prospective) et son contenu (*i.e.*, composante rétrospective). En revanche, si l'indice prospectif est déjà saillant dans l'environnement, alors les processus automatiques seront suffisants pour récupérer l'intention, rendant la technique d'implémentation inutile dans cette condition (Chasteen et al., 2001, expérience 2). Les résultats de l'étude suggèrent un effet bénéfique de la technique d'implémentation d'intentions pour la tâche écologique recrutant des processus contrôlés plus importants liés à la non saillance de l'indice (*i.e.*, feuilles fournies), comparativement à la tâche de laboratoire dont la récupération est davantage automatique.

Cette technique devrait donc améliorer d'autant plus les performances des individus très âgés, chez qui les processus contrôlés sont très sensibles à l'effet de l'âge. L'expérience de Schnitzspahn & Kliegel (2009) a testé cette hypothèse en se basant sur l'implémentation d'intentions de l'étude précédente. Les participants devaient dire oralement « *Je dois me souvenir d'écrire mercredi dans le coin en haut à droite sur chaque feuille que je reçois* » pour la condition *event-based*, et dire également « *Je m'imagine dans une pièce, assis sur une chaise en train de copier un poème, et de souligner le mot que je suis en train d'écrire toutes les deux minutes* » pour la condition *time-based*. Les résultats soulignent l'absence d'effet de l'implémentation d'intentions pour les individus très âgés (âge moyen 81,5 ans) comparativement aux individus âgés (âge moyen 68,2 ans). Dans cette étude, la technique d'implémentation ne semble pas suffisante pour compenser les déficits dans les processus contrôlés pour surveiller le temps ou l'environnement lorsque le vieillissement est avancé.

La stratégie d'implémentation semble montrer son intérêt pour pallier le déficit d'encodage dans le vieillissement, et peut permettre de maintenir l'autonomie des personnes dans la vie quotidienne. Toutefois, elle semble atteindre ses limites lorsque les effets de l'âge sont élevés avec l'avancée en âge.

2.1.2. Effet du vieillissement sur le maintien des intentions

Lors de la phase de maintien, l'intention encodée quitte temporairement le champ de la conscience. Nous avons vu que l'effet de supériorité de l'intention favorise une meilleure

récupération à la conscience des intentions chez les sujets jeunes car leurs représentations sont activées plus fortement en mémoire que les autres représentations (section 1.5.2.1). Au cours du vieillissement, les sujets âgés auraient des difficultés à maintenir les intentions en mémoire et seraient plus sensibles aux interférences (Ellis, 1996). Dans l'expérience de Maylor et collaborateurs (2000), les sujets jeunes et âgés étaient invités à générer des listes d'actions à accomplir dans les prochains jours et des actions déjà accomplies dans les jours précédents. Contrairement aux sujets jeunes, les résultats des sujets âgés ont indiqué que l'effet de supériorité n'était pas retrouvé, exprimé par le faible rappel des actions à accomplir. Selon les auteurs, cet effet est dû au fait que les intentions à réaliser ne sont plus maintenues fortement en mémoire dans le vieillissement. L'étude de Freeman & Ellis (2003b) a montré quant à elle un maintien de l'effet de supériorité de l'intention chez les sujets âgés. La procédure était similaire à l'étude de Maylor et al. (2000). D'après les auteurs, les sujets âgés auraient une vie quotidienne très structurée avec la mise en place de stratégies permettant une activation plus forte des intentions en mémoire, et de surmonter leurs difficultés. Ce résultat corrobore l'étude de Cohen et collègues (2005) dans laquelle les participants jeunes et âgés réalisaient une adaptation du test de Stroop dont certains mots étaient reliés à une action à réaliser. Tout comme pour les sujets jeunes, les temps de latence des sujets âgés augmentaient lorsque la couleur du mot à dénommer était associée à une action à réaliser, suggérant le maintien de l'effet de supériorité de l'intention dans le vieillissement.

Ainsi, ces études suggèrent que l'étape de maintien d'une représentation prospective semble préservée face aux effets de l'âge. En revanche, nous pouvons supposer que l'allongement du délai va avoir un impact sur les performances des sujets âgés. Einstein et collaborateurs (2000) ont proposé à des sujets jeunes et âgés de lire des phrases apparaissant sur un écran d'ordinateur et de répondre ensuite à des questions de compréhension. La tâche prospective consistait à appuyer sur une touche spécifique lorsque qu'un certain mot apparaissait à l'écran parmi les phrases à lire. Les auteurs ont introduit une condition délai dans laquelle les participants devaient répondre aux questions avant de réaliser l'intention prospective, contrairement à ceux de la condition sans délai qui pouvaient répondre directement. Cette étude a mis évidence un effet délétère du délai sur les performances de rappel chez les sujets âgés de cette condition, comparativement à ceux de la condition sans délai. L'étude de McDaniel et al. (2003) rapporte des

résultats similaires après l'introduction d'un délai de cinq à 15 secondes à partir de la récupération de la composante prospective.

L'ensemble de ces études suggère que le déclin de la mémoire prospective n'est pas lié à des difficultés d'activation en mémoire des représentations intentionnelles mais à des difficultés à maintenir l'intention de façon consciente en mémoire de travail, une fois que la composante prospective est récupérée. En effet, en accord avec la théorie des processus attentionnels et mnésiques, l'allocation des ressources attentionnelles est engagée dans le maintien de l'intention en mémoire et dans la tâche en cours. Cependant, les ressources attentionnelles contrôlées étant limitées dans le vieillissement, le maintien de l'intention pendant un certain délai devient rapidement sensible à l'oubli.

2.1.3. Effet du vieillissement sur la récupération des intentions

2.1.3.1. Effet du vieillissement sur le rappel des composantes prospectives et rétrospectives

Les études portant sur l'effet de l'âge sur la mémoire prospective ont très peu dissocié les deux composantes, prospective et rétrospective, de la mémoire prospective. La plupart des épreuves mesurent uniquement le rappel correct de l'intention, sans pouvoir dissocier lorsqu'elle n'est pas rappelée, si ce non rappel est plutôt lié à un défaut de la composante prospective et/ou à un défaut de la composante rétrospective. En effet, un défaut de rappel peut résulter d'une difficulté à se souvenir de l'existence d'une intention, « ne pas se souvenir que quelque chose doit être fait » (*i.e.*, défaut de la composante prospective), ou bien ce défaut de rappel peut résulter d'une difficulté à récupérer le contenu de l'intention (*i.e.*, défaut de la composante rétrospective). Pour comprendre l'effet de l'âge sur le rappel programmé des intentions, il est important de décomposer le rappel selon ces deux composantes. Nous avons vu dans la section précédente que les sujets âgés peuvent avoir des difficultés à maintenir les intentions à un haut niveau d'activation. Ainsi, cette défaillance de maintien peut amener soit à des difficultés à se souvenir de l'existence d'intentions, soit à une incapacité à récupérer le contenu des intentions. Ne reposant pas sur les mêmes processus cognitifs, un défaut de l'une ou l'autre peut permettre d'établir des profils cognitifs et améliorer le diagnostic des troubles. La composante prospective et la composante rétrospective sont assez intriquées et agissent de concert lors d'une récupération,

mais quelques études ont su les mesurer de façon indépendante afin de mieux comprendre l'effet de l'âge sur le rappel (pour revue Henry et al., 2004).

Cette approche a été proposée pour la première fois par Einstein et collaborateurs (1992). Les auteurs ont proposé à des participants jeunes et âgés une adaptation de la tâche de l'article original de 1990 dans laquelle les participants devaient appuyer sur une touche spécifique lorsque certains mots cibles apparaissaient au cours d'une tâche d'apprentissage d'une liste de mots. Dans cette adaptation, les chercheurs ont fait varier le nombre de mots cibles (*i.e.*, indices prospectifs) et donc la complexité de la tâche avec, soit un mot cible (*i.e.*, tâche simple), soit quatre mots cibles (*i.e.*, tâche complexe). L'effet de l'âge sur le rappel était présent dans la condition complexe lorsque la tâche comportait quatre mots cibles mais pas dans la condition simple. Selon les auteurs, le souvenir de la composante rétrospective dépend du nombre d'indices prospectifs. Plus il y a d'indices, plus la tâche devient complexe et demandeuse en termes de charge attentionnelle attribuée à la composante rétrospective (*i.e.*, non récupération du contenu de l'intention par les participants). Néanmoins, les auteurs sont conscients que leur expérience ne permet pas de dissocier les composantes. Le défaut de rappel rétrospectif lié à l'augmentation de la complexité peut être associé à un défaut de rappel de la composante prospective car il est nécessaire d'attribuer à chaque item-cible son statut d'item prospectif (*i.e.*, que « *quelque chose doit être fait* »). De plus, en lien avec la théorie *Noticing/Discrepancy-plus-search* (McDaniel, Guynn, et al., 2004), pour chaque item-cible le système cognitif va rechercher en mémoire le contenu de cet indice via l'allocation de ressources attentionnelles, ressources partagées avec la tâche en cours d'apprentissage de mots qui est déjà complexe pour les sujets âgés.

Cohen et collaborateurs (2001) ont proposé une nouvelle méthode pour dissocier les deux composantes et ainsi investiguer les effets de l'âge. Selon les chercheurs, le calcul de la proportion d'indices prospectifs correctement détectés, indépendamment du rappel de la composante rétrospective, permettait d'estimer la qualité du rappel de la composante prospective, alors qu'une estimation du rappel de la composante rétrospective pouvait être obtenue en divisant le nombre de fois où un indice prospectif a été détecté et associé à un rappel correct du contenu de l'intention par le nombre de fois où l'indice a été détecté et associé au rappel ou au non-rappel du contenu de l'intention. Les auteurs ont donc proposé à des sujets jeunes et âgés de réaliser une

tâche d'apprentissage de 72 images accompagnées d'un mot sans lien avec l'image (*i.e.*, tâche en cours). Parallèlement à la phase d'apprentissage, les sujets devaient mémoriser 24 images supplémentaires (*i.e.*, indices prospectifs) associées à un mot-cible différent pour chaque image et une phrase en dessous de l'image constituant une intention (*i.e.*, composantes rétrospectives). Les auteurs ont fait varier la force du lien sémantique entre l'indice (e.g., photographie + mot-cible *docteur*) et l'intention (e.g., « *Je dois aller chez le docteur* ») en proposant, soit des intentions fortement reliées à l'indice prospectif (e.g., photographie d'un chirurgien), soit partiellement reliées à l'indice prospectif (e.g., photographie d'une ambulance), soit sans lien avec l'indice prospectif (e.g., photographie d'une montgolfière). Lors de la phase de test, les participants devaient traiter 144 photographies dont 72 images de la tâche en cours et 24 images associées à une intention, les autres étant des distracteurs. Les participants étaient invités à rappeler oralement le mot qui était relié à l'image pour la tâche en cours, ainsi que l'action à réaliser lorsque l'image constituait un indice prospectif pour la tâche de mémoire prospective. Les participants notaient également les images qui leur semblaient reliées à une intention (*i.e.*, composante prospective), même s'ils ne se souvenaient plus de l'intention (*i.e.*, composante rétrospective). Les résultats ont indiqué que les sujets âgés obtiennent des performances moindres, comparativement aux sujets jeunes, à la fois pour le rappel de la composante prospective et pour le rappel de la composante rétrospective, la composante prospective semble toutefois plus sensible à l'effet de l'âge. De plus, l'effet de l'âge est davantage délétère lorsque le lien sémantique est partiel ou faible entre l'indice et l'intention. Lorsque l'intention est partiellement ou faiblement reliée, elle va nécessiter des processus contrôlés pour rechercher en mémoire le contenu lié à l'indice. A l'inverse, dans le cas où l'intention est fortement reliée à l'indice, elle nécessitera principalement des processus automatiques de récupération.

L'étude de Lecouvey et collaborateurs (2017) vient compléter ces résultats. Les auteurs ont proposé une épreuve de mémoire prospective en réalité virtuelle représentant une ville urbaine modélisée. Les participants jeunes et âgés devaient aller chercher un ami à la gare dans la ville virtuelle à l'aide d'un volant et des pédales pour plus de réalisme (*i.e.*, tâche en cours). Au cours de ce trajet, les participants devaient rappeler différentes intentions : des intentions *time-based* (e.g., *appeler le restaurant pour réserver une table au bout de deux minutes*), des intentions *event-based*

reliées à l'indice (e.g., *consulter les horaires des bus à l'abribus*), et des intentions faiblement reliées à l'indice (e.g., *prendre rendez-vous chez le dentiste au parking*). Pour chaque intention, deux scores étaient obtenus, un score pour le rappel de la composante prospective et un score pour le rappel de la composante rétrospective. Un effet délétère de l'âge est retrouvé dans les trois conditions et dans les deux composantes, avec un impact négatif plus important de l'âge pour la composante rétrospective. De plus, le rappel de la composante rétrospective est plus impacté lorsque la force du lien entre l'indice prospectif et la composante rétrospective est faible, comparé à la condition où le lien est fort.

L'ensemble de ces études montrent que le vieillissement a un effet sur les deux composantes. Encore aujourd'hui, très peu de travaux dissocient ces deux composantes dans les épreuves de mémoire prospective car les auteurs considèrent qu'elles sont dépendantes l'une de l'autre. Pourtant, les plaintes d'oubli de mémoire prospective sont régulières chez les personnes âgées et résultent très souvent, soit d'un défaut de la composante rétrospective, e.g., « *J'ai quelque chose à faire mais je ne sais plus ce qui doit être fait* », ou bien d'un défaut de la composante prospective, e.g., « *Je dois poster une lettre mais j'oublie toujours même en passant devant la boîte postale* ». Différencier les deux composantes amènerait à une meilleure compréhension de l'effet du vieillissement sur le rappel des intentions programmées.

2.1.3.2. Effet du vieillissement sur le rappel des intentions *time-based* et *event-based*

Les résultats concernant le rappel des intentions *time-based* comparativement au rappel des intentions *event-based* peuvent être divergents. Le pattern général des résultats des études comparatives est en faveur d'une altération pour le rappel des intentions *time-based* (Einstein et al., 1995; Jäger & Kliegel, 2008; Kvavilashvili et al., 2009; Park et al., 1997; Rose et al., 2010) et une préservation du rappel pour les intentions *event-based*. Certaines études ont montré le résultat inverse, un rappel *time-based* préservé mais un rappel *event-based* déficitaire (d'Ydewalle et al., 1999; Einstein et al., 1992, 2000; Kidder et al., 1997).

Dans une première expérience, Einstein et collaborateurs (1995) ont comparé des participants âgés à des participants jeunes sur une tâche de mémoire prospective *time-based*. Durant leur engagement dans une tâche de mémorisation de listes de mots (tâche en cours), les

participants devaient appuyer sur la touche F8 toutes les 10 minutes, un chronomètre était à leur disposition hors de leur champ de vision. Dans la deuxième expérience, les auteurs ont cherché à comparer les sujets âgés aux sujets jeunes dans une tâche de mémoire prospective *event-based* comportant deux conditions. Les participants étaient invités à appuyer sur la touche F8 lorsqu'ils apercevaient dans la liste de mots, soit un *animal* (condition générale), soit un mot spécifique *léopard, lion, et tigre* (condition spécifique). La troisième et dernière expérience combine les deux tâches *time-based* et *event-based* durant une tâche en cours consistant à répondre à des questions de culture générale. La tâche *time-based* consiste à appuyer sur une touche toutes les 5 minutes alors que la tâche *event-based* consiste à appuyer sur une touche lorsqu'une question porte sur les présidents. En comparant le groupe d'âgés au groupe de jeunes, les résultats ont montré un effet délétère de l'âge sur la mémoire prospective *time-based* mais pas sur la mémoire prospective *event-based*. De plus, les auteurs ont mis en évidence chez les âgés un contrôle du temps moins fréquent corrélant aux performances *time-based*, comparativement aux jeunes qui avaient un contrôle du temps en forme de « J ».

L'effet de l'âge sur le rappel *time-based* serait lié à des difficultés pour estimer le temps pour réaliser les intentions au moment opportun. De plus, les tâches *time-based* impliquent davantage de processus contrôlés/auto-initiés car elles reposent moins sur des indices environnementaux (Craik, 1986). Les tâches *event-based* bénéficient d'un indice prospectif dans l'environnement pour récupérer l'intention, il est donc logique que celles-ci soient moins affectées par l'effet de l'âge que les tâches *time-based*.

Les effets négatifs de l'âge sur les tâches de mémoire prospective *time-based* seraient modulés par l'activité fonctionnelle du lobe frontal sous-tendant les fonctions attentionnelles et exécutives. En comparant avec un groupe de jeunes, l'étude de McFarland & Glisky (2009) a souligné que les sujets âgés avec un haut niveau de fonctionnement du lobe frontal, mesuré par des tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives (*i.e.*, *Modified Card Sorting Test*, empan envers, test d'arithmétique, test d'association de mots), n'étaient pas déficitaire sur la tâche *time-based*, contrairement à ceux avec un faible niveau de fonctionnement frontal. Les résultats ont mis en avant que les sujets avec un faible niveau de fonctionnement du lobe frontal ont des difficultés dans la perception du temps et dans la planification de leur plan d'action. Ces sujets font

également davantage d'erreurs et d'omissions, laissant entrevoir des difficultés de suppression des intentions. Ce résultat confirme que la récupération *time-based* est dépendante du bon fonctionnement de la surveillance attentionnelle pour le contrôle du temps, et des fonctions exécutives telles que la planification, l'inhibition ou la mise à jour. Toutefois, les auteurs n'ont pas eu recours à la neuroimagerie pour attester d'un hypofonctionnement du lobe frontal chez ces sujets âgés.

Des divergences de résultats sont présentes également au sein des tâches de mémoire prospective *event-based*. Les quelques études ne montrant pas d'effet de l'âge sur le rappel *event-based* ont utilisé des tâches en cours relativement simples, et/ou des indices focaux et/ou des indices saillants (Bastin & Meulemans, 2002; Maylor, 1998), tandis que les études montrant un effet délétère de l'âge ont utilisé des tâches en cours complexes et/ou des indices non focaux et/ou non saillants (Cohen et al., 2001; Einstein et al., 1995 expérience 3; Gonneaud et al., 2011; Kidder et al., 1997; Park et al., 1997; Rendell et al., 2007). Une étude illustrant cette dissociation dans les tâches *event-based* est celle de Rendell et al. (2007). La tâche principale consistait à nommer des visages célèbres. Parallèlement, il était demandé aux participants jeunes et âgés, soit d'encercler le numéro de diapositive si le visage de l'image présentée correspondait à une personne s'appelant John (*i.e.*, condition focale), soit d'encercler le numéro de diapositive si le visage sur l'image portait des lunettes (*i.e.*, condition *non focale*). Les résultats ont montré un effet de l'âge plus important pour la condition *non focale*, comparativement à la condition *focale*. La complexité de la tâche en cours impacte également les performances des sujets âgés. Dans une seconde expérience, les auteurs ont rallongé le temps de présentation de images (condition lente) et ont également proposé une condition avec une tâche en cours simple (*i.e.*, donner un âge approximatif, condition simple). Dans la condition lente et simple, les auteurs ont observé une disparition de l'effet de l'âge comparée à la condition standard, voire un effet bénéfique de l'âge dans la condition lente. D'après les auteurs, la tâche en cours ralentie permet davantage de simuler les situations réelles permettant aux sujets âgés de pouvoir répondre à la tâche de mémoire prospective.

En accord avec la théorie des processus multiples (Einstein et al., 2005), les tâches *event-based* impliquant des indices saillants et/ou focaux recruteront plutôt des processus automatiques car la saillance de l'indice prospectif dans l'environnement ou lorsque l'indice partage les mêmes

traitements que la tâche en cours vont favoriser la récupération automatique de l'intention. En revanche, les tâches *event-based* recruteront davantage de processus contrôlés/auto-initiés lorsqu'elles impliquent des indices non saillants ou non focaux afin de surveiller l'environnement pour rechercher des indices pertinents. L'effet du vieillissement sur la mémoire prospective sera donc plus important dans ce second cas puisque les individus âgés auront plus de difficultés à recruter des processus attentionnels et exécutifs (voir méta-analyses de Henry et al., 2004; Kliegel et al., 2008).

2.1.4. Effet du vieillissement sur la vérification/suppression des intentions

Quelques études se sont intéressées à la vérification de l'exécution de l'intention car cette étape pourrait perdre en efficacité dans le vieillissement (Einstein et al., 1998). En effet, les individus âgés auraient des difficultés à supprimer l'intention en mémoire et seraient sensibles à des effets d'interférence entraînant des erreurs de répétition ou des omissions comme dans l'étude de McFarland & Glisky (2009). Scullin et al. (2011) ont demandé à des participants jeunes et âgés d'appuyer sur une touche particulière du clavier lorsque les mots *fish et writer* ou *corn et dancer* apparaissaient au cours d'une tâche principale dans laquelle les participants devaient juger si les mots qu'ils voyaient à l'écran pouvaient être facilement produits mentalement en image. Les participants étaient informés qu'une fois la tâche terminée, les intentions ne seraient plus à réaliser. Une tâche de décision lexicale est ensuite proposée avec les mêmes mots que dans la tâche précédente. Comparativement aux jeunes, les sujets âgés montrent des temps de latence plus importants dans la tâche de décision lexicale pour les mots (*i.e.*, indices prospectifs) vus dans la tâche précédente de mémoire prospective. Ce résultat illustre un effet d'interférence et suggère que les sujets âgés n'ont pas supprimé les intentions en mémoire déjà réalisées. Cet effet est d'autant plus important chez les personnes avec de faibles capacités d'inhibition et de flexibilité, évaluées respectivement par le test de Stroop et le Trail Making Test. L'étude de Bugg et collaborateurs (2013) vient compléter les résultats de Scullin et al. (2011) en manipulant la supériorité de l'intention à l'encodage. La procédure est similaire à l'étude précédente sauf pour les participants de la condition implémentation d'intentions qui devaient dire oralement trois fois « quand je vois le mot corne ou danseur je dois appuyer sur la touche A ». Les résultats ont indiqué que les sujets âgés avaient des difficultés à désactiver les intentions en mémoire, s'illustrant par un

nombre de répétitions des intentions plus marqué. N'arrivant pas à inhiber les processus spontanés de récupération de l'intention, les individus âgés produisent plus d'erreurs de commission, en répétant des actions déjà réalisées.

2.2. Effet paradoxal de l'âge sur les performances en mémoire prospective

Les études évaluant les effets du vieillissement normal sur les capacités de mémoire prospective ont permis de mettre en évidence un phénomène inédit en neuropsychologie. Les résultats de ces études ont révélé des résultats opposés selon si les capacités des individus âgés étaient évaluées en situation de laboratoire ou en situation naturelle comparativement à des individus jeunes. Des études ont montré un effet délétère de l'âge sur les performances chez les individus âgés comparativement aux individus jeunes dans les tâches se déroulant dans un contexte de laboratoire. A l'inverse, une amélioration des performances est présente chez les individus âgés comparativement aux individus jeunes dans les tâches se déroulant dans un contexte naturel. Ce paradoxe a fait émerger le terme d'effet paradoxal de l'âge sur les capacités de mémoire prospective ou *age-prospective memory-paradox* (Rendell & Thomson, 1999). Ce paradoxe est discuté dans les sections suivantes dans les études ayant utilisé des tâches *time-based* puis dans les études ayant utilisé des tâches *event-based*.

2.2.1. Dissociation selon le contexte d'évaluation dans les tâches *time-based*

De nombreuses recherches mesurant les capacités de mémoire prospective dans le vieillissement se sont intéressées aux effets de l'âge selon le contexte d'évaluation sur les tâches de type *time-based*, comparativement aux tâches de type *event-based*. Comme vu précédemment, les tâches *time-based* sont plus exigeantes en ressources cognitives (*i.e.*, processus contrôlés très importants) car les individus doivent eux-mêmes surveiller le déroulement du temps sans indices externes. Les plaintes relatées par les individus âgés concernent le plus souvent des oublis d'intentions de type *time-based* dans leur vie quotidienne (*e.g.*, oubli de rendez-vous, oubli de plats dans le four ou sur le gaz, oubli d'une prise de médicament à une heure précise, *etc.*). Un engouement est donc apparu chez les chercheurs pour évaluer ce type de récupération et sa sensibilité au vieillissement en situation de laboratoire en comparaison aux situations naturelles. De

nombreuses études ont relaté un effet bénéfique de l'âge sur les performances de rappel *time-based* en situation naturelle (Henry et al., 2004 pour revue; Niedźwieńska & Barzykowski, 2012; Rendell & Thomson, 1999; Schnitzspahn et al., 2020; Schnitzspahn et al., 2011), en comparaison au rappel dans une situation de laboratoire. En situation naturelle, il était par exemple proposé de réaliser une séquence de touches sur un agenda électronique quatre fois par jour durant sept jours à une heure précise (Rendell & Thomson, 1999), d'envoyer deux messages par jour à une heure précise le matin et l'après-midi pendant trois jours à l'expérimentateur (Schnitzspahn et al., 2011), ou encore d'envoyer par message son code participant à une heure précise le lendemain de la session de laboratoire, et d'appeler l'expérimentateur trois jours après la session de laboratoire (Schnitzspahn et al., 2020). En situation de laboratoire, il était proposé d'arrêter un chronomètre au bout de 7 minutes après le début de la session (Rendell & Thomson, 1999), d'appuyer sur une touche spécifique du clavier à un temps précis (Schnitzspahn et al., 2011), ou encore d'informer l'expérimentateur lorsque 10 et 20 minutes s'étaient écoulées après les instructions de celui-ci (Schnitzspahn et al., 2020). L'étude de Rendell & Thomson (1999) a mis en évidence des performances supérieures chez les personnes âgées dans la tâche naturelle par rapport à la tâche de laboratoire, malgré un déclin objectif du versant rétrospectif de la mémoire épisodique. Cet effet de supériorité des sujets âgés en milieu naturel est également retrouvé dans les études de (Schnitzspahn et al., 2020; Schnitzspahn et al., 2011).

Néanmoins, ces études évaluent les capacités de mémoire prospective à la fois en milieu de laboratoire et en milieu naturel dans un même échantillon, ce qui peut constituer un biais méthodologique. Seule l'étude de Rendell & Thomson (1999) a proposé de réaliser la tâche en situation de laboratoire deux mois après la tâche en situation naturelle, réduisant ainsi les effets d'apprentissage. De plus, en situation naturelle, les participants pouvaient avoir accès à des aides externes (e.g., alarmes, post-it), réduisant le coût cognitif de l'estimation temporelle, favorisant les performances des sujets âgés, et ainsi contribuant à l'effet paradoxal de l'âge. Pour pallier cette critique, Rendell & Craik (2000) ont proposé à la fois le paradigme du *virtual week* en laboratoire et de l'*actual week* six mois après en situation naturelle. Les auteurs ont demandé aux participants ne pas utiliser d'aides externes lors de l'*actual week*. Malgré la non-utilisation d'aides, les sujets âgés ont montré de nouveau des performances supérieures aux sujets jeunes dans les tâches de l'*actual*

week par rapport aux tâches du *virtual week* où un effet délétère de l'âge a été retrouvé. L'effet paradoxal de l'âge ne semble pas être lié à l'utilisation d'aides ou de stratégies, mais pourrait provenir d'une motivation moindre des sujets jeunes en situation naturelle par rapport aux situations de laboratoire (*i.e.*, biais de désirabilité sociale), creusant ainsi un écart entre les performances des sujets jeunes et des sujets âgés, en faveur de ces derniers.

2.2.2. Dissociation selon le contexte d'évaluation dans les tâches *event-based*

Seules quelques études ont évalué l'effet de l'âge sur la récupération *event-based* en milieu naturel en raison du manque de contrôle expérimental de ce type de tâche dans la vie quotidienne. Deux études ont pu mettre en évidence un effet bénéfique de l'âge sur le rappel d'intentions *event-based* en situation naturelle (Rendell & Craik, 2000; Schnitzspahn et al., 2020). Par exemple, l'étude de Schnitzspahn et al. (2020) invitait les participants jeunes et âgés à envoyer un sms contenant le numéro du bus à l'expérimentateur lorsqu'ils voyaient un bus municipal, et d'envoyer à l'expérimentateur une carte postale, préalablement donnée à la session expérimentale, deux jours après la session en la postant à la boîte aux lettres. En situation de laboratoire, les participants devaient répéter le mot « stylo bleu » lorsque l'expérimentateur le disait à l'oral lors de la passation des tests concurrents, et prendre un jeton dans un tiroir lorsque l'expérimentateur disait « la prochaine tâche concerne la mémoire ». La différence de performance entre situation de laboratoire et situation naturelle, en faveur du contexte naturel, semble s'expliquer par l'utilisation plus importante d'aides et de stratégies de rappel rapportée par les sujets. D'autres études n'ont quant à elles pas montré d'effet de l'âge sur les performances aux tâches *event-based* en milieu naturel (Haines et al., 2020; Kvavilashvili et al., 2013; Niedźwieńska & Barzykowski, 2012). Dans l'étude de Niedźwieńska & Barzykowski (2012), les participants devaient réaliser une procédure unique et répétée sur plusieurs jours où ils devaient appeler l'expérimentateur lorsque le nom d'un politicien était mentionné durant le journal TV du soir (*i.e.*, tâche *event-based*, non focale) ou lorsqu'une carte météo de la Pologne apparaissait à l'écran au cours du bulletin météorologique (*i.e.*, tâche *event-based*, focale). Les résultats de l'expérience de Niedźwieńska & Barzykowski (2012) indiquent une performance équivalente entre les groupes pour la tâche *event-based* non focale, et des performances supérieures des sujets âgés par rapport aux jeunes pour la tâche *event-based* focale.

Dans une autre étude, les participants devaient réaliser une procédure unique non répétée dans le temps comme indiquer la date et l'heure sur un questionnaire à remplir à domicile et à renvoyer à l'évaluateur (Kvavilashvili et al., 2013). Des tâches de mémoire prospective en laboratoire étaient également réalisées comme retirer sa montre en début de session et la mettre dans sa poche ou de noter la couleur de la feuille lorsqu'un test cognitif était proposé sur une feuille de couleur. Les résultats ont indiqué un effet de l'âge sur les performances des sujets âgés dans les tâches de laboratoire, mais aucune différence de groupe pour la tâche naturelle. Selon les auteurs, cette différence pourrait s'expliquer par l'impact moindre des activités concurrentes en situation naturelle, résultant d'une meilleure planification des stratégies, contrairement aux tâches de laboratoire. De plus, il semble que les individus jeunes sont plus motivés en situation naturelle lorsqu'ils ont une incitation motivationnelle. Par exemple, certaines études ont proposé une compensation monétaire ou des crédits de formation, amenant à une suppression de l'effet bénéfique de l'âge dans les tâches *event-based* naturelles (Aberle et al., 2010). Ce résultat semble en accord avec le résultat de l'étude de Rendell & Craik (2000) citée plus haut, et met avant l'influence de la motivation dans l'effet paradoxal de l'âge.

2.3. Processus cognitifs impliqués dans le déclin lié à l'âge de la mémoire prospective

Les déficits observés dans les tâches de la mémoire prospective au cours du vieillissement ont un caractère multidéterminé. En effet, de nombreux processus cognitifs ont été identifiés comme processus sous-jacents aux déficits liés à l'âge en mémoire prospective. Cette partie va développer les deux principales hypothèses qui ont été émises : une moindre efficacité des processus mnésiques et une moindre efficacité des processus exécutifs impliqués dans le contrôle cognitif.

2.3.1. Hypothèse d'une moindre efficacité des processus mnésiques

2.3.1.1. Mémoire épisodique rétrospective

Les déficits liés à l'âge de la mémoire prospective pourraient être sous-tendus par une moindre efficacité de la mémoire épisodique rétrospective. Cette hypothèse a été appuyée par les résultats de travaux dans le vieillissement normal, ayant montré que les performances de

mémoire épisodique rétrospective à des tâches de rappel libre ou de reconnaissance, étaient prédictrices des performances en mémoire prospective *event-based* (Gonneaud et al., 2011; Huppert et al., 2000; Zeintl et al., 2007). Deux recherches ont trouvé un rôle médiateur de la mémoire épisodique rétrospective sur les effets de l'âge, sur la mémoire prospective *event-based* (Gonneaud et al., 2011), et en particulier lorsque l'intention *event-based* entretient un lien faible avec l'indice (Lecouvey et al., 2017). Aucune étude pour l'instant n'a rapporté de lien entre le déficit de la mémoire rétrospective et le déclin de la mémoire prospective *time-based*. Le défaut de récupération des intentions *event-based* est en lien avec des difficultés à récupérer la composante rétrospective (*i.e.*, informations rétrospectives de l'intention) qui semblent être associées avec des déficits en mémoire épisodique rétrospective (Huppert et al., 2000; Lecouvey et al., 2017). Cependant, d'autres études corrélationnelles n'ont pas mis en évidence un lien entre la mémoire épisodique rétrospective et les performances en mémoire prospective *event-based* (Einstein & McDaniel, 1990; Maylor et al., 2002). La méthodologie utilisée dans ces études montre que les tâches de mémoire prospective *event-based* étaient simples et uniques (*e.g.*, appuyer sur la touche quand le mot *râteau* apparaît). De plus, dans l'étude d'Einstein & McDaniel (1990), la moitié des participants pouvaient utiliser des aides externes permettant d'alléger la charge cognitive de la composante rétrospective.

2.3.1.2. Mémoire de travail

La mémoire de travail est nécessaire pour le partage des ressources attentionnelles entre la tâche en cours et la tâche de mémoire prospective lorsqu'un indice prospectif apparaît dans l'environnement ou pour rechercher des indices pertinents. Nous avons vu que des différences individuelles dans les capacités de mémoire de travail existent et permettent d'expliquer les différents patterns de performances (Kliegel et al., 2002; Marsh & Hicks, 1998). L'étude en laboratoire de Zeintl et collaborateurs (2007) a permis de mettre en évidence que l'efficacité de la mémoire de travail était prédictrice de la performance des personnes âgées à la tâche de mémoire prospective *event-based*. Ce résultat corrobore avec d'autres travaux ayant trouvé un résultat similaire (Bisiacchi et al., 2008; Kidder et al., 1997; West & Bowry, 2005).

2.3.1.3. Binding

Enfin, le processus de binding est également un processus important dans la mémoire prospective. Le binding permet d'associer au moment de l'encodage les informations relatives à la composante prospective (*i.e.*, indice, temps) aux informations de la composante rétrospective (*i.e.*, contenu de l'intention), comme le rapporte l'étude de Lecouvey et collaborateurs (2017) montrant un effet médiateur du binding sur la relation entre l'âge et les deux composantes. D'autres résultats montrent que le binding médiatise l'effet de l'âge sur les deux type de récupération *event-based* et *time-based* (Gonneaud et al., 2011). Plus spécifiquement, bien que surprenant, un effet médiateur du binding est retrouvé pour les tâches *event-based* où l'indice est fortement relié au contenu de l'intention mais pas pour la condition où l'indice entretient un lien faible avec la composante rétrospective. Les capacités de binding permettent d'augmenter la probabilité de récupération de l'intention en faisant du lien entre l'indice et l'action planifiée. Chez les sujets âgés, il semblerait que l'effet du binding est possible seulement dans le cas où le lien est préexistant.

2.3.2. Hypothèse d'une moindre efficacité des processus exécutifs

Le déclin lié à l'âge de la mémoire prospective pourrait être expliqué, en partie, par un déclin des fonctions exécutives telles que la planification, l'inhibition, la flexibilité ou encore la mise à jour. Ces fonctions jouent un rôle important dans la planification des intentions, le maintien des intentions durant les activités concurrentes, et dans le recrutement des processus attentionnels pour surveiller l'environnement, détecter les indices prospectifs et récupérer les intentions.

2.3.2.1. Planification

Le processus de planification intervient à la formation de l'intention au moment de son encodage en mémoire (Kliegel et al., 2000). Très peu de travaux ont étudié l'impact direct d'un déficit de planification sur la mémoire prospective dans le vieillissement. L'étude de Kliegel, Martin, et al. (2007) a montré que l'introduction d'aides à la planification (*e.g.*, création d'un plan d'action) améliorerait les performances des personnes âgées. Une autre étude a également suggéré que la

mauvaise qualité de la planification du plan d'action était prédictive d'un rappel déficitaire des intentions *time-based* et *event-based* chez les individus âgés (Hering et al., 2014). Une étude récente a mis en évidence que la planification médiatise la relation entre l'âge et les performances à la tâche *event-based*. Ce résultat apparaît lorsque l'indice entretient peu de lien avec l'intention à récupérer (e.g., se souvenir d'acheter des lunettes à la fontaine) car cette condition nécessite de planifier les indices potentiels en faisant du lien entre les deux composantes.

2.3.2.2. *Inhibition*

Le processus d'inhibition permet d'empêcher une réponse dominante de se déclencher après l'apparition d'un indice familier (Munakata et al., 2011). Les tâches de mémoire prospective nécessitent, lorsque l'indice prospectif a été détecté, d'inhiber les activités concurrentes (*i.e.*, interrompre) pour réaliser l'action associée à l'indice. Par exemple, je dois me souvenir de poster une lettre lors de mon trajet en voiture. La boîte aux lettres sur mon trajet attire mon attention, et me rappelle que je dois poster une lettre. J'interromps donc mon activité de conduite (*i.e.*, mise en place de l'inhibition) pour pouvoir poster ma lettre ». Les capacités d'inhibition semblent affectées par le vieillissement (pour revue Hasher et al., 1999), nous amenant à supposer qu'une moindre efficacité des processus d'inhibition engendrera des déficits de la mémoire prospective chez les individus âgés. Plusieurs études comparatives jeunes versus âgés ont pu confirmer que des capacités moindres en inhibition sont prédictives du déclin des capacités de mémoire prospective *event-based* et *time-based* (Gonneaud et al., 2011; Kliegel & Jäger, 2006b; Martin et al., 2003; Schnitzspahn et al., 2013; West & Craik, 2001). Des résultats confirment également que l'inhibition explique une part importante de la variance de l'effet de l'âge sur les capacités de mémoire prospective *time-based* (Gonneaud et al., 2011) et *event-based* en lien avec la flexibilité (Schnitzspahn et al., 2013).

2.3.2.3. *Flexibilité mentale*

La flexibilité mentale renvoie à la capacité d'alterner entre différentes informations ou activités cognitives pour atteindre différents buts (Miyake et al., 2000). Les tâches de mémoire prospective requièrent l'engagement des processus de flexibilité afin d'alterner entre les

informations dédiées à la tâche en cours et les informations dédiées au rappel programmé des intentions. Les déficits de rappel des intentions observés dans le vieillissement pourraient provenir d'une diminution des capacités de flexibilité liée à l'âge, réduisant l'habileté d'alterner entre les activités concurrentes et les intentions prospectives. Actuellement peu d'études ont étudié le rôle de la flexibilité dans le déclin de la mémoire prospective lié à l'âge. Quelques études rapportent le rôle médiateur de la flexibilité entre l'âge et les capacités de mémoire prospective *event-based* (i.e., indice non focal) (Schnitzspahn et al., 2013) et *time-based* (Kliegel et al., 2003). Les intentions *event-based* non focales recrutent des processus de flexibilité pour monitorer les indices pertinents dans l'environnement tout en réalisant la tâche en cours. À l'inverse, les tâches *time-based* recrutent davantage de processus contrôlés attentionnels pour alterner entre l'estimation du temps, l'exécution de l'intention au moment opportun, et la tâche en cours. Les tâches *event-based* avec indice saillant et/ou focal ne recrutent pas de processus de flexibilité lors de la récupération car elles sont relativement automatiques mais font appel à de l'inhibition (Gonneaud et al., 2011; Lecouvey et al., 2017).

2.3.2.4. Mise à jour

La mise à jour est impliquée dans le remplacement des informations non pertinentes en mémoire de travail par de nouvelles informations (Miyake et al., 2000). Dans le cadre de la mémoire prospective, le processus de mise à jour intervient au moment de l'encodage pour encoder en mémoire de travail les informations relatives à la nouvelle intention. Ce processus intervient durant le maintien de l'intention pour rafraîchir les informations en mémoire. Dans les tâches *time-based*, la mise à jour permet également de calibrer l'horloge biologique avec l'horloge physique pour monitorer le passage du temps (Zuber & Kliegel, 2020). Bien qu'un effet prédictif de la mise à jour ait été retrouvé sur les performances en mémoire prospective d'enfants et d'adolescents (Voigt et al., 2014), les études dans le vieillissement ayant évalué ce processus n'ont pas retrouvé d'effet (Gonneaud et al., 2011; Schnitzspahn et al., 2013). Les paradigmes proposés évaluant la mise à jour (i.e., tâche de mémorisation de lettres) ne recrutent peut-être pas les mêmes processus de mise à jour que ceux impliqués dans les tâches de mémoire prospective, ne permettant pas de détecter un lien.

2.3.3. Rôle conjoint des processus mnésiques et exécutifs dans le déclin de la mémoire prospective

Très récemment, Zuber & Kliegel (2020), ont proposé un nouveau modèle intégratif portant sur la récupération et l'exécution de la mémoire prospective (voir Figure 5). La mémoire prospective se construit autour de ces différentes fonctions exécutives.

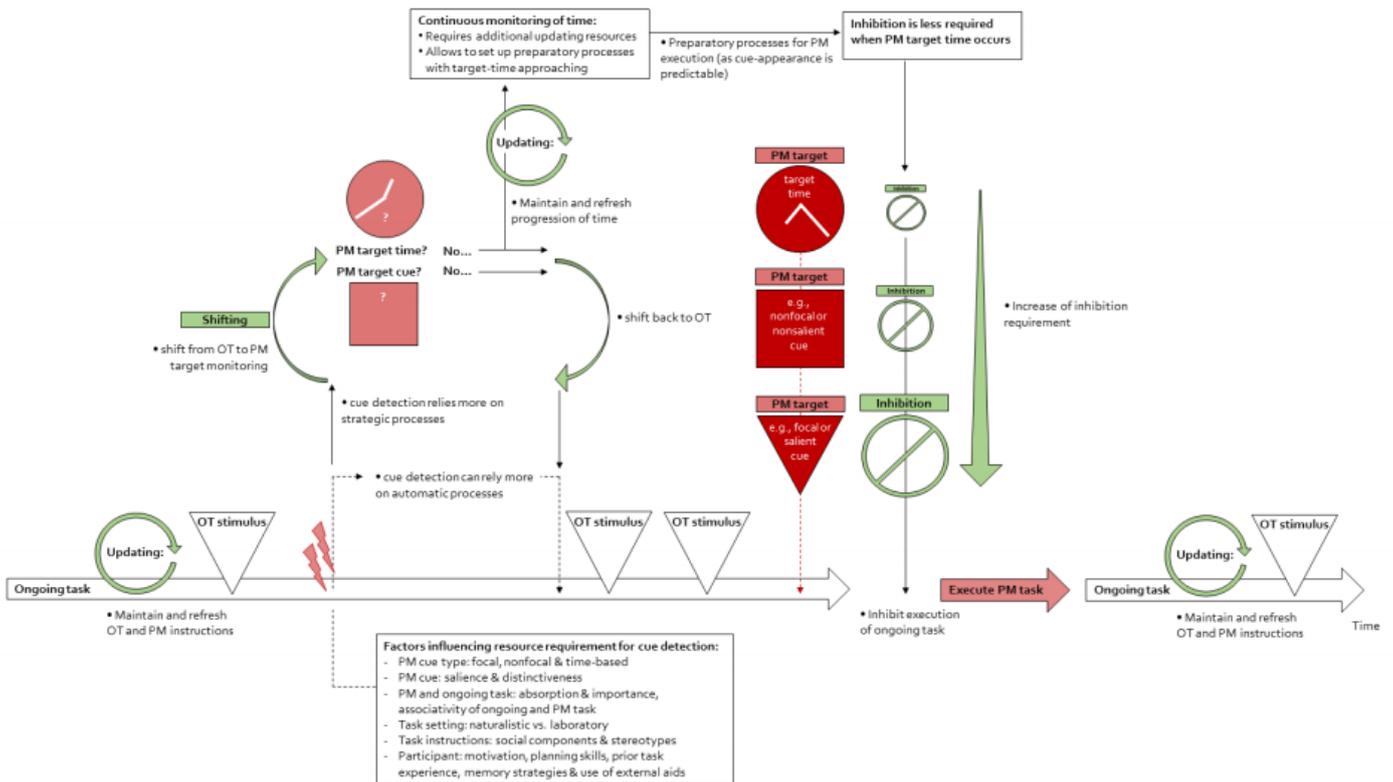


Figure 5: Modèle intégratif prenant en compte l'influence des ressources exécutives et des caractéristiques des tâches de mémoire prospective dans la récupération et l'exécution des intentions (tiré de Zuber & Kliegel, 2020)

D'après le modèle, le processus de mise à jour est nécessaire pour encoder les informations relatives à la nouvelle intention en mémoire, tout en maintenant les informations de la tâche en cours. Durant cette phase, le processus de binding est également important afin de lier la composante prospective à la composante rétrospective. Ensuite, la recherche des indices pertinents dans l'environnement ou l'estimation du temps durant la phase de maintien requièrent des processus de flexibilité pour alterner entre les informations de l'intention et les informations de la tâche en cours. Cette phase permet également de maintenir et mettre à jour les informations rétrospectives de l'intention stockées en mémoire. Une fois l'indice détecté (i.e., indice lié au temps,

indice lié à l'évènement), le contenu de l'intention est maintenu en mémoire de travail, les processus d'inhibition se mettent en place pour interrompre la tâche en cours et réaliser l'intention prospective. Au cours du vieillissement, les effets de l'âge sur les étapes du rappel programmé des intentions, dépendent d'une diminution des capacités de différentes ressources exécutives (*i.e.*, mise à jour, flexibilité, inhibition), d'autant plus pour les intentions *time-based* qui sont très demandeuses en ressources attentionnelles et exécutives.

Les études évaluant les effets de l'âge sur la mémoire prospective apportent un éclairage et montrent que toutes les étapes de traitement sont altérées, en association avec le déclin des fonctions mnésiques et exécutives. L'ensemble de ces résultats illustre le caractère multidéterminé du déclin de la mémoire prospective au cours du vieillissement. Il serait intéressant d'avoir une méthodologie intégrative et longitudinale évaluant l'ensemble de ces paramètres pour étudier le plus précisément l'effet de l'âge sur la mémoire prospective même si cela reste difficilement réalisable. Un autre moyen est de s'intéresser aux substrats neuronaux de la mémoire prospective et à leur évolution au cours du vieillissement.

Chapitre 3 : Les substrats neuronaux de la mémoire prospective au cours du vieillissement

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les différentes méthodologies employées et le caractère multidéterminé du déclin de la mémoire prospective, rendent complexe la compréhension des fonctions cognitives qui la sous-tendent. Depuis une vingtaine d'années, les études en neuroimagerie permettent de mettre en évidence les régions cérébrales de la mémoire prospective et des fonctions cognitives qui la sous-tendent. Dans un premier temps, ce chapitre va se baser majoritairement sur les études réalisées en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), pour identifier les activations des régions cérébrales lors des tâches de mémoire prospective *event-based* et *time-based* chez le sujet jeune. Dans un second temps, les rares études ayant évalué la mémoire prospective à l'aide de l'IRMf chez des participants âgés seront présentées pour identifier les altérations des substrats neuronaux en lien avec le déclin de la mémoire prospective. Enfin, ce chapitre abordera l'intérêt d'étudier l'intégrité structurelle de la substance grise et de la substance blanche dans le vieillissement en lien avec la mémoire prospective.

3.1. Substrats cérébraux de la mémoire prospective chez le sujet jeune

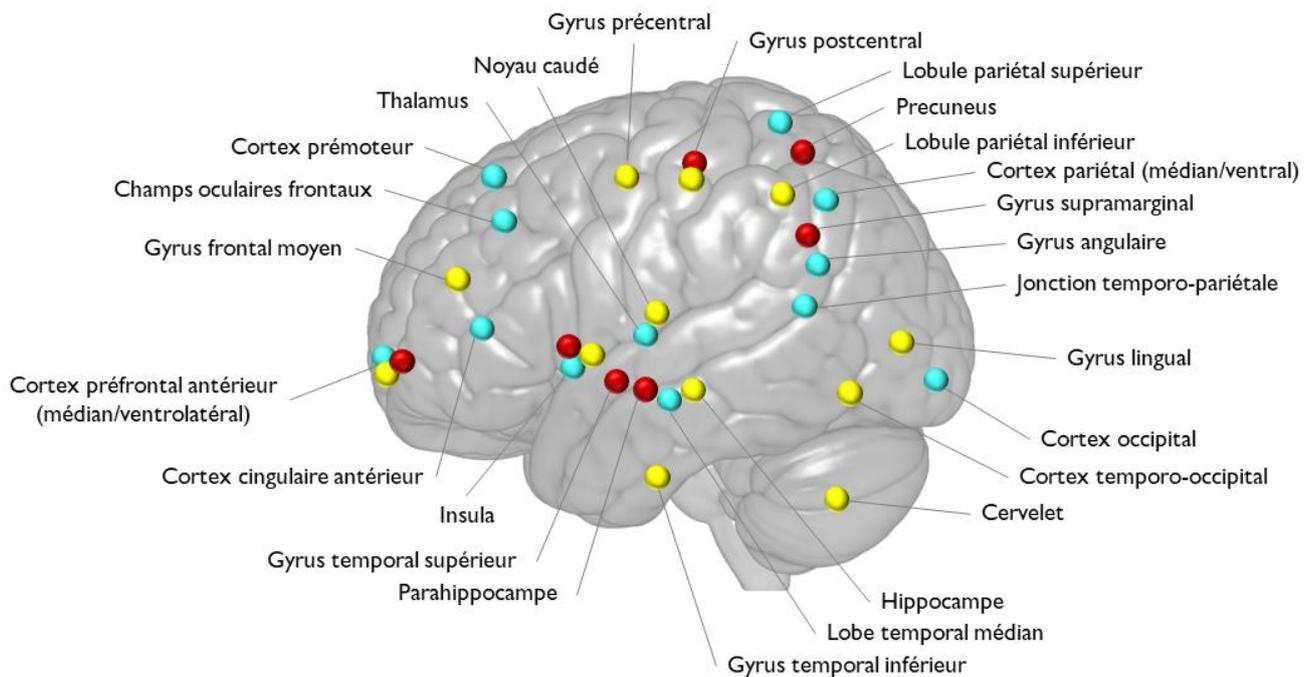
L'IRMf d'activation offre une bonne résolution temporelle et une très bonne résolution spatiale afin d'identifier les régions qui s'activent lors d'une tâche de mémoire prospective. Cette technique à l'avantage de pouvoir isoler les différentes conditions (*i.e.*, condition mémoire prospective) d'une tâche, et d'analyser spécifiquement les régions qui s'activent lors d'une condition spécifique. La majorité des études en IRMf ont cherché à identifier les réseaux cérébraux de la mémoire prospective *event-based* durant la phase de maintien d'une intention, même si certaines études ont pu identifier les réseaux cérébraux impliqués dans l'encodage et la récupération d'une intention. Peu d'études ont mis en évidence les régions impliquées dans la mémoire prospective *time-based* car l'absence d'indices prospectifs et l'estimation du temps tout au long de la tâche augmente la complexité de différencier les activations liées aux intentions, des activations liées à la tâche en cours. Pour une meilleure visibilité et compréhension, la présentation des activations va se diviser selon les récupérations *event-based* avec indice focal, *event-based* avec indice non-focal,

et *time-based*. De plus, comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, les tâches *event-based* non-focal et *time-based* recruteront davantage des processus contrôlés tandis que les tâches *event-based* focal recruteront davantage des processus automatiques. En conséquence, nous supposons que les régions cérébrales recrutées ne seront pas les mêmes selon les tâches de mémoire prospective.

3.1.1. Substrats cérébraux de la mémoire prospective *event-based*

3.1.1.1. Activations cérébrales dans les tâches *event-based* focales

Seulement huit études se sont intéressées aux substrats cérébraux de la mémoire prospective *event-based* avec indice focal. Les études révèlent une consistance dans les résultats et montrent que les activations au moment de l'encodage se situent dans les régions frontales incluant le cortex préfrontal antérieur (BA 10) et le gyrus frontal supérieur (BA 9), les régions temporales incluant le gyrus temporal supérieur (BA 22), le parahippocampe, et l'insula (BA 13), et les régions pariétales composées du précuneus (BA 7), du gyrus postcentral (BA 2), et du gyrus supramarginal (BA 40). Durant la phase de maintien des intentions, les régions activées sont les régions frontales incluant le cortex préfrontal antérieur médian (BA 10), les champs oculaires frontaux/ *frontal eyes field* (BA 8), et le cortex prémoteur (BA 6). Des activations sont retrouvées dans l'insula (BA 13), le lobe temporal médian incluant l'hippocampe (BA 20), et le cortex cingulaire antérieur (BA 32), et dans des régions sous-corticales comme le thalamus. Les régions pariétales sont constamment retrouvées comme le cortex pariétal supérieur (BA 5/7) et médian (BA 7/40), et le gyrus angulaire (BA 39). Concernant la phase de récupération des intentions, le cortex préfrontal antérieur médian et ventrolatéral (BA 10) a été constamment retrouvé. L'insula (BA 13), le cortex temporal inférieur (BA 20) et l'hippocampe sont également activés. Le gyrus pré-postcentral sont retrouvés dans plusieurs études. Des activations plus postérieures sont également repérées dans le gyrus lingual (BA 19) et le cervelet. Les résultats sont présentés dans la Figure 6.



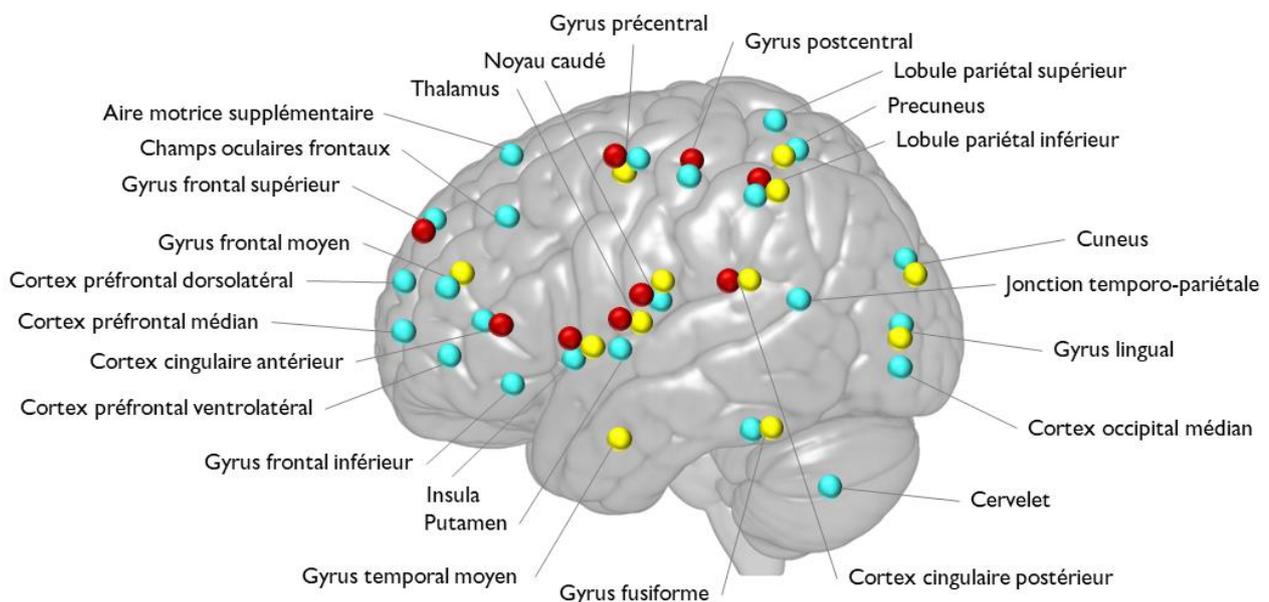
Note. Les points rouges représentent les régions activées durant l'encodage des intentions, les points bleus représentent les régions activées durant le maintien des intentions, et les points jaunes représentent les régions activées durant la récupération des intentions. Références pour chacune des régions retrouvées : Parahippocampe (Poppenk et al., 2010; Scalici et al., 2021), Gyrus temporal supérieur (Poppenk et al., 2010), Insula (McDaniel et al., 2013; Poppenk et al., 2010; Rea et al., 2011), Cortex cingulaire antérieur (McDaniel et al., 2013), Cortex préfrontal antérieur (Gilbert et al., 2012; Kalpouzos, Eriksson, et al., 2010; Poppenk et al., 2010; Scalici et al., 2021), Gyrus frontal moyen (Rea et al., 2011), Champs oculaires frontaux (Kalpouzos, Eriksson, et al., 2010; McDaniel et al., 2013), Cortex prémoteur (Gilbert et al., 2012), Thalamus (McDaniel et al., 2013; Rea et al., 2011), Noyau caudé (Gilbert et al., 2012), Gyrus précentral (Gilbert et al., 2012; Poppenk et al., 2010; Rea et al., 2011), Gyrus postcentral (Eschen et al., 2007; Gilbert et al., 2012; Rea et al., 2011), Lobule pariétal supérieur (Kalpouzos, Eriksson, et al., 2010), Precuneus (Eschen et al., 2007), Lobule pariétal inférieur (Rea et al., 2011), Cortex pariétal (médian/ventral) (McDaniel et al., 2013; Rea et al., 2011), Gyrus supramarginal (Eschen et al., 2007; Rea et al., 2011), Gyrus angulaire (Kalpouzos, Eriksson, et al., 2010; Poppenk et al., 2010), Jonction temporo-pariétale (Kalpouzos, Eriksson, et al., 2010), Gyrus lingual (Rea et al., 2011), Cortex occipital (Kalpouzos, Eriksson, et al., 2010; Poppenk et al., 2010), Cortex temporo-occipital (Gilbert et al., 2012), Cervelet (Rea et al., 2011), Hippocampe (Rea et al., 2011), Lobe temporal médian (Kalpouzos et al., 2010), Gyrus temporal inférieur (Scalici et al., 2021).

Figure 6: Régions cérébrales activées durant les tâches event-based focales selon les différentes phases de la mémoire prospective

3.1.1.2. Activations cérébrales dans les tâches event-based non-focales

La récupération event-based avec indice non-focal a été plus largement étudiée et concerne 20 études dont trois études en tomographie par émission de positrons (TEP). Les tâches event-based non-focal activent de nombreuses régions en comparaison aux tâches focales. Durant

l'encodage, les activations sont localisées dans le gyrus frontal supérieur (BA 9) et l'insula (BA 13), dans les structures sous-corticales comme le thalamus et le noyau caudé, et s'étendent jusqu'aux régions pariétales comprenant le gyrus pré-postcentral (BA 9, 2) et le lobule pariétal inférieur (BA 40). La phase de maintien sollicite grandement les régions antérieures (cortex préfrontal dorsolatéral (BA 9), médian (BA 10), ventrolatéral (BA 44, 45), et inférieur (BA 10), le gyrus frontal médian (BA 6) et inférieur (BA 47), champs oculaires frontaux (BA 8), et l'aire motrice supplémentaire (BA 6)) et les activations s'étendent jusqu'aux régions pariétales telles que le précuneus (BA 7), les parties supérieures (BA 5, 7) et ventrales (BA 40) du cortex pariétal. De façon plus étendue en comparaison aux tâches focales, des activations postérieures sont retrouvées de nouveau dans le gyrus lingual (BA 19), le cuneus (BA 17), le cortex occipital médian (BA 18), et le cervelet. La récupération recrute quant à elle le gyrus préfrontal médian (BA 6) et frontal supérieur (BA 9), l'insula (BA 13), le thalamus, le noyau caudé, le cortex cingulaire (BA 23, 32), et le gyrus temporal moyen (BA 21). Les activations dans le cortex pariétal sont situées dans le lobule pariétal inférieur (BA 40) et le précuneus (BA 7). Des activations sont également retrouvées dans le gyrus fusiforme (BA 37) et le cuneus (BA 17). Les résultats sont présentés dans la Figure 7.



Note. Les points rouges représentent les régions activées durant l'encodage des intentions, les points bleus représentent les régions activées durant le maintien des intentions, et les points jaunes représentent les régions activées durant la récupération des intentions. Références pour chacune des régions retrouvées : Gyrus fusiforme (Barban et al., 2014; Gonneaud et al., 2014), Gyrus temporal moyen (Barban et al., 2014; Beck et al., 2014), Putamen (Beck et al., 2014; Hashimoto et al., 2011; Simons et al., 2006), Insula (Barban et al.,

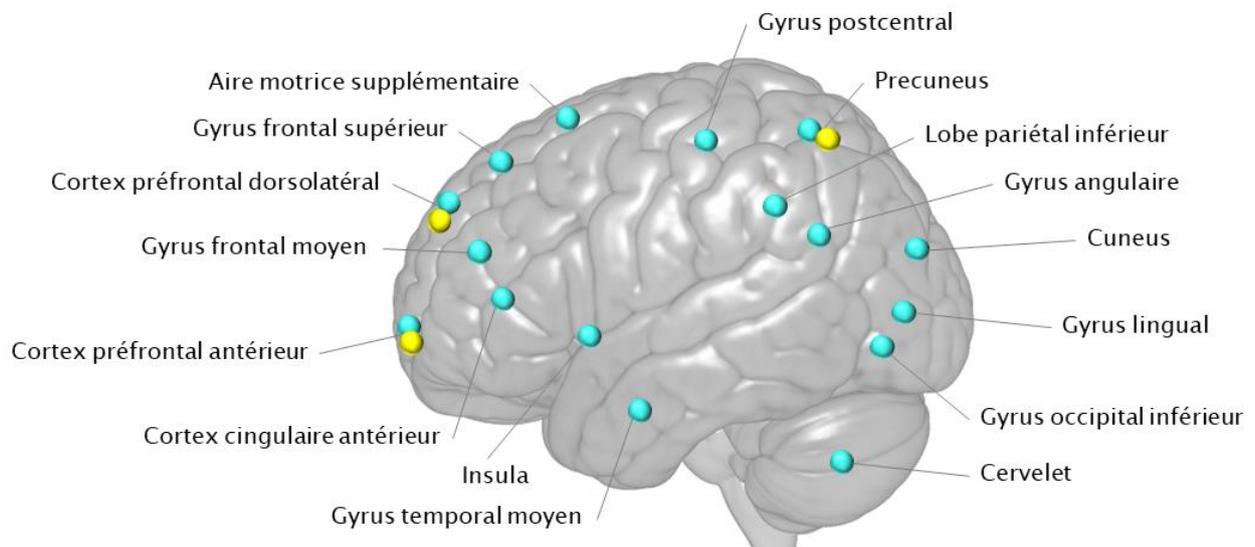
2014; Beck et al., 2014; Hashimoto et al., 2011; Simons et al., 2006), Gyrus frontal inférieur (Gonneaud et al., 2014; Hashimoto et al., 2011), Cortex préfrontal ventrolatéral (Burgess et al., 2001, 2003; Okuda et al., 1998), Cortex cingulaire antérieur (Barban et al., 2014; Beck et al., 2014), Cortex préfrontal médian (Benoit et al., 2012; Burgess et al., 2003; den Ouden et al., 2005; Gilbert, 2011; Gilbert et al., 2009; Okuda et al., 1998), Cortex préfrontal dorsolatéral (Beck et al., 2014; Hashimoto et al., 2011; McDaniel et al., 2013), Gyrus frontal moyen (Barban et al., 2020; Benoit et al., 2012; Chen et al., 2019; Gonneaud et al., 2014; Hashimoto et al., 2011; Scalici et al., 2021; Simons et al., 2006), Gyrus frontal supérieur (Barban et al., 2014; Beck et al., 2014; Simons et al., 2006), Champs oculaires frontaux (McDaniel et al., 2013), Aire motrice supplémentaire (Barban et al., 2020; Gao et al., 2014; Gilbert et al., 2009; Hashimoto et al., 2011; McDaniel et al., 2013), Thalamus (Barban et al., 2014; Beck et al., 2014; Gao et al., 2014; Gilbert, 2011), Noyau caudé (Barban et al., 2014; Hashimoto et al., 2011), Gyrus précentral (Barban et al., 2020; Benoit et al., 2012; Chen et al., 2019; den Ouden et al., 2005; Gao et al., 2014; Hashimoto et al., 2011; McDaniel et al., 2013; Scalici et al., 2021; Simons et al., 2006), Gyrus postcentral (Beck et al., 2014; Gilbert et al., 2009; Gonneaud et al., 2014), Lobule pariétal supérieur (Barban et al., 2020; Gilbert et al., 2009; Gonneaud et al., 2014; McDaniel et al., 2013; Scalici et al., 2021), Precuneus (Barban et al., 2014; Beck et al., 2014; Benoit et al., 2012; den Ouden et al., 2005; Gao et al., 2014; Gilbert et al., 2009), Lobule pariétal inférieur (Barban et al., 2014; Gonneaud et al., 2014; Hashimoto et al., 2011; Simons et al., 2006), Cuneus (Gonneaud et al., 2014; Simons et al., 2006), Jonction temporo-pariétale (Hashimoto et al., 2011), Gyrus lingual (Gonneaud et al., 2014; Simons et al., 2006), Cortex occipital médian (Chen et al., 2019; Gilbert, 2011; Gonneaud et al., 2014; Scalici et al., 2021), Cervelet (Barban et al., 2020), Cortex cingulaire postérieur.

Figure 7: Régions cérébrales activées durant les tâches event-based non-focales selon les différentes phases de la mémoire prospective

3.1.2. Substrats cérébraux de la mémoire prospective *time-based*

A ce jour, les substrats cérébraux de la mémoire prospective *time-based* restent peu explorés. Une étude en TEP a étudié les activations cérébrales durant une tâche *time-based* dans laquelle les participants devaient serrer le poing 1 ou 2 fois pour chaque intervalle de 30 secondes (Okuda et al., 2007). Trois études en IRMf ont exploré également les activations cérébrales, soit durant une tâche où les sujets devaient appuyer toutes les 30 secondes (Gonneaud et al., 2014), soit toutes les 3 ou 4 minutes (Oksanen et al., 2014), soit devaient classer des chiffres en alternant selon la caractéristique (pair versus impair) ou la magnitude (supérieur versus inférieur à 5) du chiffre toutes les 15, 20 ou 25 secondes (Momennejad & Haynes, 2012). Ces études indiquent une implication majeure du cortex préfrontal et ses différentes régions qui le composent tant durant le maintien que durant la récupération. Les régions temporales telles que le gyrus cingulaire antérieur (BA 32), l'insula (BA 13), et le gyrus temporal moyen (BA 21) s'activent durant le maintien des intentions *time-based*. D'autres activations sont présentes dans le précuneus (BA 7) durant le

maintien et la récupération, le gyrus lingual (BA 19) ou encore le cervelet. L'ensemble des régions activées est illustré dans la Figure 8.



Note. Les points rouges représentent les régions activées durant l'encodage des intentions, les points bleus représentent les régions activées durant le maintien des intentions, et les points jaunes représentent les régions activées durant la récupération des intentions. Références pour chacune des régions retrouvées : Gyrus temporal moyen (Okuda et al., 2007), Insula (Gonneaud et al., 2014), Cortex cingulaire antérieur (Okuda et al., 2007), Cortex préfrontal antérieur (Momennejad & Haynes, 2012; Oksanen et al., 2014), Gyrus frontal moyen (Gonneaud et al., 2014; Okuda et al., 2007), Cortex préfrontal dorsolatéral (Momennejad & Haynes, 2012; Oksanen et al., 2014), Gyrus frontal supérieur (Gonneaud et al., 2014; Momennejad & Haynes, 2012; Oksanen et al., 2014; Okuda et al., 2007), Aire motrice supplémentaire (Momennejad & Haynes, 2012; Oksanen et al., 2014), Gyrus postcentral (Gonneaud et al., 2014), Précuneus (Gonneaud et al., 2014; Momennejad & Haynes, 2012; Oksanen et al., 2014), Lobe pariétal inférieur (Gonneaud et al., 2014), Gyrus angulaire (Okuda et al., 2007), Cuneus (Gonneaud et al., 2014), Gyrus lingual (Gonneaud et al., 2014), Gyrus occipital inférieur (Gonneaud et al., 2014), Cervelet (Gonneaud et al., 2014; Okuda et al., 2007).

Figure 8: Régions cérébrales activées durant les tâches time-based selon les différentes phases de la mémoire prospective

3.1.3. Rôle spécifique des régions cérébrales activées dans la mémoire prospective

Dans l'ensemble, les études ayant exploré les substrats cérébraux de la mémoire prospective suggèrent le recrutement massif des régions frontales, notamment du cortex préfrontal (BA 10), impliqué dans la double-tâche et le partage des ressources attentionnelles (Burgess et al., 2007 pour revue). Les régions temporales moyennes sont recrutées à la fois dans les tâches event-based et time-based et interviendraient dans l'encodage et la récupération mnésique

des intentions. Le précuneus est aussi à chaque fois retrouvé dans les tâches *event-based* et *time-based*, et semble être impliqué dans le partage attentionnel mais son rôle exact reste encore aujourd'hui mal connu. De plus, il est constamment retrouvé coactivé avec le cortex préfrontal (Gilbert et al., 2010). L'insula et le cortex cingulaire antérieur sont également activés dans toutes les tâches et auraient un rôle dans la détection des stimuli (Cona et al., 2015 pour méta-analyse).

3.1.3.1. Rôle du cortex préfrontal antérieur

Le cortex préfrontal semble jouer un rôle majeur dans les capacités de mémoire prospective (Burgess, Dumontheil, Gilbert, et al., 2007 pour revue) à la fois pour la récupération *event-based* et *time-based* (voir Figure 9). En effet, il est impliqué dans de nombreuses spécialisations nécessaires à la mémoire prospective comme la mentalisation, la perception, l'attention, la double-tâche, la mémoire de travail ou la mémoire épisodique (Gilbert et al., 2006 pour méta-analyse). Les parties latérales et médianes du cortex préfrontal auraient des fonctions différentes. La partie latérale jouerait davantage un rôle dans les capacités de mémoire de travail et la récupération du contenu épisodique tandis que la partie médiane serait spécialisée dans la perception et la mentalisation.

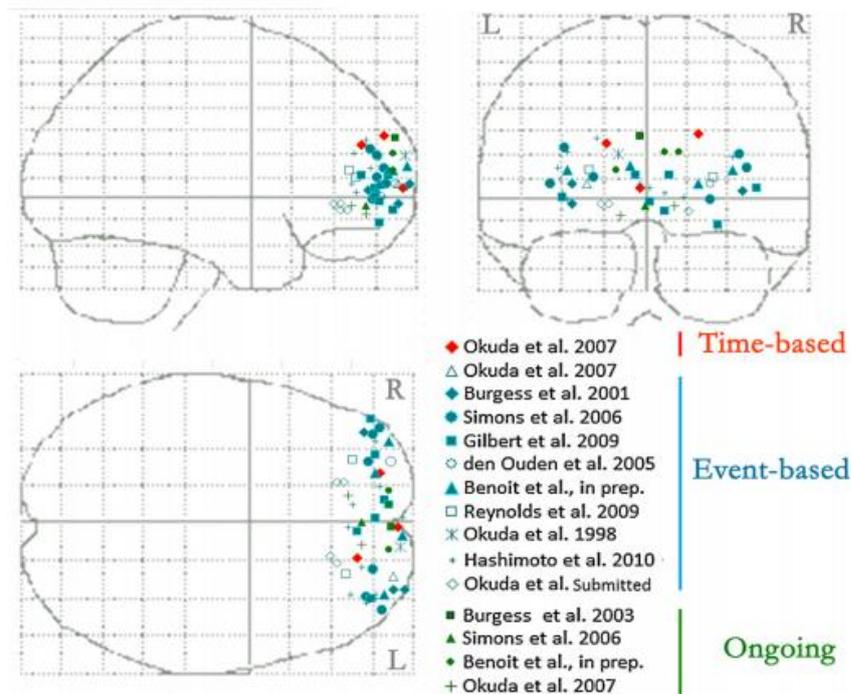


Figure 9: Activations cérébrales retrouvées dans le cortex préfrontal antérieur au cours des tâches de mémoire prospective (time-based et event-based) et de la tâche en cours (ongoing) (tiré de Burgess et al., 2011)

Dans la mémoire prospective, cette dissociation a été interprétée dans le cadre de la *gateway hypothesis* (hypothèse de la passerelle, Burgess, Dumontheil, & Gilbert, 2007). Cette hypothèse suggère que les représentations internes ou externes (e.g., imaginer une scène ou regarder une image) seraient traitées par une passerelle de contrôle attentionnel (*supervisory attentional gateway*) pour déterminer la source de ces représentations mentales. Le cortex préfrontal jouerait ce rôle de passerelle entre les représentations mentales internes (*stimulus-independent*) et les représentations mentales externes (*stimulus-oriented*). La partie latérale permettrait d'orienter l'attention vers les représentations internes comme le contenu mnésique de l'intention ou l'estimation du temps alors que la partie médiane serait tournée vers les représentations externes comme les indices prospectifs dans l'environnement. La partie médiane serait également impliquée dans la formation et la mentalisation des représentations et la métacognition (i.e., perception de ses propres représentations), en lien avec la jonction temporo-pariétale (Samson et al., 2004). Burgess et collaborateurs (2001) ont mis en évidence dans une étude en TEP que l'activité du cortex préfrontal latéral est associée à une augmentation de l'activité du cortex pariétal inférieur et du précuneus lors du maintien des intentions (i.e., représentations

internes), tandis que la partie médiane s'active quant à elle, lorsque l'indice est détecté et l'action réalisée (Gilbert et al., 2012). Très récemment, deux études suggèrent que les tâches non focales, nécessitant des processus contrôlés, seraient sous-tendues par la partie latérale du cortex préfrontal et le réseau fronto-pariétal attentionnel, et que les tâches focales, sollicitant surtout des processus automatiques, seraient sous-tendues par la partie médiane du cortex préfrontal (Barban et al., 2020; Scalici et al., 2021).

Le cortex préfrontal antérieur jouerait un rôle de chef d'orchestre dans le partage des ressources attentionnelles entre la tâche en cours et la tâche de mémoire prospective pour encoder, maintenir et récupérer les intentions.

3.1.3.2. *Autres structures cérébrales impliquées*

Les études suggèrent la constante implication du cortex cingulaire. La partie antérieure est interconnectée avec les régions préfrontales, l'aire motrice supplémentaire et le cortex pariétal supérieur (*i.e.*, précuneus) pour former le réseau du contrôle exécutif ou *executive control network* (Gilbert et al., 2010; Liston et al., 2006). Le cortex cingulaire antérieur permet de détecter et gérer des conflits entre deux processus compétiteurs à l'aide du cortex préfrontal antérieur, permettant de maintenir le but pour réaliser la tâche (Cohen et al., 2000; Kondo et al., 2004). La partie antérieure du cortex cingulaire est retrouvée dans les trois types de tâches durant la phase de maintien et de récupération (Barban et al., 2014; Beck et al., 2014; McDaniel et al., 2013; Okuda et al., 2007). Elle est nécessaire, avec le cortex pariétal, pour alterner entre les consignes de la tâche en cours et les consignes de la tâche de mémoire prospective durant la surveillance attentionnelle de l'environnement à la recherche d'indices prospectifs (*i.e.*, attention soutenue et réflexive, *bottom-up*). Une fois l'indice récupéré, le cortex préfrontal dorsolatéral prend le relais et exerce un contrôle *top-down* pour inhiber la tâche en cours, et exécuter l'intention. La partie postérieure du cortex cingulaire a été retrouvée uniquement dans les tâches *event-based* non focales durant l'encodage et la récupération (Beck et al., 2014; Gilbert et al., 2009). Cette partie serait impliquée dans la gestion des informations externes et internes. Ainsi, à l'encodage, le cortex cingulaire postérieur permettrait d'encoder les informations rétrospectives et, à la récupération, de récupérer

le contenu en mémoire à l'aide des indices externes de l'environnement (Cona et al., 2015). De nouveau, cette région est fortement connectée avec les régions pariétales pour surveiller l'environnement jusqu'à l'apparition d'un indice, puis activer la représentation mnésique et l'action associées. Le cortex préfrontal prend ensuite le relais pour exécuter l'intention. Le rôle spécifique du cortex pariétal, en lien avec le cortex préfrontal, est aujourd'hui encore peu étudié. Il semble être impliqué dans l'attention soutenue et la vigilance (Kalpouzos et al., 2010). Une seule étude s'est intéressée à son rôle chez des sujets jeunes sains, en montrant que la prise de nicotine a une influence néfaste sur les performances de mémoire prospective, liées à une diminution de l'activité du cortex pariétal (Rusted et al., 2011).

Une autre structure régulièrement activée dans les tâches de mémoire prospective durant les trois phases de traitement est l'insula (Gonneaud et al., 2014; McDaniel et al., 2013; Simons et al., 2006). Cette structure cérébrale est interconnectée avec le cortex cingulaire antérieur, formant le réseau de la saillance ou *salience network* (Menon & Uddin, 2010). L'insula est utile pour détecter les stimuli internes et externes pertinents et guider le comportement (Menon & Uddin, 2010; Uddin, 2015). Dans une tâche de mémoire prospective, elle est donc nécessaire pour détecter les indices pertinents de l'environnement mais également les indices internes (e.g., pensées internes, estimation du temps). L'insula envoie ensuite l'information au cortex cingulaire antérieur et postérieur (Menon & Uddin, 2010) afin que le réseau du contrôle exécutif prenne le relais (Seeley et al., 2007).

Cette interconnexion entre le cortex préfrontal, le cortex cingulaire, l'insula et le cortex pariétal/précuneus forme le réseau fronto-pariétal, fortement impliqué dans la mémoire prospective (Bisiacchi et al., 2011; Kalpouzos, Eriksson, et al., 2010; McDaniel et al., 2013). Le réseau du contrôle exécutif et le réseau de la saillance sont interconnectés avec le réseau fronto-pariétal (Nomi et al., 2018). Selon McDaniel et collaborateurs (2013), le réseau fronto-pariétal est composé de deux routes. Une voie ventrale (*i.e.*, cortex préfrontal médian, insula, cortex cingulaire) impliquée dans la surveillance attentionnelle des indices prospectifs (*i.e.*, processus bottom-up), et une voie dorsale (*i.e.*, cortex préfrontal dorsolatéral, champs oculaires frontaux, précuneus) impliquée dans les processus contrôlés *top-down*. Cette dissociation fait écho à la théorie des processus multiples (Einstein et al., 2005). Les tâches *event-based* avec indice focal (ou lorsque l'indice est saillant, tâche

en cours simple, etc.), mobilisant surtout des processus automatiques, seraient sous-tendues par la voie ventrale, tandis que les tâches *event-based* non focales (ou indice non saillant, tâche en cours complexe, etc.) requérant davantage de contrôle cognitif, vont recruter la voie dorsale.

Des activations au niveau du gyrus temporal moyen ont été mises en évidence durant la phase de maintien et de récupération. Le recrutement de cette région avec l'hippocampe refléterait le processus de reconnaissance des indices et la récupération en mémoire du contenu de l'intention suite à cette reconnaissance de l'indice prospectif (Kalpouzos, Eriksson, et al., 2010; Okuda et al., 1998). Quant au parahippocampe, il serait impliqué dans la détection de la nouveauté, essentielle pour surveiller les indices dans l'environnement (Okuda et al., 1998).

D'autres structures ont été mises en évidence comme le noyau caudé (Barban et al., 2014; Hashimoto et al., 2011), le thalamus (Gilbert, 2011; McDaniel et al., 2013) ou encore le cervelet (Gonneaud et al., 2014) mais n'ont pas été discutées. Récemment, Barban et collègues (2020), ont suggéré que le cervelet, connecté au cortex préfrontal antérieur, serait impliqué dans le contrôle volontaire. Ce résultat corrobore une étude précédente, en lien avec les capacités de mémoire de travail (Reynolds et al., 2009). Le gyrus pré-postcentral interviendrait quant à lui dans le codage de l'intention dans l'aire somesthésique et dans sa récupération (Eschen et al., 2007).

3.1.4. Modèles neurocognitifs de la mémoire prospective

3.1.4.1. Modèle *PRO*spective *ME*mory *DY*namic (*PROMEDY*)

Kalpouzos et collaborateurs (2010) ont proposé un modèle neurocognitif des régions activées durant l'étape de maintien et de récupération des intentions. Les sujets devaient réaliser une liste d'intentions *event-based* (e.g., prendre un exemplaire du journal gratuit, regarder le prix des lunettes chez l'opticien) dans un environnement virtuel reproduisant un quartier de leur ville de résidence. Les sujets réalisaient la tâche dans l'IRM et se déplaçaient dans l'environnement à l'aide d'un joystick. Les résultats de l'étude ont permis de distinguer différentes phases sous-tendues par différentes régions cérébrales, et ont permis d'élaborer un modèle dynamique du fonctionnement de la mémoire prospective appelé *PROMEDY* (*PRO*spective *ME*mory *DY*namic, voir Figure 10). Le modèle suggère premièrement que la recherche de l'indice prospectif dans l'environnement recrute le cortex occipital. Ensuite, une fois l'indice détecté par des processus

attentionnels *bottom-up* (champs oculaires frontaux, le lobe temporal médian, la jonction temporo-pariétale, le lobe pariétal supérieur), l'intention est maintenue en mémoire de travail (grus angulaire). La réalisation de l'action, *i.e.*, phase d'action, nécessite dans un premier temps la recherche du contenu de l'intention en mémoire (cortex préfrontal ventrolatéral, hippocampe) puis dans un second temps d'alterner (*i.e.*, *switching*) via des processus *top-down* avec une nouvelle intention à réaliser en désactivant la précédente (pôle frontal, champs oculaires frontaux, lobe temporal médian, jonction temporo-pariétale, lobe pariétal supérieur). Le modèle PROMEDY est cyclique, la venue d'une nouvelle intention entraîne un nouveau traitement.

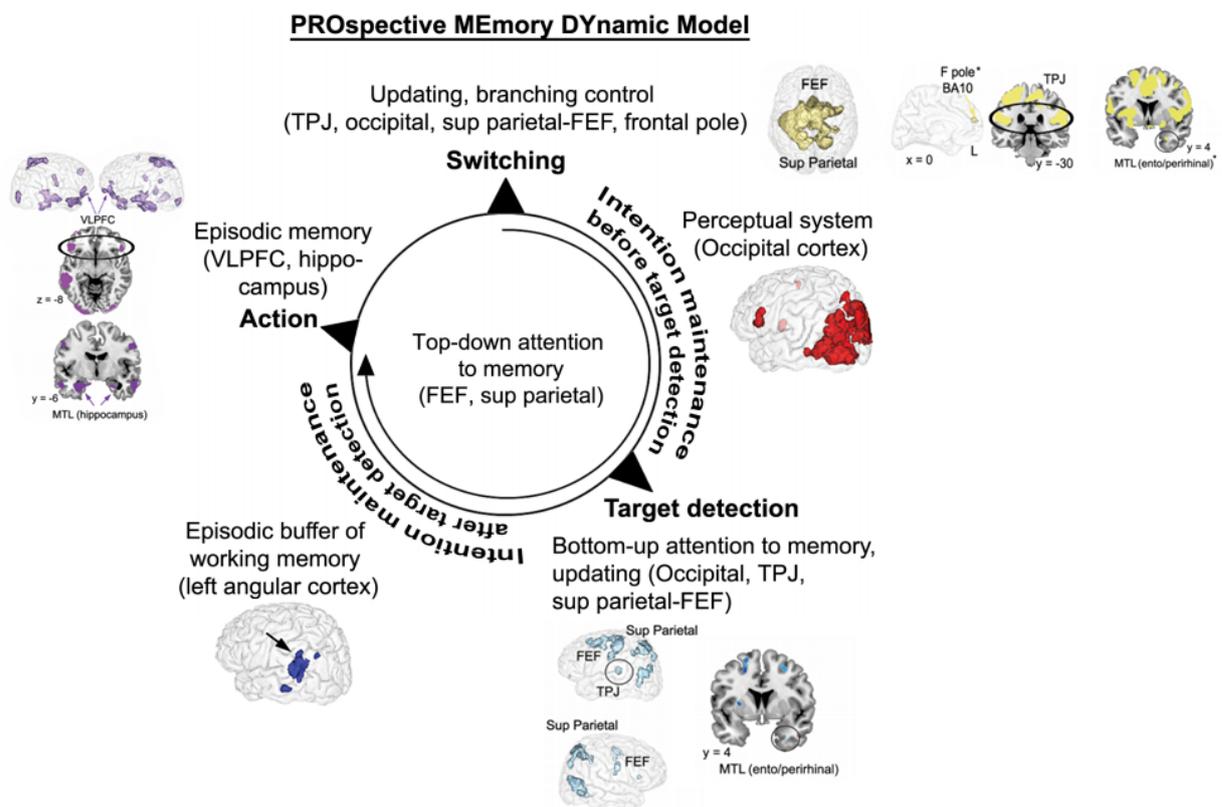
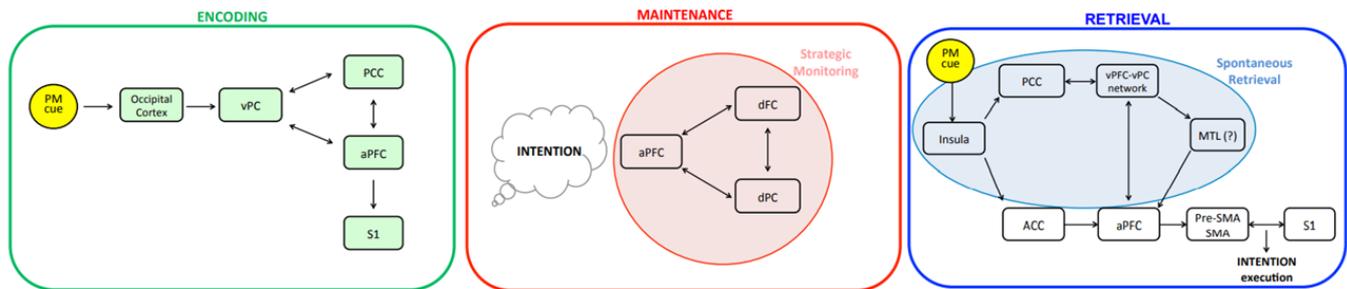


Figure 10: Modèle PROMEDY incluant les différents processus cognitifs et régions cérébrales activées intervenant dans la détection des indices, le maintien et l'exécution des intentions event-based (tiré et adapté de Kalpouzos et al., 2010)

3.1.4.2. Modèle « Attention to Delayed Intention » (AtoDI)

Suite à leur méta-analyse, Cona et collaborateurs (2015) ont développé un modèle appelé *Attention to Delayed Intention* (AtoDI, voir Figure 11) portant sur les bases cérébrales de la mémoire prospective en fonction des trois phases de traitement. Ce modèle stipule que la phase d'encodage

de l'indice prospectif recrute des processus attentionnels bottom-up sous-tendus par le cortex occipital puis le cortex pariétal ventral (vPC). Le cortex pariétal ventral va interagir entre les représentations externes (*i.e.*, indices dans l'environnement) et internes (*i.e.*, contenu de l'intention) avec le cortex cingulaire postérieur (PCC) et le cortex préfrontal antérieur (aPFC). Ces informations sont guidées du cortex préfrontal antérieur vers le cortex postcentral (S1) pour encoder l'intention programmée.



Note. ACC : anterior cingulate cortex ; aPFC : anterior prefrontal cortex ; dFC : dorsal frontal cortex ; dPC : dorsal parietal cortex; MTL : medial temporal lobe; PCC : posterior cingulate cortex; S1 : primary somatosensory area; SMA : supplementary motor area; vPC : ventral parietal cortex; vPFC : ventral prefrontal cortex

Figure 11: Modèle AtoDI incluant les différentes régions cérébrales intervenant dans l'encodage, le maintien et la récupération des intentions

Durant la phase de maintien, la partie médiane du cortex préfrontal se désactiverait pour traiter les stimuli de la tâche en cours tandis que la partie latérale serait recrutée pour maintenir l'intention. Le cortex préfrontal est connecté au réseau fronto-pariétal dorsal (dPC) permettant de surveiller l'environnement. Pour la récupération, une fois l'indice prospectif détecté par l'insula (*i.e.*, composante prospective), celle-ci communique avec le cortex cingulaire postérieur pour récupérer automatiquement le contenu de l'intention (*i.e.*, composante rétrospective) à l'aide du cortex préfrontal médian, du cortex pariétal et du lobe temporal médian. L'insula est également connectée au cortex cingulaire antérieur permettant à l'aide du cortex préfrontal, de maintenir le but et de réaliser l'intention avec l'aire motrice supplémentaire et le gyrus postcentral.

3.1.5. Conclusion

L'ensemble des études portant sur les substrats cérébraux de la mémoire prospective chez les individus jeunes mettent en évidence l'implication importante du réseau fronto-pariétal. Ce

réseau se divise en deux voies : (1) une voie ventrale impliquée dans les processus attentionnels automatiques (*bottom-up*), la détection des indices pertinents (représentations externes), et le traitement des indices focaux, et (2) une voie dorsale impliquée dans les processus attentionnels contrôlés (*top-down*), la récupération des informations rétrospectives (représentations internes), le traitement des indices non focaux, et l'estimation du temps. La voie ventrale comprend l'insula, le cortex cingulaire antérieur/postérieur, le cortex pariétal ventral, et le cortex préfrontal antérieur médian tandis que la voie dorsale est composée du précuneus, des champs oculaires frontaux (*frontal eyes field*), et du cortex préfrontal antérieur latéral. Cette dissociation fonctionnelle fait écho à la dissociation comportementale de la théorie des processus multiples (Einstein et al., 2005), mettant en avant que selon les caractéristiques des tâches de mémoire prospective, les processus automatiques ou les processus contrôlés seront privilégiés. Désormais, les études en neuroimagerie dans le vieillissement sain s'intéressent à l'évolution de ce réseau en lien avec le déclin de la mémoire prospective.

3.2. Substrats cérébraux de la mémoire prospective dans le vieillissement en lien avec l'effet de l'âge sur les performances

3.2.1. Vieillessement cérébral

Le vieillissement non pathologique s'accompagne de modifications cérébrales telles qu'une réduction du volume de substance grise (Fjell & Walhovd, 2010, pour revue). La perte de volume reste très hétérogène selon les structures cérébrales, les lobes frontaux et pariétaux sont sensibles aux effets de l'âge tandis que les lobes temporaux et occipitaux restent relativement préservés. De façon consistante, de nombreuses études ont montré que les régions préfrontales sont les plus sensibles à l'âge par rapport aux régions postérieures (Stuss & Knight, 2002 pour revue), laissant apparaître la notion de gradient antéro-postérieur. D'autres régions subissent une détérioration comme les régions temporales internes, insulaires, pariétales, et les structures sous-corticales (*i.e.*, thalamus, noyau caudé) (Kalpouzos, Chételat, Landeau, et al., 2009). Les réductions de volume sont également accompagnées d'altérations de l'intégrité des fibres de substance blanche (*i.e.*, connexions axonales entre les différentes structures). Les faisceaux les plus altérés concernent davantage les régions antérieures que les régions postérieures. L'ensemble du corps calleux (*i.e.*,

genou, corps, splénium), le faisceau unciné, le cingulum, la corona radiata, les capsules internes/externes, et les faisceaux longitudinaux sont sensibles aux effets du vieillissement (Barrick et al., 2010; Bennett et al., 2017; Pfefferbaum et al., 2005).

Ces modifications structurales sont accompagnées de modifications fonctionnelles lors d'activités cognitives (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008 pour revue) ou lorsque le cerveau est en situation de repos (Sala-Llonch et al., 2015 pour revue). Deux patterns ont été mis en évidence dans les résultats lors de tâches cognitives. Les sujets âgés présentent, soit des diminutions de l'activité cérébrale (*i.e.*, diminution du signal BOLD mesuré en IRMf) dans différentes régions par rapport aux jeunes, soit à l'inverse des hyperactivations cérébrales (*i.e.*, augmentation du signal BOLD) dans le but de compenser leurs troubles. Les études comparatives entre sujets âgés et sujets jeunes montrent des déclin de certaines fonctions cognitives en lien avec ces patterns fonctionnels. Cependant, il existe une grande variabilité interindividuelle des performances chez les sujets âgés avec, parmi eux, des sujets ne montrant aucun déclin. L'hypothèse actuelle suggère une réorganisation cérébrale fonctionnelle qui se traduit par des activations supplémentaires permettant de compenser les altérations cérébrales situées au niveau du cortex frontal. Cette réorganisation fonctionnelle se manifeste, soit par des activations plus importantes des régions normalement impliquées dans la tâche (= réserve neurale), soit par le recrutement de réseaux cérébraux alternatifs. L'hypothèse de compensation ne vaut que dans le cas où les sujets âgés obtiennent des performances équivalentes à celles des sujets plus jeunes. Dans le cas inverse, la notion de dédifférenciation est utilisée pour refléter des difficultés à sélectionner des réseaux neuronaux spécifiques conduisant à l'utilisation inadaptée des processus cognitifs. Différents modèles ont été proposés pour expliquer le fonctionnement neurocognitif et rendre compte des phénomènes compensatoires chez les sujets âgés.

- Le modèle **CRUNCH** (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis* ; Reuter-lorenz & Lustig, 2005) repose sur l'idée selon laquelle les activations cérébrales chez les sujets âgés et jeunes augmentent en fonction de la complexité de la tâche. Ainsi, lorsque la tâche est de faible difficulté, dans le but de compenser leurs difficultés, les sujets âgés vont déployer plus de ressources se traduisant par des suractivations davantage bilatérales. Mais au-delà d'une certaine difficulté, les sujets âgés atteignent un plafond et n'ont plus

assez de ressources pour compenser leurs difficultés se traduisant par des performances déficitaires.

- Le modèle **PASA** (*Posterior-Anterior Shift in Aging* ; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008) propose que les adultes âgés compensent leurs difficultés en augmentant l'activation du cortex frontal, tandis que les régions postérieures sont moins activées que chez les sujets jeunes.
- Le modèle **HAROLD** (*Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults* ; Cabeza, 2002) postule que l'activité du cortex frontal tend à être moins latéralisée au cours du vieillissement afin de compenser le déclin neural lié à l'âge, contrairement aux jeunes chez qui l'activation observée est préférentiellement unilatérale.

L'ensemble de ces altérations, sur le plan structural et fonctionnel, a un impact sur le fonctionnement des différents processus cognitifs au cours du vieillissement, incluant les fonctions attentionnelles de base, les fonctions exécutives ou la mémoire de travail (Sullivan & Pfefferbaum, 2006). Les conséquences des altérations de la substance blanche sur les fonctions cognitives ont été discutées sous la forme d'une revue parue dans *la Revue de neuropsychologie* (Morand, Segobin, Viader, Eustache, Rauchs, & Desgranges, 2018).

Impact des altérations de la substance blanche liées à l'âge sur les performances cognitives : études en imagerie par tenseur de diffusion

Impact of age-related alterations of white matter on cognitive performance: a review of DTI studies

Alexandrine Morand, Shailendra Segobin, Fausto Viader, Francis Eustache, Géraldine Rauchs, Béatrice Desgranges

Normandie Université, UniCaen, PSL Université Paris, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine (NIMH), Pôle des formations et de recherche en santé (PFRS), 2 rue des Rochambelles 14032 Caen cedex, France <beatrice.desgranges@unicaen.fr>

Pour citer cet article : Morand A, Segobin S, Viader F, Eustache F, Rauchs G, Desgranges B. Impact des altérations de la substance blanche liées à l'âge sur les performances cognitives : études en imagerie par tenseur de diffusion. *Rev Neuropsychol* 2018 ; 10 (2) : 139-49 doi:10.1684/nrp.2018.0459

Résumé

Le vieillissement s'accompagne de nombreux changements tant au niveau physique, biologique, psychoaffectif que cognitif. Le vieillissement cérébral est un processus complexe et hétérogène. L'imagerie par résonance magnétique permet d'identifier et de quantifier *in vivo* une partie de ces changements. Les données d'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) suggèrent une altération de l'intégrité des faisceaux de substance blanche, générant des changements dans la diffusion des molécules d'eau. L'objectif de cette revue est d'introduire les principes généraux de la DTI puis, en s'appuyant sur les travaux conduits dans ce domaine, de décrire les altérations liées à l'âge dans les faisceaux de substance blanche et leur impact sur les fonctions cognitives, notamment les fonctions exécutives et la mémoire. Un intérêt particulier sera porté à la mémoire prospective ou mémoire des intentions futures.

Mots clés : imagerie par tenseur de diffusion • substance blanche • vieillissement • performances cognitives • mémoire prospective

Abstract

Aging is accompanied by many physical, biological, psychoaffective and cognitive changes. Cerebral aging is a complex and heterogeneous process. Magnetic resonance imaging can be used to identify and quantify, at least part of, these cerebral alterations in vivo. Diffusion tensor imaging (DTI) measures the alterations of the integrity of white matter fibers through changes in the diffusion of water molecules in the brain. The main objective of this review is to introduce the principles of DTI and to review studies describing the age-related alterations in brain white matter and their impact on cognitive functions including executive functions and memory. A particular emphasis will be laid on prospective memory, defined as memory of future intentions.

Key words : diffusion tensor imaging • white matter • aging • cognitive performance • prospective memory

Correspondance :
B. Desgranges

■ Introduction

Le vieillissement est un phénomène démographique majeur dans les sociétés actuelles puisque l'espérance de vie ne cesse de s'allonger. De nombreux changements physiques, biologiques, socioaffectifs, et cognitifs s'opèrent durant cette période [1]. Ces changements peuvent avoir des conséquences négatives et amener à une perte d'autonomie. C'est pourquoi il est important de mieux comprendre leur origine. Au cours des dix dernières années, de nouvelles techniques d'exploration des faisceaux de substance blanche cérébrale utilisant l'imagerie par résonance magnétique de diffusion [2, 3] ont permis de mettre en lien les altérations de la microstructure de la substance blanche et les troubles cognitifs. Nous décrivons tout d'abord l'imagerie par tenseur de diffusion (*diffusion tensor imaging* [DTI]) et ses modalités d'exploration, puis les effets du vieillissement sur la substance blanche et, enfin, l'impact de ces altérations sur les fonctions cognitives, avec une emphase particulière sur la mémoire prospective (MP), mémoire qui renvoie à la capacité de se souvenir d'une action à réaliser dans le futur, et ses substrats neuronaux.

■ L'imagerie par tenseur de diffusion

L'imagerie par résonance magnétique par tenseur de diffusion est une technique d'imagerie anatomique non invasive basée sur les propriétés de la diffusion des molécules d'eau dans les tissus cérébraux. Elle repose sur la théorie du mouvement brownien qui prévoit que, dans un milieu sans contraintes, les molécules d'eau peuvent diffuser dans n'importe quelle direction de manière aléatoire, ou « isotrope ». C'est le cas dans des milieux relativement homogènes comme la substance grise ou le liquide cérébrospinal, mais non dans la substance blanche cérébrale qui est traversée de milliers d'axones organisés en faisceaux de fibres parallèles. Ces axones sont entourés d'une gaine de myéline fabriquée par les oligodendrocytes afin d'amplifier le signal électrique. La mobilité des molécules d'eau dans ces fibres dépend de la microstructure des tissus biologiques (*i.e.*, myéline, cytosquelette, membrane cytoplasmique) qui va limiter et contraindre la diffusion des molécules d'eau. Le terme de milieu cellulaire anisotrope est alors employé (*figure 1*).

L'imagerie par tenseur de diffusion implique l'application de gradients dans au moins six directions. Elle permet de modéliser en trois dimensions l'anisotropie des tissus en partant du fait que les gradients des trois axes principaux sont corrélés. Cette corrélation est décrite par une matrice 3×3 dans laquelle se trouvent neuf coefficients de diffusion pour chaque voxel (ou élément unitaire) de l'image. Chaque voxel est estimé comme étant un ellipsoïde où les orientations sont caractérisées par les vecteurs de directions appelés *eigenvectors* – v_1, v_2, v_3 et les amplitudes de ces *eigenvectors* appelées *eigenvalues* – $\lambda_1, \lambda_2,$

λ_3 . Lorsque les voxels sont isotropiques, l'ellipsoïde est une sphère car $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$; au contraire, lorsque les voxels sont anisotropiques, l'ellipsoïde est allongé selon l'axe principal λ_1 (*figure 1*). Le coefficient de diffusion apparente (*apparent diffusion coefficient* [ADC] ou *mean diffusivity* [MD]) est issu de la moyenne des *eigenvalues* reflétant la diffusivité dans chaque voxel. L'ADC est élevé dans le liquide céphalospinal ou la substance grise, car la diffusivité des molécules d'eau est isotropique. Dans la substance blanche, un ADC élevé peut indiquer, selon les cas l'altération du faisceau, un effet de volume partiel (artefact sur la mesure de densité du voxel), ou un croisement de fibres. La diffusivité axiale (appelée également longitudinale) est issue de l'*eigenvalue* λ_1 , reflétant l'intégrité du faisceau. La diffusivité radiale (appelée aussi transversale) est calculée à partir de λ_2 et λ_3 , reflétant l'intégrité de la myéline recouvrant l'axone.

La mesure la plus répandue est l'anisotropie fractionnelle (*fractional anisotropy* [FA]). Elle est aussi dérivée des *eigenvalues*. La valeur de FA est comprise entre 0 (diffusion non homogène entre les molécules = isotropie) et 1 (diffusion homogène = maximum d'anisotropie). La valeur de FA est proche de 0 dans les ventricules et dans la substance grise, et tend vers 1 dans la substance blanche lorsqu'il y a une orientation prédominante des fibres comme dans le corps calleux (*figure 2*). Toutefois, lorsqu'il y a une altération des fibres, un effet de volume partiel ou un croisement des faisceaux, la valeur de FA est plus faible.

Les données de DTI permettent d'analyser les faisceaux de substance blanche, dont il existe trois types : les fibres commissurales qui connectent les deux hémisphères, les faisceaux d'association qui relient les régions d'un même hémisphère et les faisceaux de projection connectant les régions corticales aux régions sous-corticales ou extracérébrales. L'analyse des faisceaux peut se faire soit par une analyse des mesures de diffusion (FA/MD) via un atlas, s'il existe des hypothèses *a priori*, soit par des analyses voxel par voxel dans le cas contraire.

L'utilisation d'un atlas exige la délimitation préalable de régions d'intérêt (*regions of interest* [ROI]), consistant à sélectionner, manuellement ou automatiquement, des faisceaux spécifiques selon les hypothèses de travail. L'un des atlas les plus répandus est le *John Hopkins University International Consortium for Brain Mapping White Matter Atlas (JHU-ICBM) as implemented in the FSL neuroimaging toolbox* (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>). La méthode des ROI est classiquement employée pour traiter des données de diffusion. L'intérêt est d'analyser l'intégrité de la substance blanche dans les faisceaux d'intérêt pour connaître leur évolution au cours du vieillissement. Néanmoins, la mesure peut être biaisée, surtout pour des longs faisceaux, quand les altérations ne couvrent pas tout le faisceau en question. Les altérations volumétriques de la substance blanche peuvent être mises en évidence grâce à la *voxel-based morphometry* (VBM) [4]. Cette méthode consiste à étudier la concentration locale des tissus cérébraux, voxel par voxel, sans hypothèse *a priori*,

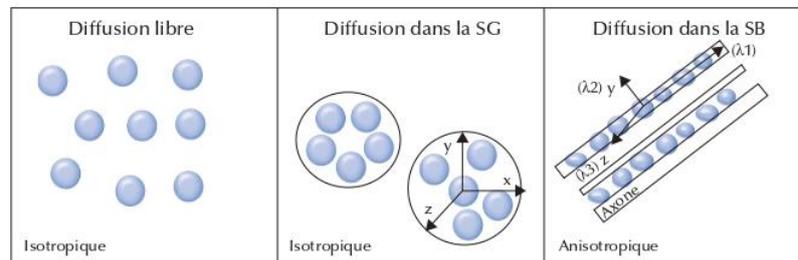


Figure 1. Diffusion isotropique et anisotropique des molécules d'eau dans les différents tissus cérébraux avec la représentation schématique du tenseur de diffusion selon ses trois vecteurs dimensionnels. SG : substance grise ; SB : substance blanche.

par des mesures volumétriques sur l'ensemble du cerveau. Cette méthode a été conçue afin d'obtenir des informations sur le volume de différentes régions cérébrales, mais peut être aussi utilisée pour évaluer les cartes de FA. Cependant, la VBM a deux limites : la précision de l'alignement lors de la normalisation dans un espace connu (*Montreal Neurological Institute* [MNI]) et le choix libre du filtre, pouvant engendrer des effets de volumes partiels.

La méthode *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS) combine les avantages de la méthode des régions d'intérêts et ceux d'une analyse voxel par voxel. Elle consiste à :

- normaliser les cartes FA dans l'espace MNI ;
- calculer la moyenne de toutes les cartes FA normalisées et créer un squelette de cette image moyenne ;
- créer une image « squelettisée » pour chaque sujet sur la base du squelette moyen ;
- réaliser des analyses statistiques sur ces cartes individuelles « squelettisées ».

Une autre méthode, différente des deux précédentes, est la tractographie, qui permet de reconstruire les faisceaux de substance blanche (« tracts ») connectant différentes régions de la substance grise. Il existe trois types de faisceaux de substance blanche :

- les fibres commissurales qui connectent les deux hémisphères ;
- les faisceaux d'association qui relient les régions d'un même hémisphère ;
- les faisceaux de projection connectant les régions corticales aux régions sous-corticales ou extracérébrales.

Cette connectivité peut être construite de deux façons : déterministe ou probabiliste. La méthode déterministe consiste à calculer la direction probable du faisceau, voxel par voxel, sur la base de l'orientation principale de diffusion. Néanmoins, cette méthode est très sensible au bruit. La méthode probabiliste, quant à elle, demande à reconstruire le faisceau en estimant la diffusion dans chaque direction via la représentation de sphères numériques dans chaque voxel [5]. Cette méthode est plus robuste au bruit que la précédente et permet de mieux gérer la reconstruction des croisements.

La tractographie est néanmoins critiquée puisqu'elle se base uniquement sur des représentations mathématiques et ne reflète pas parfaitement la réalité de l'anatomie cérébrale car elle peut engendrer des faux positifs (*i.e.*, reconstruction de faisceaux inexistantes). Elle nécessite donc la réalisation d'un contrôle qualité *a posteriori* pour éviter ce type de désagréments.

Le choix de la méthode d'analyse dépendra de la question de départ. Si les auteurs n'ont pas d'hypothèses *a priori*, une méthode sur l'ensemble du cerveau, voxel par voxel, comme la TBSS sera privilégiée. Au contraire, s'il existe de fortes hypothèses, la tractographie sera utilisée et permettra d'analyser la connectivité entre différentes régions.

■ Altérations cérébrales au cours du vieillissement sain : études en imagerie

■ Les études en *voxel-based morphometry*

De nombreuses études en imagerie anatomique ont montré l'effet de l'âge sur le volume de la substance grise. Les réductions de volume de substance grise sont situées principalement dans les lobes frontaux, suivis des lobes temporaux et occipitaux (pour revue [6]). Des pertes de volume au niveau des lobes frontaux (*i.e.*, cortex préfrontal incluant la partie orbitofrontale), du cortex temporal, du cortex pariétal supérieur, des lobes occipitaux supérieurs (*i.e.*, le cuneus), et du cervelet ont été mises en évidence [7, 8]. Une atrophie a également été observée dans l'insula et le thalamus chez les sujets âgés, comparés à des sujets jeunes [9].

Les études transversales montrent que les pertes de substance blanche sont situées principalement au niveau du lobe frontal (pour revue [10]), mais aussi de manière symétrique dans le cingulum et le corps calleux [9].

Les études longitudinales utilisant la VBM permettent de mettre en évidence le changement volumétrique de la substance blanche au cours du vieillissement. Elles ont

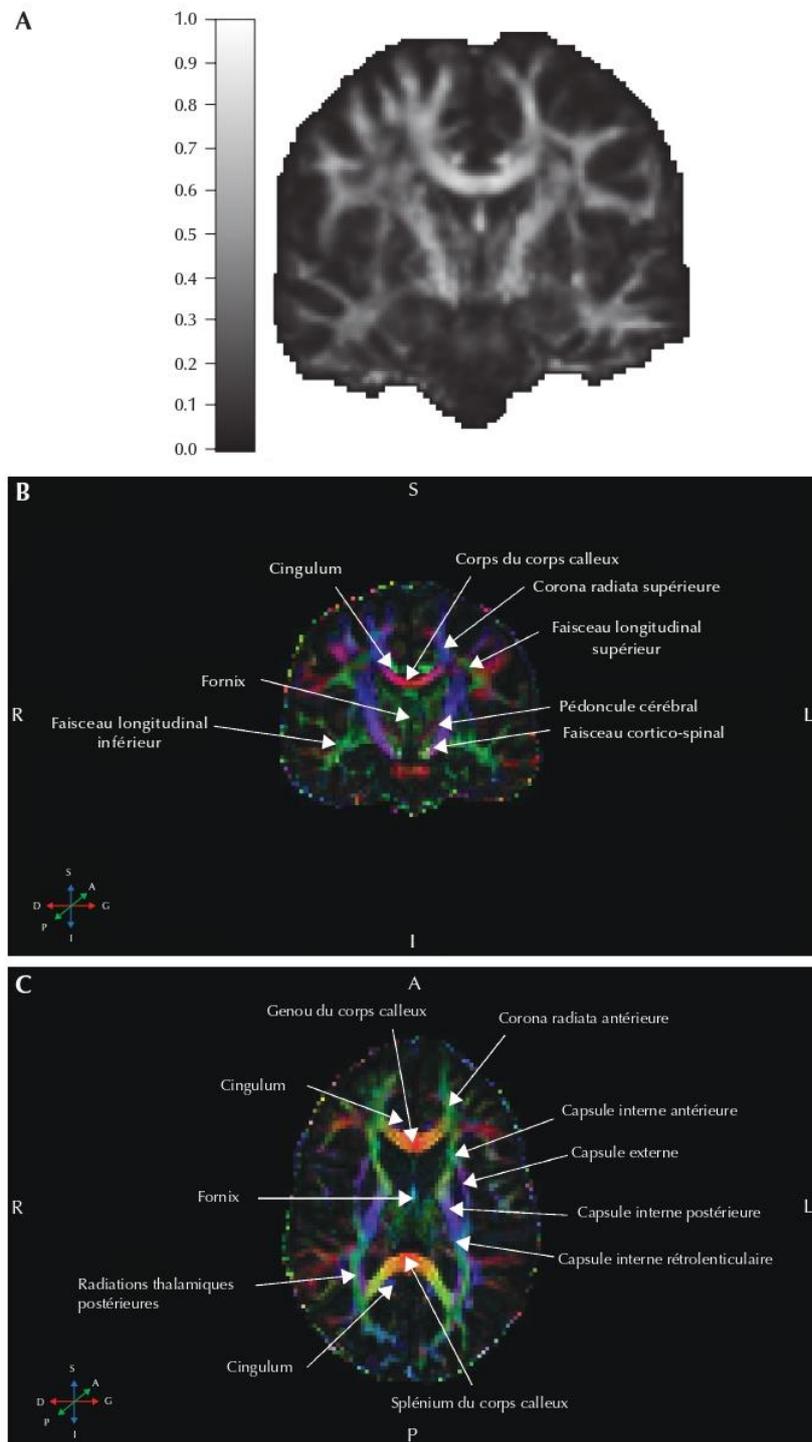


Figure 2. (a) Carte des valeurs de FA dans chaque voxel ; (b) carte des directions de v_1 dans chaque voxel en coupe coronale, MNI $y = -20$; (c) coupe axiale, MNI $z = 15$. Lorsque le vecteur principal est dans la direction gauche-droite, les fibres sont représentées en rouge. Pour une direction antéropostérieure, les fibres sont de couleur verte, et pour la direction haut-bas, elles sont de couleur bleue. MNI : *Montreal Neurological Institute*.

montré que le volume de la substance blanche augmente durant l'enfance et l'adolescence (de 4 à 18 ans), se stabilise ensuite (pour revue [11]), puis décline à partir de 65 ans [12]. Les faisceaux frontaux sont les premiers atrophiés, suivis des faisceaux temporaux, pariétaux, occipitaux et de la substance blanche du cervelet.

La VBM est néanmoins une technique limitée puisqu'elle fournit uniquement une mesure sur la morphologie des structures du cerveau et ne donne pas accès aux informations sur les altérations de la microstructure de la substance blanche, à savoir s'il s'agit d'une démyélinisation ou de mort neuronale.

■ Les études en imagerie par tenseur de diffusion

La perte d'intégrité des faisceaux de substance blanche est classiquement rapportée dans les études dans le vieillissement normal utilisant l'imagerie du tenseur de diffusion. En effet, au cours du vieillissement, la myéline des axones dégénère, le nombre d'axones diminue ainsi que leur longueur, se traduisant par une augmentation de la diffusion et une diminution de l'anisotropie [13]. Cette dégénérescence rend non homogène la direction de diffusion des molécules d'eau et fait diminuer le pouvoir anisotropique des faisceaux.

Le résultat majeur qu'apportent les études utilisant la DTI est une diminution de la FA au niveau de la substance blanche du lobe frontal [14, 15]. La partie antérieure du cerveau semble en effet être plus sensible aux effets de l'âge comparée à la partie postérieure [16].

Des études se sont intéressées aux modifications de faisceaux spécifiques au cours du vieillissement. Le corps calleux, région importante pour l'intégration inter-hémisphérique des informations sensorielles, motrices et cognitives, est rapidement affecté par l'âge. L'altération des fibres du corps calleux (indices d'anisotropie et de diffusivité) est la plus fréquemment mise en évidence davantage dans sa partie antérieure, appelée le genou, que dans sa partie postérieure, le splénium. La capsule interne (située entre le thalamus et le noyau caudé, d'une part, et le noyau lenticulaire, d'autre part), la capsule externe, entre le noyau lenticulaire et l'insula, la corona radiata (qui connecte le thalamus et le cortex par des fibres de projection), notamment dans sa partie supérieure, le cingulum (qui relie le gyrus cingulaire au complexe hippocampique), le fornix, le faisceau cingulaire antérieur, les faisceaux longitudinal supérieur et inférieur (qui relient les cortex frontal, temporal, pariétal et occipital), le forceps postérieur et le forceps frontal du corps calleux sont également sensibles aux effets de l'âge [14-21]. De manière globale, l'ensemble de ces travaux montre, d'une part, une diminution de l'anisotropie et, d'autre part, une augmentation de la diffusivité chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes, de manière prépondérante dans les régions antérieures du cerveau. En revanche, les faisceaux postérieurs et occipitaux semblent peu sensibles aux effets de l'âge [14, 21].

■ Conséquences des altérations de la substance blanche sur les fonctions cognitives

Les travaux en DTI soulignent le lien entre certains paramètres DTI et des déficits cognitifs associés à l'âge, en particulier dans les domaines des fonctions exécutives et de la mémoire (pour revue [20]). Le gradient antéropostérieur cérébral, se caractérisant par une atteinte préférentielle des régions antérieures, a été largement mentionné par les chercheurs et concorde avec le fait que les fonctions cognitives sous-tendues au moins en partie par le cortex frontal, incluant les fonctions exécutives (flexibilité et inhibition, notamment) et la mémoire de travail, sont les plus touchées dans le vieillissement [22]. Le déclin de ces fonctions cognitives se répercute aussi sur le fonctionnement de la mémoire épisodique. Par ailleurs, le vieillissement se caractérise par un ralentissement cognitif qui peut engendrer des difficultés dans différents domaines cognitifs.

■ Fonctions exécutives

Flexibilité

O'Sullivan *et al.* [23] ont réalisé une étude en DTI, incluant dix sujets jeunes (23-37 ans) et 20 sujets âgés (56-85 ans) en utilisant la méthode des ROI sur l'ensemble de la substance blanche cérébrale. Ils ont montré que les temps de réponse au *Trail Making Test* chez les âgés étaient négativement corrélés à l'augmentation de la diffusivité au niveau frontal. Il n'y avait, en revanche, aucune corrélation significative chez les sujets jeunes.

Des travaux plus récents de Madden *et al.* [24] ont testé les capacités de flexibilité de sujets sains, jeunes et âgés, par une tâche de catégorisation. Les participants devaient juger le nom d'un objet, soit par la catégorie de l'objet (*fabriqué* ou *naturel*), soit par la longueur du mot (*long* ou *court*). Les données comportementales montrent que les sujets âgés ont des performances inférieures à celles des sujets jeunes. Des analyses de régression, réalisées, au sein de chaque groupe, entre les scores de flexibilité et les faisceaux de substance blanche ont révélé que les valeurs de FA du corps calleux (*i.e.*, genou et splénium) ainsi que de la partie antérieure et centrale du faisceau longitudinal supérieur sont corrélées positivement aux scores obtenus à cette tâche, uniquement chez les sujets âgés. Des résultats similaires ont été retrouvés pour l'indice de diffusivité radiale.

Davis *et al.* [25] ont proposé à 20 sujets âgés de réaliser un test de flexibilité (*i.e.*, test *Intra-Extra Dimensional Set Shifting* de la batterie CANTAB, test analogue au *Wisconsin Card Sorting Test*). Les données comportementales ont été corrélées aux données de tractographie obtenues dans différentes régions d'intérêt (*i.e.*, faisceau unciné, genou et splénium du corps calleux, cingulum et faisceau longitudinal inférieur). Seuls les paramètres de FA et RD du faisceau unciné droit sont corrélés aux scores de flexibilité.

Gold *et al.* [26] ont demandé à des sujets jeunes et à des sujets âgés de réaliser une tâche de catégorisation impliquant les processus de flexibilité. Dans cette tâche, un indice apparaît (« Lettre » ou « Nombre »), indiquant la catégorisation à effectuer sur la paire chiffre/lettre qui est ensuite présentée. Si l'indice est « Lettre » alors le sujet doit indiquer si la lettre de la paire qui suit est une consonne ou une voyelle (e.g., pour la paire « 4e », il doit indiquer que « e » est une voyelle). Si l'indice est « Nombre », le sujet doit dire si le nombre de la paire qui suit est pair ou impair (e.g., dans cet exemple, il doit répondre que 4 est un chiffre pair). En réalisant des analyses de régression au sein de chaque groupe, les auteurs mettent en évidence une corrélation entre l'anisotropie du faisceau frontopariétal (*i.e.*, frontal péricalléux, le genou du corps calleux, le faisceau longitudinal supérieur et le cingulum) et les scores à la tâche uniquement dans le groupe de sujets âgés. Grieve *et al.* [27] ont mis en évidence, tout comme dans l'étude précédente, mais sur l'ensemble de l'échantillon comprenant des participants jeunes et âgés, une corrélation positive entre l'anisotropie des faisceaux fronto-temporopariétaux et les scores au *Trail Making Test*.

Les réseaux antérieurs semblent davantage associés aux déficits dans les tâches de flexibilité que les réseaux postérieurs. Les capacités de flexibilité sont également associées aux faisceaux du corps calleux reflétant ainsi le recrutement des deux hémisphères *via* des fibres commissurales.

Inhibition

Sullivan *et al.* [28] ont mené une étude couplant DTI et scores au test de Stroop chez dix sujets âgés et dix sujets jeunes. Ils rapportent une diminution de la FA et une augmentation de la MD au niveau des parties antérieures du corps calleux chez les sujets âgés mais pas chez les sujets jeunes. Les auteurs ont ensuite divisé le corps calleux en six sous-champs *via* la tractographie (sous-champ préfrontal, précentral/prémoteur, post-central, pariétal postérieur, temporal supérieur et temporal/occipital inférieur). Ils rapportent, chez les sujets âgés, une corrélation positive entre la performance à la condition d'interférence du Stroop et la FA des sous-champs prémoteur et post-central, ainsi qu'une corrélation négative avec le sous-champ prémoteur pour l'indice MD. Les résultats sont cependant à nuancer étant donné la petite taille de l'échantillon. D'autres auteurs ayant réalisé des corrélations sur un échantillon de 52 sujets âgés de 19 à 81 ans ont montré que l'altération au cours du vieillissement (*i.e.*, hausse de la diffusion et baisse de l'anisotropie) des faisceaux des aires postérieures (e.g., faisceaux pariétaux, splénium, faisceaux occipitaux) est corrélée aux scores d'une tâche de Stroop [29]. Enfin, une étude utilisant la tractographie sur une cohorte de 52 sujets de 25 à 82 ans a montré que les performances à une tâche de *Go/No Go* étaient positivement corrélées avec le faisceau unciné (indices MD et AD) et le faisceau longitudinal supérieur (indices MD et RD) [30].

Ainsi, les réductions des capacités d'inhibition chez les sujets âgés semblent liées à l'altération de faisceaux antéropostérieurs (*i.e.*, faisceaux frontaux et pariétaux) contrairement aux capacités de flexibilité qui dépendraient davantage de l'intégrité de faisceaux antérieurs.

Mémoire

Mémoire épisodique

Kennedy et Raz [29] ont évalué la mémoire épisodique de 52 sujets (19-81 ans) grâce à trois tests : le *California Verbal Learning Test*, le subtest mémoire logique de l'échelle de Wechsler, et un test d'association images-noms issu de la batterie Woodcock-Johnson. La MD dans la capsule interne et au niveau pariétal (faisceau longitudinal supérieur, fronto-occipital supérieur) est corrélée négativement aux performances de rappel libre de listes de mots. Les scores de rappel d'histoire sont, quant à eux, corrélés positivement à la FA au niveau temporal (e.g., le parahippocampe, les faisceaux uncinés, fronto-occipital inférieur, et longitudinal inférieur) et de la capsule interne postérieure. Les scores au test d'association images-noms sont également corrélés à la FA des faisceaux temporaux. Kantarci *et al.* [19] rapportent également une corrélation positive entre les tâches de rappel libre et le faisceau longitudinal inférieur ainsi que le cingulum (antérieur et postérieur) chez 71 sujets âgés sains. Metzler-Baddeley *et al.* [31] ont observé une corrélation positive entre la FA mesurée au niveau du fornix et les performances en rappel libre immédiat au test de Grober et Buschke, au sein d'un groupe de 46 sujets âgés (53-93 ans). En outre, le ratio d'erreurs au test d'association de paires de mots (e.g., papier et stylo) corrèle positivement avec le faisceau unciné.

Ces résultats suggèrent que le déclin des performances en mémoire épisodique lié à l'âge est associé à la dégradation de l'ensemble de faisceaux dont une grande partie chemine dans la profondeur du lobe temporal (*i.e.*, fornix, faisceau unciné, splénium du corps calleux, faisceau inférieur fronto-occipital et faisceau longitudinal inférieur) [29-31].

Mémoire de travail

Les études mentionnées ci-dessous ont toutes administré un test d'empan de chiffres ou d'empan de lettres. Selon les travaux de Kennedy et Raz [29], l'altération des faisceaux des aires antérieures (*i.e.*, préfrontales) est associée à un déclin de la mémoire de travail dans le vieillissement. D'autres études ont mis l'accent sur le rôle du faisceau unciné [31, 32]. L'étude de Charlton *et al.* [32] a été réalisée auprès de 106 participants âgés de 50 à 90 ans. Les données DTI ont été analysées en tractographie *via* des régions d'intérêts puis mises en relation avec les scores de mémoire de travail par une analyse de régression. Les auteurs ont observé des corrélations positives entre les scores de mémoire de travail verbale et l'intégrité

des faisceaux temporopariétaux, temporofrontaux et frontopariétaux qui relient le faisceau unciné, le cingulum, le thalamus, le cortex frontal et le cortex temporal (paramètres FA et MD). Les déficits aux tâches de mémoire de travail visuelle sont associés à un déclin de l'anisotropie (FA) et à une augmentation de la diffusivité radiale des faisceaux temporaux comme le cingulum gauche, les faisceaux longitudinaux inférieurs, et le splénium du corps calleux [25, 29, 31].

■ Vitesse de traitement

Sasson *et al.* [30] ont réalisé des corrélations au sein d'un groupe de 52 sujets âgés de 25 à 82 ans, et mis en évidence que la vitesse de traitement lors d'une tâche de résolution de calculs mathématiques simples était corrélée positivement aux mesures d'anisotropie dans le cingulum et le fornix gauche, ainsi que dans les faisceaux inférieurs et supérieurs longitudinaux de façon bilatérale. Ces résultats sont en accord avec l'étude de Bendlin *et al.* [33] qui a montré, par analyses de corrélations sur un échantillon de 120 personnes (18-83 ans), une corrélation positive entre la vitesse de traitement au *Trail Making Test* et la FA au niveau de la corona radiata postérieure, des faisceaux supérieurs longitudinaux, des deux capsules internes et du cingulum postérieur, des faisceaux fronto-occipitaux. Kennedy et Raz [29] ont évalué les capacités de vitesse de traitement de 52 sujets (19-81 ans) en administrant un test non verbal, de comparaisons de figures, *Pattern Comparison*, et un test verbal, de comparaisons de lettres, *Letter Comparison*. Les scores obtenus aux deux tâches sont corrélés négativement à la FA dans les fibres préfrontales et positivement à la MD au genou du corps calleux.

Le déclin de la vitesse de traitement semble associé plutôt à des faisceaux postérosupérieurs du cerveau. La corona radiata est la zone de substance blanche sous-jacente au cortex où se déploient en éventail toutes les fibres de projection se dirigeant vers ou provenant des capsules internes, externes et extrêmes. La capsule interne renferme entre autres des faisceaux reliant dans les deux sens le cortex au thalamus, structure-clé dans le monitoring attentionnel. Les faisceaux allant du cortex frontal au cortex occipital (*i.e.*, cingulum) vont intégrer les informations attentionnelles, spatiales et visuelles.

En conclusion, la DTI permet d'observer l'impact du vieillissement sur l'intégrité de la substance blanche, et de montrer que l'altération des faisceaux est en lien avec le déclin des fonctions cognitives. Ce déclin implique à la fois des faisceaux communs (*i.e.*, faisceaux fronto-occipitaux supérieurs et inférieurs) et des faisceaux relativement spécifiques. Ainsi, la baisse des capacités exécutives est en lien avec la dégradation des faisceaux frontaux (*i.e.*, genou du corps calleux, faisceau unciné) et du faisceau supérieur fronto-occipital. La mémoire épisodique et la mémoire de travail dépendent plutôt de l'intégrité des faisceaux temporaux, notamment du faisceau inférieur fronto-occipital,

tandis que la vitesse de traitement est associée à des faisceaux postérieurs (*figure 3*).

■ Apport de la DTI dans les tâches de mémoire prospective

■ Définition de la mémoire prospective

La MP est définie comme la mémoire des intentions des actions futures. Elle comporte deux composantes : une composante prospective qui représente la remémoration de l'intention à un moment précis et une composante rétrospective représentant la remémoration du contenu de l'intention à réaliser [34]. Elle se distingue également par deux formes de récupération liées à la nature de l'indice déclenchant la récupération. Une tâche de MP est dite *event-based* lorsque la récupération de l'intention est déclenchée par l'apparition d'un indice dans l'environnement, ou *time-based* lorsque l'intention doit être réalisée à un horaire donné ou après une durée précise. Elle est classiquement évaluée par une épreuve comprenant une tâche principale, dite « tâche en cours » (*e.g.*, catégorisation sémantique) associée à une tâche de MP. La MP est essentielle pour réaliser les actions de la vie quotidienne (pour revue [35]).

La réalisation d'une action programmée se fait en plusieurs étapes. La première étape consiste en la formation d'une intention et à son encodage en mémoire. La planification joue un rôle important afin de préparer la mise en place de l'intention. La deuxième étape concerne la rétention de l'intention entre l'encodage et sa réalisation ultérieure. La troisième étape est caractérisée par la récupération de l'intention en mémoire, suivie d'une étape de vérification permettant de comparer l'intention effectuée avec celle de départ. Si l'action réalisée correspond bien à l'intention, celle-ci est alors supprimée en mémoire.

■ Effets de l'âge sur la mémoire prospective

Bien que la MP fasse l'objet de plaintes fréquentes chez les personnes âgées, les résultats des études expérimentales sont contradictoires. Certaines montrent une diminution des performances en MP [36] tandis que d'autres n'ont pas reproduit ces résultats [34]. Ces discordances peuvent s'expliquer par le type de tâche utilisée (*i.e.*, *event-based* ou *time-based*) car toutes les tâches n'impliquent pas la même stratégie : les tâches *time-based* font beaucoup appel à des processus auto-initiés (*i.e.*, contrôlés) car elles impliquent une surveillance temporelle (*i.e.*, horloge), tandis que les tâches *event-based* reposent sur des processus plus automatiques, pour autant que les caractéristiques de la tâche s'y prêtent (indice focal, familier, saillant) [34]. Les premières sont donc généralement plus sensibles aux effets de l'âge que les secondes [37]. En outre, le contexte dans lequel est réalisée la tâche explique également en partie les discordances entre les études. En effet, les tâches réalisées en

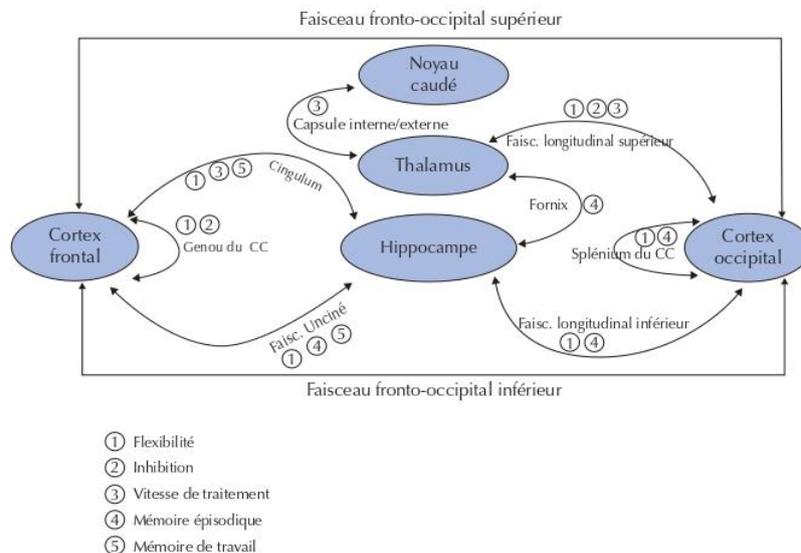


Figure 3. Schéma récapitulatif des faisceaux de substance blanche associés aux différentes fonctions cognitives.

laboratoire sont sensibles aux effets de l'âge alors qu'en milieu naturel les sujets âgés ont souvent de meilleures performances que les sujets jeunes. En fait, dans cette dernière condition, les sujets peuvent utiliser des aides externes (*i.e.*, réveil, notes) afin de compenser leurs difficultés.

Processus cognitifs impliqués dans le déclin de la mémoire prospective

La MP implique une préparation attentionnelle afin de reconnaître l'indice prospectif qui déclenchera la récupération de l'intention. L'attention nécessite donc la contribution de la mémoire de travail. Plusieurs études ont montré que les performances des sujets âgés en mémoire de travail prédisent leurs performances à une tâche de MP [33, 38, 39], mais ce résultat n'est pas systématiquement retrouvé [40]. Récemment, Lecouvey *et al.* [41] ont mis l'accent sur l'implication d'une altération des processus de *binding*, dans le déclin de la MP *event-based* et *time-based* au cours du vieillissement.

Plusieurs recherches ont établi qu'une altération de certaines fonctions exécutives comme l'inhibition, la planification ou la flexibilité était impliquée dans le déclin lié à l'âge des performances aux tâches *event-based* [40, 42] mais aussi *time-based* [42]. Le contrôle inhibiteur est important dans les tâches de MP puisqu'il faut inhiber la tâche en cours lorsque l'indice prospectif apparaît afin d'effectuer l'action prévue. Plusieurs études montrent que les performances d'inhibition prédisent le déficit aux tâches de MP *time-based* chez des sujets âgés [43]. La flexibilité constitue également une variable intéressante à contrôler lors de tâches de MP. L'étude de Schnitzspahn *et al.* [40] a pu mettre

en évidence, grâce à une analyse de régression, que les performances en flexibilité (évaluées par une tâche de catégorisation couleur ou forme inspirée du *Wisconsin Test* et par une tâche de changement de catégorie où les participants doivent classer les mots tantôt selon leur longueur tantôt selon leur appartenance à la catégorie vivants ou non-vivants) prédisent les scores à une tâche de MP *event-based*. Enfin, Lecouvey *et al.* [41] ont montré que chez les sujets âgés les scores à une tâche de planification sont corrélés aux performances à une tâche de MP *event-based*.

Les études sur les substrats cérébraux de la MP *event-based* chez des sujets jeunes mettent principalement en évidence l'activation de la partie rostrale du cortex préfrontal (pour revue [44]), suggérant la mise en jeu de processus attentionnels. D'autres activations ont été mises en évidence au niveau du cortex préfrontal antérieur, du cortex cingulaire antérieur et postérieur, du lobe pariétal, et du précuneus [45]. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Kalpouzos *et al.* [8] mettant en évidence l'activation du réseau frontopariétal, du précuneus et du cortex préfrontal dorsolatéral. Les paradigmes *time-based* activeraient eux-aussi le cortex préfrontal antérieur [46].

Gonneaud *et al.* [47] ont réalisé une étude en IRMf d'activation chez des sujets jeunes. Les participants devaient réaliser une tâche en cours de catégorisation sémantique (dire si l'objet qu'ils voyaient était naturel ou fabriqué en appuyant sur un bouton) et une tâche de MP. Cette dernière comprenait deux conditions : une condition *event-based* (appuyer à gauche lorsqu'il y a un cadre bleu) et une condition *time-based* (appuyer à droite toutes les 30s). Les résultats en imagerie fonctionnelle ont mis en évidence, d'une part, des réseaux communs aux deux tâches,

notamment des activations dans l'hémisphère droit au niveau du gyrus frontal et du gyrus pariétal et des désactivations au niveau temporal et frontal dans l'hémisphère gauche, et, d'autre part, des réseaux spécifiques pour chaque tâche. La condition *time-based* active le réseau frontopariétal droit alors que la condition *event-based* entraîne des activations au niveau des régions corticales postérieures (gyrus occipital moyen, gyrus lingual, gyrus fusiforme). Ces résultats sont cohérents avec l'implication d'un vaste réseau incluant les régions frontales et pariétales dans l'allocation de ressources attentionnelles permettant le maintien de l'intention [48].

À notre connaissance, très peu d'études se sont intéressées à l'effet de l'âge sur l'activité fonctionnelle lors d'une tâche de MP. Gao *et al.* [49] montrent que les sujets âgés activent plus fortement, de manière compensatoire selon les auteurs, les aires frontales et pariétales ainsi que l'aire motrice supplémentaire par rapport aux sujets jeunes lors de la réalisation d'une tâche *event-based*.

Le protocole de Gonneaud *et al.* [51], décrit précédemment, a également été proposé à des sujets âgés. Ceux-ci présentent les mêmes activations que les sujets jeunes, mais aussi des activations supplémentaires au niveau de la région motrice et du précuneus. Cependant, ces activations ne sont pas compensatoires car elles ne sont pas corrélées aux scores de MP. Par ailleurs, aucune déactivation (*i.e.*, diminution du signal BOLD mesuré en IRM fonctionnelle) n'est présente chez les âgés contrairement aux jeunes. De plus, la comparaison des conditions *time-based* et *event-based* chez les sujets âgés ne fait ressortir aucune différence d'activation. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse de dédifférenciation, selon laquelle les personnes âgées activent moins de réseaux spécifiques, reflétant des difficultés à mettre en place des mécanismes cognitifs propres à la tâche. De façon intéressante, Peira *et al.* [50] ont également montré que les sujets âgés ont plus de difficultés que les sujets jeunes à recruter des réseaux spécifiques dans une tâche de MP *event-based*.

■ Lien entre imagerie du tenseur de diffusion et mémoire prospective

Le lien entre les altérations de la substance blanche liées au vieillissement et la MP a été très peu étudié. Quelques études ont été réalisées auprès de patients atteints du VIH [52], de lésions axonales diffuses [53] et d'enfants ayant subi un traumatisme crânien [54]. Ces travaux ont recherché des corrélations entre les performances obtenues aux tâches de MP et la diffusivité au niveau des différents faisceaux de substance blanche encéphaliques. Ainsi, les valeurs de FA au niveau de la corona radiata supérieure, du corps calleux, du faisceau longitudinal supérieur, du stratum sagittal (qui connecte les capsules internes et externes, la corona radiata, et les radiations thalamiques, formant ainsi le faisceau fronto-occipital), du cingulum [52, 54] et du faisceau unciné [54] sont corrélées positivement avec les scores de MP *event-based*. La diminution de la FA au niveau du gyrus

parahippocampique, du lobe pariétal inférieur et du faisceau cingulaire antérieur est associée à de faibles scores de MP *event-based* [53].

À notre connaissance, seuls Gao *et al.* [49] ont étudié les altérations de la substance blanche liées à l'âge au cours d'une tâche de MP en imagerie de diffusion et fonctionnelle. La tâche en cours se déroulait comme suit : les participants voyaient apparaître à l'écran un point vert et une flèche indiquant la direction droite ou gauche. Ils devaient appuyer à gauche si la flèche indiquait la direction droite et inversement. La moitié des participants a réalisé en parallèle une tâche de MP consistant à appuyer à gauche lorsqu'un point rouge apparaissait, sans tenir compte de la direction de la flèche. Les résultats comportementaux montrent tout d'abord que les pourcentages de réponses correctes sont équivalents entre les sujets jeunes et les sujets âgés mais que, dans la tâche de MP, les sujets âgés répondent moins rapidement que les sujets jeunes. Par ailleurs, les données d'IRMf mettent en évidence, chez les sujets âgés comparés aux plus jeunes, une augmentation des activations dans plusieurs régions cérébrales, notamment le cortex frontal. Enfin, les auteurs observent, en imagerie du tenseur de diffusion, une diminution de la FA et une augmentation de la diffusivité dans les régions frontales, probablement en lien avec l'altération des fibres courtes classiquement constatée au cours du vieillissement normal. Enfin, ces modifications anatomiques des fibres courtes de substance blanche sont corrélées à une diminution des performances de MP. Cependant, cette étude n'observe pas réellement l'intégrité des faisceaux de substance blanche en lien avec la cognition puisqu'elle corrèle uniquement la longueur des fibres avec les scores de MP. Ces résultats restent donc à confirmer et à approfondir, mais soulignent l'intérêt d'analyser finement les substrats cérébraux de la MP au cours du vieillissement.

■ Conclusion

Cette synthèse de la littérature a exposé les recherches qui se sont intéressées au vieillissement cérébral et à son impact sur les capacités neurocognitives. Cette revue révèle que l'altération des faisceaux frontaux et pariétaux sous-tend le déclin des fonctions exécutives alors que l'altération des faisceaux temporaux sous-tend le déclin de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail. D'autres études sont nécessaires afin notamment de mettre en lien les altérations de la substance blanche dans le vieillissement normal et les performances de MP. Il sera également intéressant de mettre en lien des données DTI et des scores de MP avec des scores en neuropsychologie car les capacités en MP dépendent fortement de l'efficacité de ces fonctions. ■

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Marchand M. Regards sur la vieillesse. *J Psychol* 2008; 256: 22.
2. Mattiello J, Basser PJ, LeBihan D. Matrix in diffusion tensor echo-planar imaging. *Methods* 1996; 37: 292-300.
3. Le Bihan D. Diffusion/perfusion MR imaging of the brain: from structure to function. *Radiology* 1990; 177: 328-9.
4. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry – the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-21.
5. Descoteaux M, Poupon C. Diffusion-weighted MRI. *Compr Biomed Phys* 2012; 3: 81-97.
6. Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng JC, et al. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24: 109-17.
7. Kalpouzos G, Chételat G, Baron JC, et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 112-24.
8. Kalpouzos G, Eriksson J, Sjölie D, et al. Neurocognitive systems related to real-world prospective memory. *PLoS One* 2010; 5: e13304.
9. Abe O, Yamasue H, Aoki S, et al. Aging in the CNS: comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 102-16.
10. Greenwood PM. Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis. *Neuropsychology* 2007; 21: 657.
11. Wozniak JR, Lim KO. Advances in white matter imaging: a review of *in vivo* magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 762-74.
12. Walhovd KB, Fjell AM, Reinvang I, et al. Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 1261-70.
13. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, et al. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 2000; 44: 259-68.
14. Barrick TR, Charlton RA, Clark CA, et al. White matter structural decline in normal ageing: a prospective longitudinal study using tract-based spatial statistics. *Neuroimage* 2010; 51: 565-77.
15. Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, et al. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage* 2010; 51: 943-51.
16. Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2005; 26: 891-9.
17. Abe O, Aoki S, Hayashi N, et al. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 433-41.
18. Bennett I, Greenia DE, Maillard P, et al. Age-related white matter integrity differences in oldest-old without dementia. *Neurobiol Aging* 2017; 56: 108-14.
19. Kantarci K, Snijm ML, Avula R, et al. Diffusion tensor imaging and cognitive function in older adults with no dementia. *Neurology* 2011; 77: 26-34.
20. Madden DJ, Bennett IJ, Burzynska A, et al. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 386-400.
21. Salat DH, Tuch DS, Greve DN, et al. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 1215-27.
22. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 749-61.
23. O'Sullivan MRCP, Jones DK, Summers PE, et al. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology* 2001; 57: 632-8.
24. Madden DJ, Spaniol J, Costello MC, et al. Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *J Cogn Neurosci* 2009; 21: 289-302.
25. Davis SW, Dennis NA, Buchler NG, et al. Assessing the effects of age on long white matter tracts using diffusion tensor tractography. *Neuroimage* 2009; 46: 530-41.
26. Gold BT, Powell DK, Xuan L, et al. Age-related slowing of task switching is associated with decreased integrity of frontoparietal white matter. *Neurobiol Aging* 2010; 31: 512-22.
27. Grieve SM, Williams LM, Paul RH, et al. Cognitive aging, executive function and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 226-35.
28. Sullivan EV, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A. Selective age-related degradation of anterior callosal fiber bundles quantified *in vivo* with fiber tracking. *Cereb Cortex* 2006; 16: 1030-9.
29. Kennedy KM, Raz N. Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions and speed. *Neuropsychologia* 2009; 47: 916-27.
30. Sasson E, Doniger GM, Pasternak O, et al. White matter correlates of cognitive domains in normal aging with diffusion tensor imaging. *Front Neurosci* 2013; 7: 32.
31. Metzler-Baddeley C, Jones DK, Belaroussi B, et al. Frontotemporal connections in episodic memory and aging: a diffusion MRI tractography study. *J Neurosci* 2011; 31: 13236-45.
32. Charlton RA, Barrick TR, Lawes INC, et al. White matter pathways associated with working memory in normal aging. *Cortex* 2010; 46: 474-89.
33. Zahr NM, Pitel A, Chanraud S, et al. Contributions of studies on alcohol use disorders to understanding cerebellar function. *Neuropsychol Rev* 2010; 20: 280-9.
34. Einstein GO, McDaniel MA. Normal aging and prospective memory. *J Exp Psychol* 1990; 16: 717.
35. Lecouvey G, Gonneaud J, Eustache F, et al. Les grandes théories de la mémoire prospective : vers une vision dynamique des processus cognitifs engagés lors du rappel programmé d'intentions. *Rev Neuro-psychol* 2015; 7: 207-16.
36. Maylor EA, Smith G, Della Sala S, et al. Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: an experimental study. *Mem Cogn* 2002; 30: 871-84.
37. Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. La mémoire prospective au cours du vieillissement : déclin ou préservation ? *Neurol Psychiatr Geriatr* 2008; 8: 25-31.
38. Einstein GO, McDaniel M, Manzi M, et al. Prospective memory and aging: forgetting intentions over short delays. *Psychol Aging* 2000; 15: 671-83.
39. Zeintl M, Kliegel M, Hofer SM. The role of processing resources in age-related prospective and retrospective memory within old age. *Psychol Aging* 2007; 22: 826.
40. Schnitzspahn KM, Stahl C, Zeintl M, et al. The role of shifting, updating and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Dev Psychol* 2013; 49: 1544.
41. Lecouvey G, Gonneaud J, Piolino P, et al. Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffect Neurosci Psychol* 2017; 7: 1304610.
42. Gonneaud J, Kalpouzos G, Bon L, et al. Distinct and shared cognitive functions mediate event- and time-based prospective memory impairment in normal ageing. *Memory* 2011; 19: 360-77.
43. Kliegel M, McDaniel MA, Einstein GO. Plan formation, retention and execution in prospective memory: a new approach and age-related effects. *Mem Cogn* 2000; 28: 1041-9.
44. Burgess PW, Gonen-Yaacovi G, Volle E. Functional neuroimaging studies of prospective memory: what have we learnt so far? *Neuropsychologia* 2011; 49: 2246-57.
45. Simons JS, Schölvinc ML, Gilbert SJ, et al. Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI. *Neuropsychologia* 2006; 44: 1388-97.
46. Momennejad I, Haynes JD. Human anterior prefrontal cortex encodes the 'what' and 'when' of future intentions. *Neuroimage* 2012; 61: 139-48.
47. Gonneaud J, Rauchs G, Groussard M, et al. How do we process event-based and time-based intentions in the brain? An fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 3066-82.
48. Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. Substrats cérébraux du déclin de la mémoire épisodique : contrastes entre vieillissement

normal et maladie d'Alzheimer. *Rev Neuropsychol Neurosci Cogn Clin* 2010; 2: 114-23.

49. Gao J, Cheung RT, Chan YS, *et al.* The relevance of short-range fibers to cognitive efficiency and brain activation in aging and dementia. *PLoS One* 2014; 9: e90307.

50. Peira N, Ziaei M, Persson J. Age differences in brain systems supporting transient and sustained processes involved in prospective memory and working memory. *NeuroImage* 2016; 125: 745-55.

51. Gonneaud J, Lecouvey G, Groussard M, *et al.* Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging Behav* 2017; 11: 1873-84.

52. Jacqueline H, Jenny WT, Jean-Paul F, *et al.* A diffusion tensor imaging and neuropsychological study of prospective memory impairment in South African HIV positive individuals. *Metab Brain Dis* 2012; 27: 289-97.

53. Kondo K, Maruishi M, Ueno H, *et al.* The pathophysiology of prospective memory failure after diffuse axonal injury-Lesion-symptom analysis using diffusion tensor imaging. *BMC Neurosci* 2010; 11: 147.

54. McCauley SR, Wilde EA, Bigler ED, *et al.* Diffusion tensor imaging of incentive effects in prospective memory after pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011; 28: 503-16.

3.2.2. Impact des modifications cérébrales sur le déclin de la mémoire prospective au cours du vieillissement

La mémoire prospective semble ne pas échapper à l'impact de ces altérations comme en témoignent les études qui se sont intéressées à cette question.

3.2.2.1. Etudes en imagerie fonctionnelle d'activation

La première étude à avoir exploré les effets de l'âge sur les substrats neuronaux de la mémoire prospective est celle de Gao et collaborateurs (2014). La tâche en cours était une tâche attentionnelle où les participants voyaient apparaître à l'écran un point vert et une flèche indiquant la direction droite ou gauche. Ils devaient appuyer à gauche si la flèche indiquait la direction droite et inversement. La moitié des participants a réalisé en parallèle une tâche de mémoire prospective *event-based*, consistant à appuyer à gauche lorsqu'un point rouge apparaissait (*i.e.*, indice non focal, mais saillant), sans tenir compte de la direction de la flèche. Les résultats comportementaux à la tâche de mémoire prospective ont montré un pourcentage de bonnes réponses équivalent entre sujets jeunes et sujets âgés mais des temps de réaction plus longs pour le groupe des sujets âgés. Ces derniers ont présenté des hyperactivations dans les régions frontales et pariétales, dans l'aire motrice supplémentaire, le gyrus fusiforme et le précuneus par rapport aux jeunes. Les auteurs ont conclu à un phénomène de compensation sans, néanmoins, corrélérer ces hyperactivations aux performances de mémoire prospective. De plus, cette étude n'avait inclus qu'un petit échantillon de sujets âgés avec un niveau d'éducation très bas par rapport aux jeunes.

Peira et collaborateurs (2016) ont proposé une tâche de mémoire prospective à 15 sujets jeunes (23-30 ans) et 15 sujets âgés (64-74 ans dont 10 hommes) composée d'une tâche en cours avec des mots de type *n-back* et d'une tâche de mémoire prospective *event-based* où les sujets devaient appuyer avec leur index lorsqu'un mot d'une certaine couleur apparaissait. Le protocole a été construit dans le but de mesurer les activations fonctionnelles cérébrales liées à la détection de l'indice prospectif (*i.e.*, *transient effects*) et les activations liées au maintien de l'intention (*i.e.*, *sustained effects*). Les résultats suggèrent une diminution de l'activité fonctionnelle chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes en lien avec le déclin de leurs performances de mémoire prospective. Plus spécifiquement, les capacités de détection de l'indice chez les sujets âgés étaient

liées à des diminutions d'activations fonctionnelles dans le réseau fronto-striatal (*i.e.*, gyrus frontal inférieur, lobe temporal médian, cortex cingulaire antérieur et noyau caudé), tandis que les capacités de maintien étaient en lien avec une diminution dans le gyrus frontal inférieur. Selon les auteurs, le déclin des performances de mémoire prospective lié à l'âge semble provenir d'une incapacité à recruter les réseaux cérébraux appropriés.

Les résultats d'une étude de notre laboratoire menée par Gonneaud et al. (2017) vont dans le sens de ceux de l'étude précédente. Pour la première fois, les auteurs ont proposé un protocole comprenant une tâche de mémoire prospective *event-based* (*i.e.*, appuyer sur une touche spécifique lorsque le cadre de l'image est bleu) et *time-based* (*i.e.*, appuyer sur une touche spécifique toutes les 30 secondes) parallèlement à une tâche concurrente de catégorisation d'images. Les sujets âgés présentent des activations équivalentes aux sujets jeunes, mais aussi des activations supplémentaires au niveau de l'aire motrice supplémentaire et du précuneus pour la condition *time-based* et *event-based*, et au niveau du gyrus frontal médian et inférieur et du cortex occipital pour la condition *event-based*. Aucune déactivation (*i.e.*, diminution du signal BOLD) n'est présente chez les âgés contrairement aux jeunes. De plus, la comparaison des conditions *time-based* et *event-based* chez les sujets âgés ne fait ressortir aucune différence d'activation, contrairement à ce qui était observé chez les sujets jeunes. Tout comme l'étude de Peira et collaborateurs (2016), ces résultats sont en faveur de l'hypothèse de dédifférenciation, selon laquelle les personnes âgées recrutent moins de réseaux spécifiques, reflétant des difficultés à mettre en place des processus cognitifs propres à la tâche.

Lamichhane et al. (2018) ont utilisé des indices focaux et non focaux dans une tâche de mémoire prospective *event-based* afin de mesurer l'efficacité des processus automatiques et contrôlés chez 41 sujets âgés. Les auteurs ont rapporté un effet de l'âge uniquement dans la condition avec indice non focal. Ils ont remarqué également une réduction liée à l'âge de l'activité fonctionnelle au niveau du réseau fronto-pariétal dorsal (cortex préfrontal antérieur-précuneus) impliqué dans les capacités de contrôle cognitif (*i.e.*, phase de maintien, *sustained activity*) et une réduction de l'activité dans les régions pariétales ventrales impliquées dans la détection des indices prospectifs (*i.e.*, *transient activity*). En accord avec le modèle à deux voies du réseau fronto-pariétal (McDaniel et al., 2013), le déclin de la mémoire prospective lié à l'âge semble associé à des difficultés

de contrôle attentionnel en lien avec des difficultés de recrutement de la voie dorsale du réseau fronto-pariétal, et des difficultés de recrutement de la voie ventrale pour détecter les indices prospectifs.

La dernière étude récente a utilisé un paradigme similaire à celui de Lamichhane et al. (2018) avec des indices focaux et non focaux (Scalici et al., 2021). Les auteurs ont trouvé des résultats similaires à ceux de Peira et collaborateurs (2016), incluant une diminution de l'activité fonctionnelle chez les sujets âgés dans le gyrus frontal inférieur et le cortex cingulaire médian. Les sujets âgés présentaient également une diminution de l'activité au niveau du cortex préfrontal latéral en lien avec le déclin des performances pour les indices non focaux, et une diminution de l'activité au niveau du cortex préfrontal médian associé au déclin des performances pour les indices focaux. Une nouvelle fois, les résultats confortent l'hypothèse d'une altération du réseau fronto-pariétal (*i.e.*, dorsal et ventral) en lien avec le déclin des capacités de mémoire prospective dans le vieillissement.

Les diminutions d'activations observées dans les études ne sont pas en accord avec les modèles compensatoires (*i.e.*, CRUNCH, HAROLD) mais vont dans le sens de l'hypothèse de dédifférenciation postulant qu'avec l'âge, les individus âgés sont moins capables de recruter des réseaux spécifiques, et par conséquent des mécanismes cognitifs spécifiques à la tâche. Ils vont donc activer plus fortement certaines régions non essentielles à la tâche comme l'aire motrice supplémentaire et le précuneus (Gao et al., 2014; Gonneaud et al., 2017) mais également en recruter moins fortement d'autres qui sont essentielles comme le cortex frontal et préfrontal, le cortex cingulaire et les régions pariétales (Lamichhane et al., 2018; Peira et al., 2016; Scalici et al., 2021). Au total, une diminution de l'activité fonctionnelle du réseau fronto-pariétal, impliqué dans la surveillance attentionnelle et la détection des indices, semble être associée au déclin de la mémoire prospective lié à l'âge.

3.2.2.2. Etudes en imagerie structurale

A ce jour, seulement deux études se sont intéressées à l'impact des altérations structurales liées à l'âge sur la mémoire prospective. Des résultats récents ont mis en évidence qu'une réduction du volume de substance grise du cortex orbitofrontal latéral était associée à un nombre d'erreurs

de commissions (*i.e.*, intention non désactivée donc répétée) plus important (Scullin et al., 2020). D'autres résultats portant sur l'intégrité des fibres de substance blanche à l'aide de l'imagerie par tenseur de diffusion (*diffusion tensor imaging* ; DTI) ont montré une diminution de l'anisotropie fractionnelle (*i.e.*, mesure de l'intégrité des faisceaux, plus un faisceau est altéré, plus sa valeur d'anisotropie sera basse et proche de 0) et une augmentation de la diffusivité (*i.e.*, mesure de la diffusivité moyenne, plus un faisceau est altéré, plus sa diffusivité augmente) dans les régions frontales, en lien avec l'altération des fibres courtes au cours du vieillissement (Gao et al., 2014). Ces modifications structurales des fibres courtes de substance blanche sont corrélées à une diminution des performances de mémoire prospective. Néanmoins, cette étude n'observe pas réellement l'intégrité des faisceaux de substance blanche en lien avec la cognition puisqu'elle corrèle uniquement la longueur des fibres avec les scores de mémoire prospective.

En plus des diminutions fonctionnelles dans le réseau fronto-pariétal, les résultats en imagerie structurale mettent en évidence des altérations anatomiques de la substance grise et de la substance blanche au niveau de ce réseau en lien avec le déclin de la mémoire prospective. La mémoire prospective *time-based* reste peu étudiée de façon générale. Les résultats restent donc à compléter et à approfondir, mais soulignent l'intérêt d'analyser les substrats cérébraux de la mémoire prospective au cours du vieillissement par l'utilisation de l'imagerie anatomique et par tenseur de diffusion. La première étude de ce travail de thèse s'est donc intéressée aux altérations du volume de substance grise et de l'intégrité des fibres de substance blanche en lien avec une tâche de mémoire prospective *time-based* au cours du vieillissement.

Etude 1 : Brain Substrates of *Time-based* Prospective Memory Decline in Aging: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study

Alexandrine Morand, Shailendra Segobin, Grégory Lecouvey, Julie Gonneaud, Francis Eustache, Géraldine Rauchs et Béatrice Desgranges

Article publié dans la revue *Cerebral cortex* (2021)

Position du problème

La mémoire prospective *time-based* permet de se rappeler d'intentions à réaliser dans le futur, après un délai ou à un horaire précis. Elle est sensible aux effets de l'âge puisqu'elle implique davantage de processus attentionnels contrôlés pour estimer le temps et des fonctions exécutives, eux-mêmes sensibles aux effets de l'âge. Les structures cérébrales qui sont associées à ce déclin sont mal connues. L'objectif de cette étude était de mieux caractériser les substrats cérébraux de ce déclin en nous focalisant sur la macrostructure de substance grise et la microstructure de la substance blanche, également sensibles aux effets de l'âge. Plus précisément, nous souhaitions savoir si ce déclin était associé (1) à une atrophie de la substance grise, ou (2) à une diminution de l'intégrité de la substance blanche, ou (3) les deux phénomènes conjoints.

Méthodologie

Une épreuve originale de mémoire prospective *time-based*, dont la tâche en cours était une tâche de catégorisation d'objets (naturel versus fabriqué), a été proposée à 22 sujets sains jeunes (18 – 35 ans, moyenne \pm écart-type : 25 ± 5.2 ans) et 23 sujets sains âgés (51 – 76 ans, $m = 63 \pm 6,1$ ans), appariés en niveau d'étude. Des examens en imagerie volumétrique ainsi qu'en imagerie de diffusion ont été réalisés. Les volumes de substance grise ont été comparés entre les deux groupes par *Voxel-Based Morphometry* (VBM dans SPM12). L'intégrité de la substance blanche (fraction d'anisotropie, FA) a été mesurée à l'aide de l'outil *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS) implémenté dans FSL5. Des analyses de régression ont ensuite été réalisées entre les mesures d'imagerie et les scores de mémoire prospective.

Principaux résultats

Les résultats ont mis en évidence un déclin de la mémoire prospective *time-based* chez les sujets âgés sains par rapport aux sujets jeunes sains. L'analyse VBM a révélé de nombreuses

diminutions de la densité de la substance grise dans plusieurs régions cérébrales chez les sujets âgés sains comparativement aux jeunes, mais qui ne corrèlent pas avec leur performance de mémoire prospective. L'analyse en TBSS sur le cerveau entier a montré une diminution de la FA chez les sujets âgés comparés aux jeunes, particulièrement dans les faisceaux antérieurs. Des analyses de régression, sur ces faisceaux affectés, ont montré que les performances à la tâche de mémoire prospective chez les sujets âgés étaient corrélées à l'intégrité des faisceaux fronto-occipitaux. Les faisceaux fronto-occipitaux sont impliqués dans la coordination des informations exécutives, gérées par le cortex frontal, et des informations visuo-attentionnelles via le cortex occipital. De plus, ils sont connectés au cortex préfrontal antérieur et au thalamus, deux structures largement impliquées dans la mémoire prospective. Les activations du précuneus et de l'aire motrice supplémentaire en imagerie fonctionnelle obtenues chez les mêmes sujets soulignent le rôle prépondérant, au sein de ce faisceau, de la *corona radiata*, connectée à ces régions. Ainsi, nos résultats suggèrent que la diminution des performances de mémoire prospective *time-based* chez les sujets âgés est liée à une atteinte des fibres de substance blanche, formant le faisceau fronto-occipital et connectées au cortex préfrontal, connu pour jouer un rôle dans les fonctions exécutives et le contrôle du temps.

ORIGINAL ARTICLE

Brain Substrates of Time-Based Prospective Memory Decline in Aging: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study

Alexandrine Morand, Shailendra Segobin, Grégory Lecouvey, Julie Gonneaud, Francis Eustache, Géraldine Rauchs and Béatrice Desgranges

Normandie Université, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, GIP Cyceron, 14000 Caen, France

Address correspondence to Béatrice Desgranges, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS), 2, rue des Rochambelles, F-14032 Caen Cedex CS 14032, France. Email: beatrice.desgranges@unicaen.fr

Abstract

Time-based prospective memory (TBPM) allows us to remember to perform intended actions at a specific time in the future. TBPM is sensitive to the effects of age, but the neural substrates of this decline are still poorly understood. The aim of the present study was thus to better characterize the brain substrates of the age-related decline in TBPM, focusing on macrostructural gray matter and microstructural white matter integrity. We administered a TBPM task to 22 healthy young (26 ± 5.2 years) and 23 older (63 ± 5.9 years) participants, who also underwent volumetric magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging scans. Neuroimaging analyses revealed lower gray matter volumes in several brain areas in older participants, but these did not correlate with TBPM performance. By contrast, an age-related decline in fractional anisotropy in several white-matter tracts connecting frontal and occipital regions did correlate with TBPM performance, whereas there was no significant correlation in healthy young subjects. According to the literature, these tracts are connected to the anterior prefrontal cortex and the thalamus, 2 structures involved in TBPM. These results confirm the view that a disconnection process occurs in aging and contributes to cognitive decline.

Key words: aging, diffusion tensor imaging, episodic memory, prospective memory, voxel-based morphometry

Introduction

Prospective memory (PM) is defined as the ability to execute intended actions at an appropriate time in the future. PM is crucial in our life enabling us to remember to buy something at the supermarket after work or to take medication each day (Einstein and McDaniel 1990). Consequently, older people consulting for memory problems often complain of PM lapses. Two forms of PM are usually distinguished, according to the nature of the cue triggering retrieval. Retrieval of an intention can be triggered either by the occurrence of an external event (prospective cue; e.g., “take the roast out of the oven when the timer rings”), corresponding to event-based PM (EBPM), or after a predefined amount of time (e.g., “take the roast out of the oven after 30

minutes”), corresponding to time-based PM (TBPM) (Einstein and McDaniel 1990). PM tasks can be classified as punctual when there is a unique action to execute or as habitual when the action needs to be executed repeatedly (e.g., taking one’s medication at specified intervals everyday) (Einstein et al. 1998; Uttl 2008).

In everyday life, the execution of intentions occurs while performing other activities. These concurrent activities are referred to as the ongoing task in laboratory experiments. Two different paradigms are classically used to evaluate PM. Indeed, PM can be assessed either by task-switch procedures or by dual-task procedures (Bisiacchi et al. 2009). In task-switch procedures, participants have to stop focusing on the ongoing activity when

they encounter the PM event and switch to perform the prospective action (Burgess et al. 2003; Gao et al. 2014). In contrast, in dual-task procedures, participants have to perform the ongoing task and PM task simultaneously. Thus, they have to remember and execute prospective intention while also performing the ongoing task when the PM event occurs (Kidder et al. 1997; Kliegel et al. 2001).

Many studies have demonstrated an effect of age on PM, sometimes with paradoxical observations. In a laboratory setting, older adults have been shown to perform more poorly in TBPM than in EBPM conditions (Einstein and McDaniel 1990; Jáger and Kliegel 2008; Maylor et al. 2002). Recently, more naturalistic assessments relying on virtual reality have confirmed a greater effect of age on TBPM than on EBPM (Lecouvey et al. 2017). The greater sensitivity of TBPM to the effects of age may stem from the involvement of a higher level of self-initiated processes than in EBPM. For TBPM, as no cue appears within the environment to indicate that the target time is approaching, individuals have to maintain considerable executive control to monitor and manage the passage of time (Einstein et al. 2005). Healthy older adults tend to monitor the clock less often than younger participants in the period approaching the intention, suggesting that difficulty with strategic monitoring of time explains poorer performance for this type of intention (Block et al. 1998, for reviews; Einstein et al. 1995; El Haj et al. 2013) and consequently in TBPM tasks (Vanneste et al. 2016). Overall, this decline in TBPM can also be interpreted in the light of the frontal hypothesis of aging, according to which age-related disruption of frontal areas leads to executive deficits disturbing TBPM (see Alvarez and Emory 2006, for a review).

Neuroimaging studies of TBPM in healthy young adults have highlighted the involvement of the anterior prefrontal cortex (Brodmann area [BA] 10) in intention retrieval (Burgess et al. 2007, 2011, for review; Simons et al. 2006). In a recent functional magnetic resonance imaging (fMRI) study, researchers of our laboratory observed specific patterns of activation for EBPM (i.e., middle occipital and lingual gyri) and TBPM (i.e., superior and middle prefrontal cortex, precuneus) in young adults (Gonneaud et al. 2017). By contrast, similar analyses in older participants failed to reveal any such functional specialization according to the nature of the task. This result lends support to the hypothesis of dedifferentiation of brain networks in aging (Li and Lindenberger 1999; Reuter-Lorenz 2002). This inability to use efficient strategic monitoring processes and dedicated neural networks according to the requirements of the PM task may contribute to decreased PM performance. Although higher activity has been found in older adults during both EBPM and TBPM in the precuneus and supplementary motor area (SMA), it is unlikely that the recruitment of these regions fulfills a compensatory role, as no correlation has been found between their activity and PM performance. In line with these findings, a specific inability to recruit PM-related brain networks has also been reported in older adults, in conditions where high demands are made on PM and working memory (Peira et al. 2016).

Gao et al. (2014) conducted an fMRI study in young and older adults using an EBPM task. The analysis of behavioral data showed that the percentage of correct answers was equivalent between the 2 groups, but older participants responded less quickly than younger ones. Furthermore, older adults exhibited greater brain activity in the SMA, the precuneus, and the thalamus than young participants, as previously reported by Gonneaud et al. (2017). The authors also used diffusion tensor imaging (DTI) to assess the integrity of white-matter microstruc-

ture. DTI analyses mainly rely on the measure of fractional anisotropy, which reflects the overall directionality of water molecules in axons.

DTI studies have highlighted a link between changes in some white-matter tracts and age-related cognitive decline, particularly in frontohippocampal areas involved in executive functioning (flexibility and inhibition) and memory (Kennedy and Raz 2010; Madden et al. 2012). More specifically, several studies have observed fractional anisotropy changes along a gradient running from the anterior to the posterior part of the brain, with the anterior tracts being most impaired (Abe et al. 2008; Barrick et al. 2010; Giorgio et al. 2010). The study by Gao et al. (2014) is the only one to have assessed the impact of age-related changes in white matter on EBPM using tractography. These authors reported a decrease in mean fractional anisotropy and an increase in mean diffusivity (reflecting the total diffusion of water molecules within brain tissue in each voxel) in older adults compared with younger ones. Moreover, these age-related modifications in white-matter microstructure were more pronounced in short fibers (i.e., maximum length of 35 mm) located in frontal regions than in long fibers (i.e., more than 35 mm long) connecting distant brain areas. Disruption in these short fibers correlated with a decrease in processing speed during the PM task. These results suggest that efficient frontal areas connectivity is crucial for managing high-level processes involved in cognitive control during PM tasks. However, as the conclusions drawn from this study regarding white matter integrity were based solely on fiber length derived from tractography, they remain to be confirmed using more fine-grained measures of white matter integrity in different tracts.

Although clinical neuropsychology has mainly focused on corticocentric theories, the functions of large-scale cortical brain networks are fundamentally dependent upon interactions with subcortical structures such as the basal ganglia and the cerebellum that undergo complex transformations across the life span (Hogan 2004 for review; Kalpouzos et al. 2009; Ramanoël et al. 2018). The cerebellar and basal ganglia contribution to time perception and processing is critical and very well documented (Coull et al. 2011; Ivry and Keele 1989; Meck 2005). Functional imaging studies of PM found activations in the cerebellum and the prefrontal cortex during maintenance and retrieval of timing events (Cona and Rothen 2019; Gonneaud et al. 2017), suggesting that the frontocerebellar loop plays a role in TBPM, subserving strategic monitoring for time estimation. According to these findings, the cerebellum encodes the timing event and projects to the frontal cortex and basal ganglia that play a feedback role toward the cerebellum to update timing expectations (Raghavan et al. 2016).

To our knowledge, no study has so far explored the association between TBPM and gray matter volume using voxel-based morphometry (VBM). Yet, many MRI studies have highlighted an age-related reduction in gray matter volume, especially in frontal and parietal lobes (Greenwood 2007; Gunning-Dixon et al. 2009; Kalpouzos et al. 2009, 2010). Some studies have shown a link between this gray matter atrophy and a decline in cognition, notably episodic memory (Kalpouzos et al. 2009; Ramanoël et al. 2018).

PM is generally impaired in aging, but identifying the neural substrates of this impairment requires further investigation. Our main objective was to better characterize the neural substrates of TBPM impairment in older adults, by comparing them to young adults on gray matter volume and white matter integrity. We hypothesized that older adults would exhibit gray mat-

Table 1 Mean (standard deviation) demographic data for young and older adults

	Young adults (n = 22)	Older adults (n = 23)	P-value
Male/female sex ratio	10/12	11/12	0.87 ^a
Age (years)	25.4 (±5.19)	62.5 (±6.05)	<0.001
Age range	18–35	51–76	
Education (years)	14.32 (±2.55)	14.43 (±2.61)	ns
MMSE score/30	na	28.66 (±0.82)	na
Mattis Dementia Rating Scale/144	na	141.13 (±2.49)	na
BDI	0.771 (±1.72)	2.104 (±1.92)	<0.05
STAI-A	25.55 (±4.83)	29.19 (±6.81)	<0.05
STAI-B	33.32 (±6.27)	36.30 (±7.58)	ns

Note. na, not applicable; ns, nonsignificant; BDI, Beck Depression Inventory; STAI, State-Trait Anxiety Inventory (the state part of the STAI was administered immediately before the MRI session).

^a χ^2 test.

ter loss in frontal regions (responsible for executive functions), parietal regions (involved in attentional processes), basal ganglia structures, and cerebellar regions (involved in time estimation) compared with young adults. Regarding white matter microstructural integrity, we expected to find lower fractional anisotropy values in older adults in tracts connecting frontal (e.g., uncinate fasciculus, corpus callosum), parietal (e.g., superior longitudinal fasciculus), temporal (e.g., cingulum, fornix), and cerebellar white-matter tracts, compared with young adults.

The second objective was to determine the potential role of other cognitive functions in age-related PM decline, by performing regression analyses between the altered brain substrates of PM and other cognitive functions. In the light of the cognitive data available in the literature, we hypothesized that TB performance correlates with retrospective episodic memory, binding in working memory, time estimation, and executive functions.

Materials and Methods

Participants

We recruited 22 young healthy adults (18–35 years) and 23 healthy older adults (51–76 years). Most participants (20 young adults and 20 older adults) were the same as those included in a previous study focusing on functional MRI data (Gonneaud et al. 2017). All participants were native French speakers, right-handed, had normal or corrected-to-normal vision, and had completed at least 7 years of education. They did not have any antecedents of neurological or psychiatric disorders. Depression was assessed with the Beck Depression Inventory (Beck et al. 1961), and state and trait anxiety with the State-Trait Anxiety Inventory (Parts A and B; Spielberger 1983). In addition, the older participants were screened for cognitive deficits using the Mattis Dementia Rating Scale (Mattis 1976). This study was approved by the regional ethics committee (CPP Nord Ouest III, Caen), and written informed consent was obtained from each participant after a detailed presentation of the study. Participants' characteristics are set out in Table 1.

Prospective Memory Assessment Procedure

The task used in the present study is described in detail elsewhere (Gonneaud et al. 2014, 2017). Only the essential elements are presented here. The general design and conditions are illustrated in Figure 1.

A dual-task procedure was used to assess TBPM. Participants were invited to perform a semantic categorization task (ongoing

task). In addition, for some blocks, a TBPM instruction was added. Participants had to perform simultaneously the ongoing activity and TBPM intentions.

• Ongoing task

Participants were asked to categorize color pictures as natural or manmade items. Each picture was displayed within a 280 × 280-pixel white square, bordered by a 20-pixel colored line (with 9 different possible colors). A digital countdown was displayed in the upper right-hand corner of the screen, and was used for the TBPM condition (see below). To avoid any difficulty arising from a failure to correctly remember the response keys (counterbalanced between participants), a reminder was displayed at the bottom of the screen, representing the forefinger-category association. First, the instructions were displayed on the screen for 8 s (Fig. 1). In order to create an interval between the instructions and the beginning of the task, participants were asked to predict their performance on a 5-point scale ranging from 1 (Very badly) to 5 (Very well) (see "Performance prediction" in Fig. 1). The question remained on the screen for 8 s, and was followed by a fixation cross for 1 s, after which 40 pictures were displayed one by one. Each picture remained on the screen for 2 s, followed by a mask for 1 or 2 s. Participants were asked to answer as quickly and accurately as possible whether each item was natural or manmade. The order of presentation was entirely randomized across participants, who had to categorize 12 sets of 40 pictures. At the end of each set, they had to assess their performance on that set using the same 5-point scale as before (see "Performance postdiction" in Fig. 1). After 8 s, a fixation cross appeared and a new set began.

• TBPM task

Concurrently with the ongoing task, participants performed a TBPM task that consisted in pressing a key with their middle finger every 30 s. To do so, they could look at the countdown, always visible in the upper right-hand corner of the screen. Participants needed to voluntarily direct their gaze to monitor time. The task was performed within the MRI scanner (see Gonneaud et al. 2014, 2017, for the detailed method and brain activity patterns).

Complementary Neuropsychological Assessment

To identify the role of other cognitive functions in age-related PM decline, we administered the following supplementary cognitive assessment featuring tests of retrospective episodic memory,

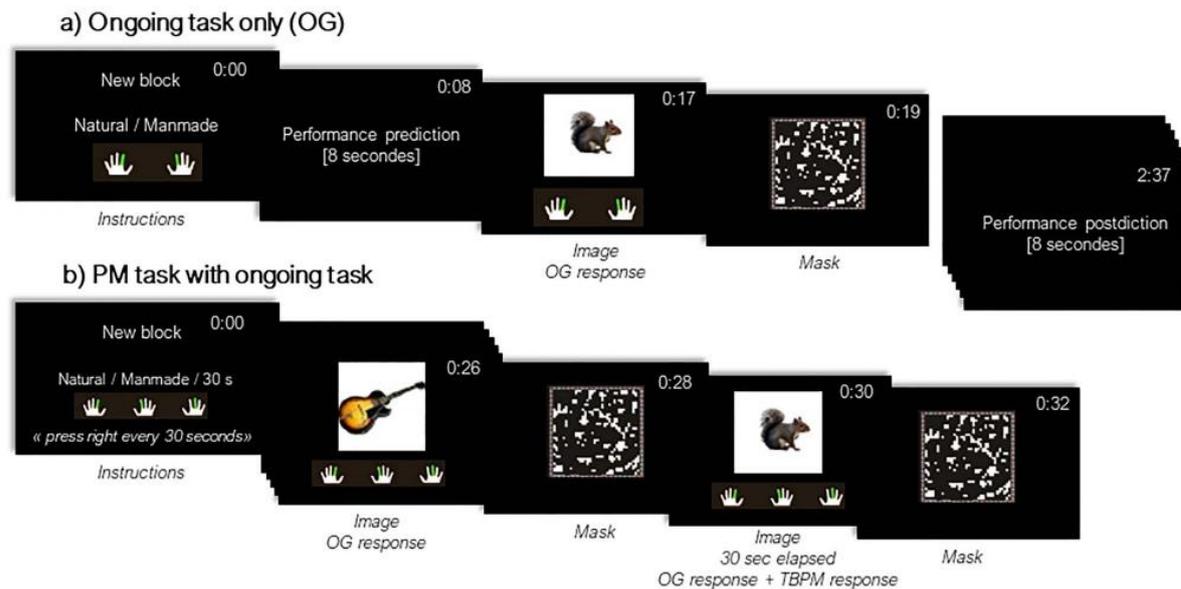


Figure 1. Prospective memory task design. Each block includes instructions, performance prediction, 40 trials (picture + mask), and performance postdiction. The procedure includes the ongoing task only condition (a) and the TBPM condition (b). Adapted from Gonneaud et al. (2014).

memory complaints, executive functions (inhibition, shifting, and updating), binding in working memory, and time estimation.

Retrospective Episodic Memory

Retrospective episodic memory was assessed using the RL-RI16 (Van der Linden et al. 2004). The RL-RI16 comprises 3 immediate free-recall tests and 1 cued-recall test of a series of 16 words, followed by a recognition task where these 16 words are intermixed with 32 new ones. After a 20-minute interval, participants perform a delayed recall test. Statistical analyses were performed on the sum on the 3 immediate free-recall tests (/48).

Memory Complaints

We used the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ; Smith et al. 2000) validated in French (Guerdoux-Ninot et al. 2019). This questionnaire provides self-report measures of memory mistakes in everyday life. It includes 16 questions, 8 asking about PM failures (e.g., “Do you decide to do something in a few minutes’ time and then forget to do it?”), and 8 about retrospective failures (e.g., “Do you fail to recognize a place you have visited before?”). Participants respond on a 5-point Likert scale ranging from 1 (Never) to 5 (Very often). The total of the PRMQ score (/80) is calculated from the retrospective failures (/40) and prospective failures (/40) subscores. The higher the score, the more frequent the memory failures.

Executive Functions

- Inhibition was assessed with the Stroop test (Golden 1976). First, participants have to name the color of 100 colored rectangles (naming condition). Second, they have to read 100 names of colors printed in black (reading condition). In the third condition, they have to name the color of the ink in which 100 incongruent color names are printed (interference condition). We measured naming time (assessing processing speed) and an inhibition score was calculated as follows: (interference time—naming)/naming.

- Shifting was assessed with the Trail Making Test (Reitan 1971). In Part A, participants are required to link digits in ascending order as quickly as possible. In Part B, they are required to shift between alphabet letters and digits in ascending order. Processing speed (in seconds) is assessed with Part A. The shifting score is calculated as follows: (time needed to perform Part B—part A)/part A.
- Updating was assessed with the Running Span test (Pollack et al. 1959), which consists in orally presenting lists of consonants of varying length (4, 6, 8, and 10 letters). For each list, participants have to repeat in the correct order the n most recent letters (n ranges from 3 to 6 letters). The updating score is the percentage of correct trials calculated from the 16 points.

Binding in Working Memory

Binding in working memory was assessed using an original task developed in our laboratory (Quinette et al. 2013) to evaluate the ability to associate and retain verbal and spatial features. Four colored uppercase consonants are displayed in the center of a 5×4 grid. Four colored crosses are placed randomly in the remaining squares. Participants have to mentally associate the 4 consonants with the 4 locations represented by the crosses according to their color, and maintain this association for 1 s. They are then provided with a grid featuring a single lowercase letter printed in black inside a square. Participants have to decide whether this letter-location association matches the one they have previously learned. The score was the number of correct trials out of 20. We also took into account the time reactions.

Time Estimation

Time estimation was evaluated with a computerized task adapted from (Rueda and Schmitter-Edgecombe 2009), in which participants have to estimate the duration of 10 periods of time (15 s, 30 s, or 40 s). For each trial, we calculated the difference in seconds between the actual time and the participant’s answer.

The difference (i.e., deviation) was then divided by the actual time and multiplied by 100 to obtain a percentage of deviation.

MRI Acquisition and Data Processing

MRI was performed using a Philips Achieva 3T MRI scanner at the Cyceron neuroimaging center (Caen, France). For each participant, a high-resolution T1-weighted anatomical image was also acquired, using a three-dimensional fast-field echo sequence (repetition time = 20 ms, echo time = 4.6 ms, flip angle = 10°, 180 slices, slice thickness = 1 mm, field of view = 256 × 256 mm², matrix = 256 × 256).

For the DTI acquisition, 70 axial slices were acquired with spin echo sequence (32 directions at $b = 1000$ s/mm², repetition time = 10000 ms, echo time = 82 ms, flip angle = 90°, field of view = 224 × 224 mm², acquisition matrix = 112 × 112 pixels, acquisition voxel size = 2 × 2 mm³, and nondiffusion weighted picture at $b = 0$ s/mm²).

Voxel-Based Morphometry

The volumetric MRI data were analyzed using Statistical Parametric Mapping software (SPM12; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). Preprocessing steps included segmentation of the MRI data into gray matter and spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI) template (voxel size = 1.5 mm³, matrix = 121 × 145 × 121). The normalized gray matter images were modulated by the Jacobian determinants to correct for nonlinear warping only, so that the resulting brain volumes were corrected for brain size. The resulting images were smoothed by a Gaussian kernel of 8 mm full width at half maximum. Gray matter volume density reflected cerebral macrostructure and numerically corresponded to the mean gray matter per unit volume for each significant cluster.

Tract-Based Spatial Statistics

The participants' diffusion-weighted imaging scans were preprocessed to create fractional anisotropy images using the FSL Diffusion Toolbox (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT>) that is part of the FSL 5.0 toolbox for medical image analysis (Smith et al. 2004). For each participant, the 32 diffusion-weighted imaging scans were first corrected for distortions due to eddy currents and aligned to the $b = 0$ s/mm² image using rigid-body registration for motion correction (Jenkinson et al. 2002). Fractional anisotropy images were then created by fitting a tensor model to the diffusion images, and were further processed using Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). Briefly, all participants' fractional anisotropy data were aligned in MNI space using the nonlinear registration tool (FNIRT), which uses a b-spline representation of the registration warp field (Rueckert et al. 1999), resulting in fractional anisotropy maps with a matrix size of 182 × 218 × 182 and a voxel size of 1 × 1 × 1 mm³. Next, the mean fractional anisotropy image was calculated and thinned to create a mean fractional anisotropy skeleton representing the centers of all tracts common to the group. Each participant's aligned fractional anisotropy image was thresholded at 0.3 to exclude low fractional anisotropy values that could be contaminated with partial volume effects from other nonwhite matter tissues and to minimize between-participants variability. The resulting image was then projected onto the mean skeleton by filling every voxel of the latter with the maximum fractional anisotropy value perpendicular to the skeleton structure. Voxel-based statistics were performed on these skeletonized images.

Statistical Analyses

Comparison of PM Scores in Older Adults and Young Adults

We first tested for normality of the distribution of PM scores (i.e., percentage of correct responses) using the Kolmogorov-Smirnov test, and for variance homogeneity using the Levene test. PM scores were then compared between groups using Student *t* tests. To measure the magnitude of the effects, we also computed Cohen's *d* (Cohen 1988). Cohen defines effect sizes as small when *d* is approximately 0.2, medium when *d* is approximately 0.5, and large if *d* exceeds 0.8. Statistical analyses were performed with STATISTICA 7 software (StatSoft Inc.).

Whole-Brain Comparison of Gray Matter and White Matter Integrity Between Older Adults and Young Adults

A whole-brain analysis was performed to compare older adults and young adults on gray matter volume. We used an explicit mask with a threshold of 0.5 for gray matter voxel analyses. Differences in gray matter volume are reported for a minimum of 100 voxels, at a statistical threshold of $P < 0.05$, and after family-wise error correction for multiple comparisons. Finally, MNI coordinates of voxels were labeled using the Automated Anatomical Labeling atlas (Tzourio-Mazoyer et al. 2002).

Regarding white matter, nonparametric permutation tests (Nichols and Holmes, 2002) were performed between the older adults and young adults groups. For each comparison, 5000 permutations were performed, and the data were Family-Wise Error-corrected for multiple comparisons ($P < 0.05$) using Threshold-free Cluster Enhancement (Threshold-free Cluster Enhancement; Smith and Nichols 2009) for cluster-wise correction. This statistical toolbox was implemented in FSL 5.0 (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Randomize>). Data were considered significant at $P < 0.05$ (Threshold-free Cluster Enhancement) with a minimum cluster size of 20 voxels. Identified structures were labeled using the John Hopkins University International Consortium for Brain Mapping atlas.

Regression Analyses

Before performing regression analyses, we extracted signal values in the significant clusters obtained from VBM and TBSS. In order to identify the brain correlates of PM decline, both gray matter volume and white matter measures were correlated with TBPM scores in the older group. Then, to demonstrate the specificity of the results, we searched for correlations in young subjects. To determine whether other cognitive functions might contribute to PM decline, correlation analyses were performed in the older adult group between scores obtained in the complementary neuropsychological assessment and TB scores only or ongoing task with TB items. Then, we conducted regression analyses between signal values in the clusters that were significantly correlated with TBPM performance and the cognitive scores collected during the complementary neuropsychological assessment.

Results

Effect of Age on TBPM

The analysis of the ongoing task alone revealed that the 2 groups had equivalent performance ($t(43) = 0.78$, $P = 0.48$, $d = 0.23$). However, when a PM instruction was added, performance on the ongoing task (number of correct responses for the ongoing task) significantly decreased in older adults compared with young

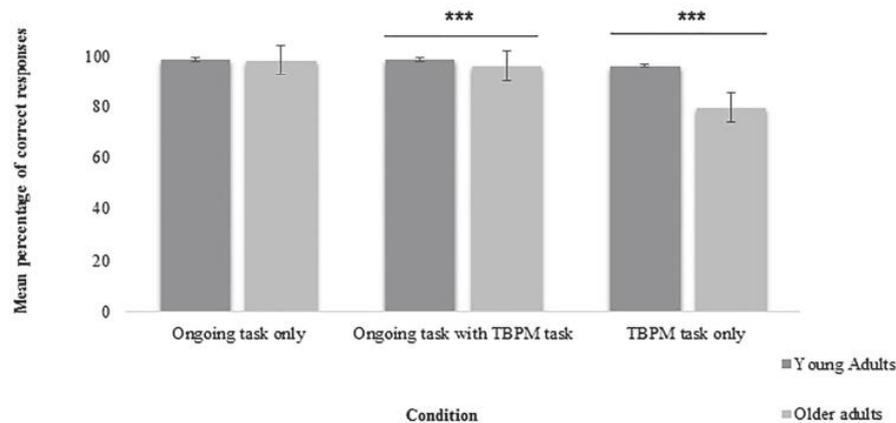


Figure 2. Behavioral results. From left to right: Percentage of correct presses in the ongoing task, the ongoing task with TBPM task and the TBPM task (i.e., prospective items only) for young and older adults. *** $P < 0.001$.

adults ($t(43) = 3.57$, $P < 0.001$, $d = 1.07$). Finally, analysis of TBPM items only revealed that older adults recalled fewer intentions than young adults ($t(43) = 4.06$, $P < 0.001$, $d = 1.21$; see Fig. 2).

Relationship Between PM Decline and Other Cognitive Functions

Older adults performed more poorly than young adults on few cognitive tests, i.e., retrospective episodic memory, processing speed, inhibition and binding in working memory while shifting, updating, and time estimation performances were preserved. Results are reported in Table 2.

No significant correlations were found between the different cognitive scores collected and TB performance. In contrast, Trail Making Test scores, reflecting shifting abilities ($r = -0.47$, $P = 0.026$) and binding in working memory abilities ($r = 0.49$, $P = 0.018$) correlated with the ongoing task with TB items.

Age-Related Changes in Gray Matter Volume

Voxel-wise comparisons of gray matter volume (Fig. 3; see Appendix A for details in Supplementary Materials) revealed that older adults had significantly lower gray matter volume than young adults in the temporal lobe, particularly in the temporal poles and the insula (BA 48), extending to the superior temporal gyrus (BA 41), parahippocampal gyrus (BA 34), hippocampus, thalamus, and caudate nucleus. We also observed a decrease in gray matter volume in frontal regions (BAs 4, 6, 8, 9, 10, 11, and 12), especially in the anterior, superior, and inferior frontal gyri, as well as in posterior cortical areas including the cuneus (BA 17), and lingual (BA 18/19) and fusiform (BA 37) gyri. No significant results were found in the reverse contrast (older > young adults).

Age-Related Differences in White Matter Integrity

TBSS revealed lower fractional anisotropy values for older adults compared with young adults (5000 permutations, $P < 0.05$, Family-Wise Error-corrected, Threshold-free Cluster Enhancement) in the corona radiata, corpus callosum (genu, body, and splenium), uncinate fasciculi, superior longitudinal fasciculi, posterior thalamic radiations, posterior, and retrolenticular

parts of the internal capsule, external capsules, sagittal stratum bilaterally, and inferior, middle, superior peduncles tracts of cerebellar cortex. Overall, white matter alterations were more prominent in the anterior tracts than in the posterior ones (Fig. 4). No significant results were found for the reverse contrast (older > young adults).

Relationships Between Brain Alterations and TBPM Performance

No significant correlations were found between gray matter volume and TBPM performance neither in young adults nor in older adults.

By contrast, for white matter integrity, regression analyses revealed positive correlations between TBPM scores and fractional anisotropy values in white-matter tracts, including the right posterior corona radiata ($r = 0.47$, $P < 0.02$), right fornix ($r = 0.45$, $P < 0.05$), external capsule ($r = 0.44$, $P < 0.05$), left retrolenticular part of the internal capsule ($r = 0.41$, $P < 0.05$), and right posterior thalamic radiation, although the correlation for the latter only approached the significance threshold ($r = 0.37$, $P = 0.08$). In young adults, no significant correlation was found between TBPM scores and fractional anisotropy values in those white-matter tracts, i.e., the right posterior corona radiata ($r = 0.19$, $P = 0.37$), right fornix ($r = 0.35$, $P = 0.11$), external capsule ($r = 0.31$, $P = 0.16$), left retrolenticular part of the internal capsule ($r = 0.19$, $P = 0.38$), and right posterior thalamic radiation ($r = 0.08$, $P = 0.71$). Results are displayed in Supplementary Materials (Appendix B).

Relationship Between Neural Substrates of PM and Other Cognitive Functions

We then examined correlations between fractional anisotropy values (associated to PM) and other cognitive functions in older adults. Scores on the prospective part of the PRMQ were negatively correlated to the integrity of the left retrolenticular internal capsule ($r = -0.53$, $P = 0.009$) and right fornix ($r = -0.50$, $P = 0.015$). Scores on the retrospective part of the PRMQ were negatively correlated with fractional anisotropy values in the right posterior thalamic radiation ($r = -0.44$, $P = 0.035$) and right fornix ($r = -0.45$, $P = 0.031$). Performance on the Stroop test

Table 2 Young and older adults' mean performances (standard deviation) on the complementary cognitive assessment

Cognitive function	Test	Young adults	Older adults	P
Retrospective episodic memory	RL-RI-16	38.27 (\pm 4.59)	33.04 (\pm 5.48)	<0.01
Memory complaints	PRMQ/ prospective part	18.23 (\pm 2.98)	18.52 (\pm 4.21)	0.79
	PRMQ/ retrospective part	14.5 (\pm 2.91)	17.22 (\pm 3.92)	<0.05
Processing speed	Stroop (naming condition)	53.68 (\pm 6.37)	58.13 (\pm 7.43)	<0.05
	TMTA	23.00 (\pm 6.43)	34.04 (\pm 8.51)	<0.001
Executive functions				
Shifting	TMT B-A	118.79 (\pm 69.72)	122.22 (\pm 76.59)	0.87
Inhibition	Stroop (interference condition)	0.63 (\pm 0.18)	1.13 (\pm 0.54)	<0.001
Updating	Running span	73.41 (\pm 11.75)	73.78 (\pm 11.85)	0.91
Binding in working memory	Binding task			
	Correct response	18.96 (\pm 1.05)	15.22 (\pm 3.04)	<0.001
	Reaction times (s)	1615 (\pm 318.80)	1864.31 (\pm 254.48)	<0.01
Time estimation	Time estimation task	30.96 (\pm 26.80)	37.76 (\pm 15.54)	0.30

Note. PRMQ, Prospective and Retrospective Memory Questionnaire; TMT, Trail Making Test.

(naming time) correlated with fractional anisotropy values in the right external capsule ($r = -0.57$, $P = 0.005$) and right fornix ($r = -0.47$, $P = 0.024$). Finally, binding performance (reaction times) was negatively correlated to the integrity of the right posterior thalamic radiation ($r = -0.42$, $P = 0.046$) and right external capsule ($r = -0.55$, $P = 0.007$).

Discussion

The present study investigated the neural substrates of age-related decline in TBPM using a laboratory task combined with a neuropsychological assessment, structural MRI, and DTI. This approach allowed us to examine the respective effects of age-related gray matter atrophy and loss of white matter integrity on TBPM.

Although older adults had no difficulty performing the ongoing task alone (semantic categorization of pictures), they performed more poorly than young adults on the ongoing task when the TBPM task was added. As the TBPM task was perceived as challenging by older adults, they focused on that task to the detriment of the ongoing task. They had insufficient resources to effectively perform both tasks. The decline in TBPM performance in older adults may also reflect an inability to disengage their attention from external information (ongoing task) and focus on intention maintenance (TBPM task) (Burgess et al. 2007). This idea is supported by the fact that ongoing scores with TBPM task of older adults were related to shifting performance. We found another association between binding and ongoing scores with TBPM task. Previous studies have found that binding mediates the age effect on PM (Gonneaud et al. 2011; Lecouvey et al. 2017), the latter study using also a TBPM task. As previously reported in the literature, older individuals have greater difficulties with time monitoring, impairing their TBPM performance (Einstein et al. 1995). The lack of correlation between time estimation and TBPM scores in our study can be due to the fact that older adults have difficulties only in time perception for long targets durations (Lustig 2003, for review). The durations of the delay in our task were probably too short to be associated with the decline of TBPM.

Overall, the decline in TBPM performance can be attributed to a difficulty to recruit sufficient attention and self-initiated

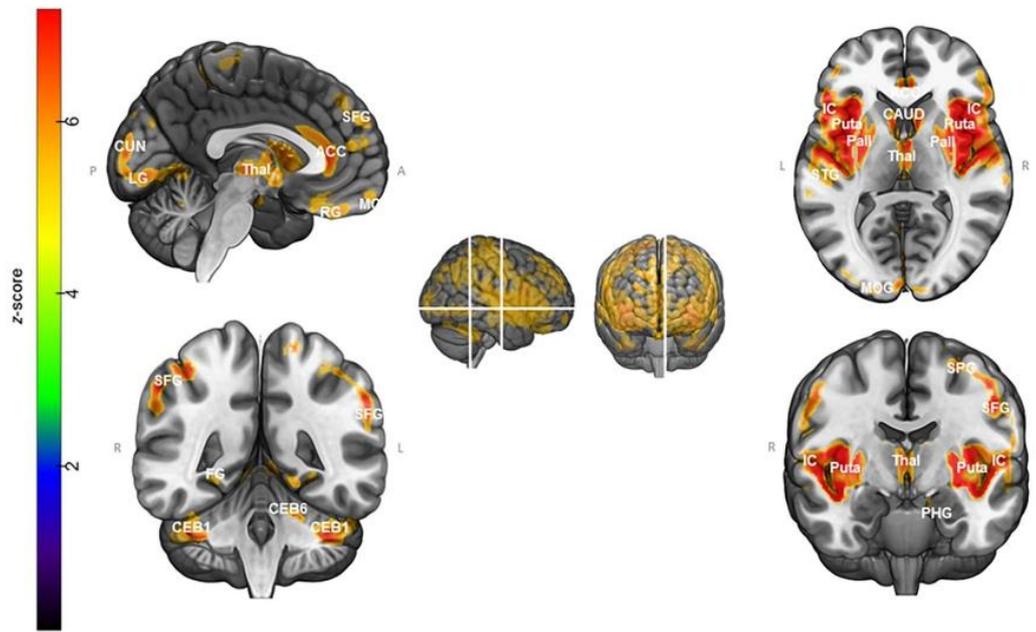
resources to continue monitoring time throughout the task (Jäger and Kliegel 2008; Lecouvey et al. 2017; Maylor et al. 2002; Park et al. 1997).

At the cerebral level, a VBM analysis comparing young and older adults revealed a pattern of gray matter atrophy consistent with previous studies (Ramanoël et al. 2018; Tisserand et al. 2002), and confirming the sensitivity of frontal areas to aging (Gunning-Dixon et al. 2009; Kalpouzos et al. 2009). Although this pattern of brain atrophy encompassed several regions crucial to PM, we surprisingly failed to find any significant correlations between the volume of these brain regions and TBPM performance in older adults. This result suggests that the age-related decline in PM is not directly related to gray matter shrinkage.

The analysis of white matter integrity revealed that older adults had lower fractional anisotropy values in anterior tracts (i.e., uncinate fasciculi, anterior corona radiata, genu and body of corpus callosum, external capsule) and, to a lesser extent, posterior tracts (superior longitudinal fasciculi, posterior thalamic radiations, retrolenticular parts of internal capsule, and sagittal stratum bilaterally). These results are consistent with previous studies showing that the anterior part of the brain is more affected by age than the posterior one (Abe et al. 2002; Barrick et al. 2010; Bennett et al. 2011, 2017; Giorgio et al. 2010; Kantarci et al. 2011; Pfefferbaum et al. 2005; Salat et al. 2005).

The white-matter tracts we found to be altered with age are also known to be involved in cognitive functions that interact with PM. For instance, the anterior part of the corpus callosum plays a role in executive functions (i.e., shifting, inhibition) (Gold et al. 2010; Sullivan et al. 2006). Other tracts such as the fornix and uncinate fasciculus are related to episodic memory (Kennedy and Raz 2010; Metzler-Baddeley et al. 2011).

Contrary to our findings for gray matter, we report, for the first time, significant correlations between age-related decline in TBPM and alterations in white matter microstructure. These correlations concerned the interconnected tracts that form the superior fronto-occipital fasciculus. This network connects the anterior and posterior parts of the brain. This fasciculus, which is part of the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF) (Wu et al. 2016), is known to play a role in the coordination of executive functions (Charlton et al. 2010; Kennedy and Raz 2010) and visual processing (Forkel et al. 2014). More specifically, all projection fibers of the corona radiata are connected to the external and



Note.

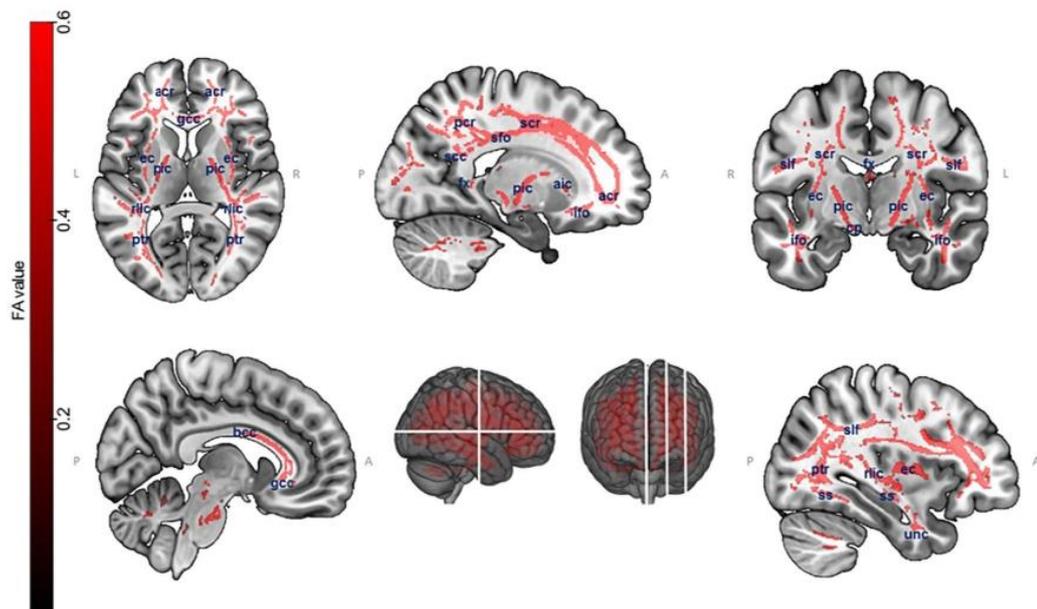
ACC	- anterior cingulate cortex	MOG	- middle occipital gyrus
CAUD	- caudate nucleus	Pall	- pallidum
CEB1	- cerebellum crus 1	PHG	- parahippocampal gyrus
CEB6	- cerebellum lobule 6	Puta	- putamen
CUN	- cuneus	RG	- rectus gyrus
FG	- fusiform gyrus	SFG	- superior frontal gyrus
IC	- insular cortex	SPG	- superior parietal gyrus
LG	- lingual gyrus	STG	- superior temporal gyrus
MOFG	- medial orbitofrontal gyrus		

Figure 3. Pattern of gray matter atrophy in older adults compared with young adults. Results are presented at $P < 0.05$ (Family-Wise Error-corrected, cluster size > 100 voxels).

internal capsules, which in turn are connected to the thalamus (Catani et al. 2002; Mamata et al. 2002). These projection tracts are involved in motor functions (Catani and de Schotten 2008) and, more generally, in motor processing speed (Bendlin et al. 2010). The thalamus, connected to the occipital cortex through thalamic radiations, is involved in the preparation and execution of intentions, and is thought to enable anticipatory processing for checking the clock and pressing the response key (Burgess et al. 2001, 2003). Interestingly, the corona radiata is also connected to the SMA and the precuneus (Vergani et al. 2014), 2 regions that have previously been found to be activated in an fMRI study of PM with older adults (Gonneaud et al. 2017) and also activated in young adults (Momennejad and Haynes

2012). These findings suggest an involvement in clock-checking related to TBPM intention recall (Oksanen et al. 2014). Connecting the thalamus and the hippocampus, the fornix is involved in episodic memory, which closely interacts with PM (Sutherland and Rodriguez 1989). The Figure 5 features a synthetic diagram showing how the IFOF is linked to gray matter regions involved in PM decline in aging.

The anterior part of the IFOF is connected to the rostral prefrontal cortex (rPFC; BA 10), which has been found to be activated during PM tasks (Burgess et al. 2001, 2003, 2011; Okuda et al. 1998, 2007; Simons et al. 2006; Volle et al. 2011), especially for maintaining and retrieving TBPM intentions (Okuda et al. 1998, 2007). Additionally, the rPFC plays a role in time estima-



Note.

acr - anterior corona radiata

aic - anterior limb of the internal capsule

bcc - body of corpus callosum

cp - cerebral peduncle

ec - external capsule

fx - fornix

gcc - genu of the corpus callosum

ifo - inferior fronto-occipital fasciculus

pic - posterior limb of the internal capsule

ptr - posterior thalamic radiation

rlic - retrolenticular part of the internal capsule

scc - splenium of the corpus callosum

scr - superior corona radiata

slf - superior longitudinal fasciculus

sfo - superior fronto-occipital fasciculus

ss - sagittal stratum

unc - uncinatus fasciculus

Figure 4. Voxel-wise comparisons of fractional anisotropy values between older and young adults using nonparametric permutation tests (5000 permutations, $P < 0.05$, Family-Wise Error-corrected, Threshold-free Cluster Enhancement for cluster-wise correction). P -value maps are shown as $(1-p)$ images, displayed on a T1-weighted MRI in MNI space.

tion, allowing individuals to estimate when the action must be executed (Momennejad and Haynes 2012). Anticipatory activity occurs in the rPFC before the SMA activation, reflecting strategic monitoring for clock checks during the TBPM task (Oksanen et al. 2014). Strategic monitoring triggers the motor action for PM recall, suggesting that the rPFC also plays a role in planning (Koechlin et al. 2000; Soon et al. 2008).

Although the cerebellum may contribute to TBPM, we found that white matter integrity and the volume of the cerebellum were impaired by aging in accordance with other studies (e.g., Abe et al. 2008) but they were not associated with TBPM decline. This could be due to the fact that the duration of delays was always the same, making it as continuous cyclic whereas the cerebellum is involved in noncyclic tasks of time perception and longtime perception periods (Breska and Ivry 2016; Coull et al. 2011).

The lack of significant correlations between TBPM and white matter in young adults shows that our findings in older adults are a specific age-related phenomenon.

Regarding correlations between fractional anisotropy values (associated to PM) and other cognitive functions, we found associations with subjective measure of episodic memory, binding and processing speed, suggesting that the decline in PM may, at least in part, be explained by a decline in these functions. This result is not surprising, as other studies have shown that PM closely interacts with these functions (Hainselin et al. 2011). More specifically, a decline in retrospective episodic memory contributes to age-related PM decline (Lecouvey et al. 2017). The retrieval of the content of the intention in episodic memory relies on controlled processes that are impaired with age (McDaniel and Einstein, 2000). Our results indicated that the age-related TBPM decline may also stem from difficulties in

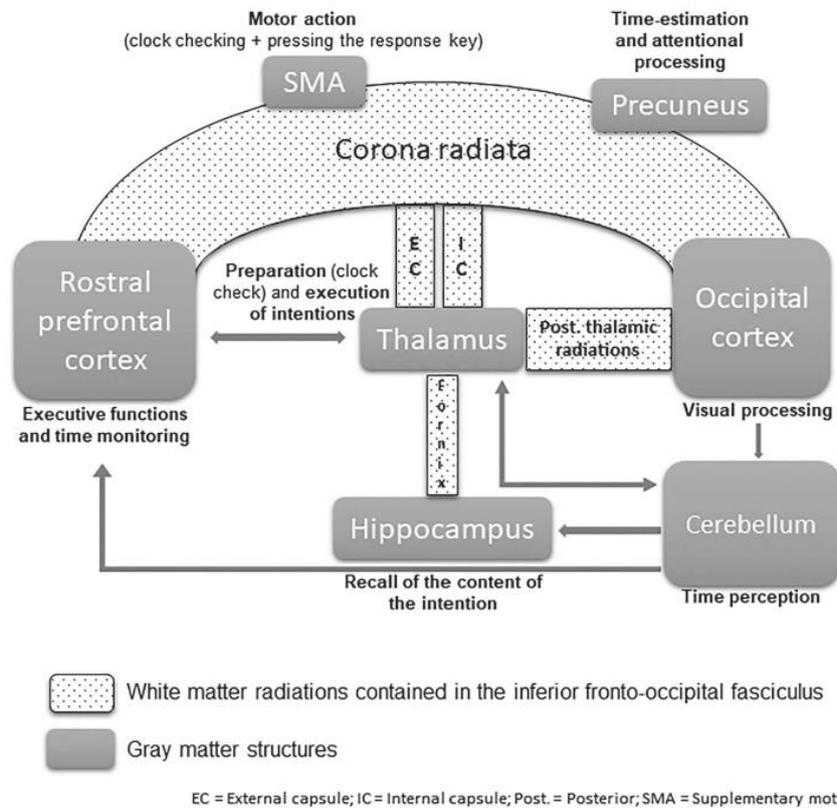


Figure 5. Impaired white-matter tracts associated with the decline in prospective memory in normal aging. The inferior fronto-occipital fasciculus (in small black dots), containing corona radiata, external capsule, internal capsule, fornix, and posterior thalamic radiations is associated with gray-matter structures (in gray). The timing network is integrated to the figure, containing the prefrontal cortex, the thalamus, the hippocampus, the supplementary motor area, the parietal cortex (precuneus), and the cerebellum. Gray arrows represent the frontocerebellar network loop for processing of time durations.

creating, maintaining, and retrieving associations in memory via the binding process.

We did not find all the expected correlations between TBPM scores and cognitive functions, i.e., executive functions, binding, retrospective episodic memory, and time estimation in the group of older adults. This result could be explained by the relative preservation of some abilities (updating and short-intervals time estimation for instance) in the group of older adults. However, some cognitive functions are associated either with fractional anisotropy (i.e., processing speed, subjective episodic memory) or ongoing scores with TBPM task (i.e., shifting), whereas binding is associated with both, which highlights its key role in age-related PM decline. Finally, processing speed may also contribute to the age-related decline in PM performance (Kant et al. 2014). The general slowdown observed in aging alters the ability to perform 2 tasks quickly and concurrently. More specifically, it disturbs the ability to monitor time, and hence to execute intentions at the appropriate moment (Hertzog et al., 2003).

Limitations

Regarding the PM task, participants were instructed to respond with the right or left index for ongoing activity and right middle finger for PM intentions. Instructions were displayed visually during the task with a picture under the target image, which may

have helped to remember the retrospective component of PM intentions “I had to remember to press a key response”. However, to be effective, the support of the retrospective component implies the prospective component retrieval. Furthermore, the image of fingers was present during the whole task and does not, in itself, make it possible to determine the exact time to interrupt the ongoing task and execute the prospective action. Otherwise, the PM task did not include any measure of clock-checking to explore the monitoring of participants. Finally, the PM task was designed not to be too difficult for older participants in order to avoid possible floor effects. Although the PM condition measured correctly PM abilities in older adults, the task was too easy for young participants as attested by a ceiling effect. However, the young adult group was above all used to identify disrupted white-matter tracts in the older one in order to explore whether the decline in TBPM performance was associated with white matter disruption in aging.

Conclusion

Given the literature in the fields of memory and aging, we expected gray matter and white matter alterations in some specific brain areas to be correlated with TBPM performance. However, we only found significant associations for fractional anisotropy values. This suggests that PM, particularly TBPM,

is more sensitive to age-related alterations of white matter integrity than to changes in gray matter volume. These results confirm, and extend to the field of PM, the view that a disconnection process, rather than neuronal loss, may be a major mechanism in aging, contributing to cognitive decline (Bennett and Madden 2014; Liu et al. 2017, for a review; O'Sullivan et al. 2001; Sala et al. 2012). Age-related TBPM decline is related to disruptions in the white-matter tracts that constitute the IFOF. We surmise that PM decline is first associated with the disruption of white-matter tracts, then with gray matter atrophy. In this case, it would be interesting to include older participants, to observe the PM decline over time and find correlations between gray matter and PM performance.

Supplementary Material

Supplementary material can be found at *Cerebral Cortex* online.

Notes

Conflict of Interest: None declared.

Funding

Association France-Alzheimer and Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Ethics Approval

This study was approved by the Nord-Ouest III French Ethics Committee.

References

- Abe O, Aoki S, Hayashi N, Yamada H, Kunimatsu A, Mori H, Yoshikawa T, Okubo T, Ohtomo K. 2002. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol Aging*. 23(3):433-441. doi: 10.1016/S0197-4580(01)00318-9.
- Abe O, Yamasue H, Aoki S, Suga M, Yamada H, Kasai K, Masutani Y, Nobuyuki K, Nobumasa K, Ohtomo K. 2008. Aging in the CNS: comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiol Aging*. 29(1):102-116. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.003.
- Alvarez JA, Emory E. 2006. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*. 16(1):17-42. doi: 10.1007/s11065-006-9002-x.
- Barrick TR, Charlton RA, Clark CA, Markus HS. 2010. White matter structural decline in normal ageing: a prospective longitudinal study using tract-based spatial statistics. *Neuroimage*. 51(2):565-577. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.033.
- Beck AT, Ward C, Mendelson M. 1961. Beck depression inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry*. 4(6):561-571. doi: 10.1093/ndt/gfr086.
- Bendlin BB, Fitzgerald ME, Ries ML, Xu G, Kastman EK, Thiel BW, Rowley HA, Lazar M, Alexander AL, Johnson SC. 2010. White matter in aging and cognition: a cross-sectional study of microstructure in adults aged eighteen to eighty-three. *Dev Neuropsychol*. 35(3):257-277. doi: 10.1080/87565641003696775.
- Bennett IJ, Greenia DE, Maillard P, Sajjadi SA, DeCarli C, Corrada MM, Kawas CH. 2017. Age-related white matter integrity differences in oldest-old without dementia. *Neurobiol Aging*. 56:108-114. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.013.
- Bennett IJ, Madden DJ. 2014. Disconnected aging: cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*. 276:187-205. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.026.
- Bennett IJ, Madden DJ, Vaidya CJ, Howard JH, Howard DV. 2011. White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. *Neurobiol Aging*. 32(12):2317.e1-2317.e12. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.017.
- Bisiacchi PS, Schiff S, Ciccola A, Kliegel M. 2009. The role of dual-task and task-switch in prospective memory: behavioural data and neural correlates. *Neuropsychologia*. 47(5):1362-1373. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.034.
- Block RA, Zakay D, Hancock PA. 1998. Human aging and duration judgments: a meta-analytic review. *Psychol Aging*. 13(4):584-596. doi: 10.1037/0882-7974.13.4.584.
- Breska A, Ivry RB. 2016. Taxonomies of timing: where does the cerebellum fit in? *Curr Opin Behav Sci*. 8:282-288. doi: 10.1016/j.cobeha.2016.02.034.
- Burgess PW, Dumontheil I, Gilbert SJ. 2007. The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends Cogn Sci*. 11(7):290-298. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.004.
- Burgess PW, Gonen-Yaacovi G, Volle E. 2011. Functional neuroimaging studies of prospective memory: what have we learnt so far? *Neuropsychologia*. 49(8):2246-2257. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.014.
- Burgess PW, Quayle A, Frith CD. 2001. Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*. 39(6):545-555. doi: 10.1016/S0028-3932(00)00149-4.
- Burgess PW, Scott SK, Frith CD. 2003. The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*. 41(8):906-918. doi: 10.1016/S0028-3932(02)00327-5.
- Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. 2002. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*. 17(1):77-94. doi: 10.1006/nimg.2002.1136.
- Catani M, De Schotten MT. 2008. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*. 44(8):1105-1132. doi: 10.1016/j.cortex.2008.05.004.
- Charlton RA, Barrick TR, Lawes INC, Markus HS, Morris RG. 2010. White matter pathways associated with working memory in normal aging. *Cortex*. 46(4):474-489. doi: 10.1016/j.cortex.2009.07.005.
- Cohen J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Cona G, Rothen N. 2019. In: Rummel J, McDaniel MA, editors. *Abingdon-on-Thames Neuropsychological and physiological correlates of prospective memory*. Current is. United Kingdom: Routledge.
- Coull JT, Cheng R, Meck WH. 2011. Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology*. 36:3-25. doi: 10.1038/npp.2010.113.
- Einstein GO, McDaniel MA. 1990. Normal aging and prospective memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 16(4):717-726.
- Einstein GO, McDaniel MA, Richardson SL, Guynn MJ, Cunfer A. 1995. Aging and prospective memory: examining the influences of self-initiated retrieval processes. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 21(4):996-1007. doi: 10.1037/0278-7393.21.4.996.
- Einstein GO, McDaniel MA, Smith RE, Shaw P. 1998. Habitual prospective memory and aging: remembering intentions and forgetting actions. *Psychol Sci*. 9(4):284-288. doi: 10.1111/1467-9280.00056.

- Einstein GO, McDaniel MA, Thomas R, Mayfield S, Shank H, Morisette N, Breneiser J. 2005. Multiple processes in prospective memory retrieval: factors determining monitoring versus spontaneous retrieval. *J Exp Psychol Gen.* 134(3):327–342. doi: 10.1037/0096-3445.134.3.327.
- Forkel SJ, De Schotten MT, Kawadler JM, Dell'Acqua F, Danek A, Catani M. 2014. The anatomy of fronto-occipital connections from early blunt dissections to contemporary tractography. *Cortex.* 56:73–84. doi: 10.1016/j.cortex.2012.09.005.
- Gao J, Cheung RTF, Chan YS, Chu LW, Mak HKF, Lee TMC. 2014. The relevance of short-range fibers to cognitive efficiency and brain activation in aging and dementia. *PLoS One.* 9(4):1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0090307.
- Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, Bosnell R, Smith S, De Stefano N, Johansen-Berg H. 2010. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage.* 51(3):943–951. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.004.
- Golden CJ. 1976. Identification of brain disorders by the Stroop color and word test. *Journal of Clinical Psychology.* 32(3): 654–658.
- Gold BT, Powell DK, Xuan L, Jicha GA, Smith CD. 2010. Age-related slowing of task switching is associated with decreased integrity of frontoparietal white matter. *Neurobiol Aging.* 31(3):512–522. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.005.
- Gonneaud J, Kalpouzos GG, Bon L, Viader F, Eustache F, Desgranges BA. 2011. Distinct and shared cognitive functions mediate event and time-based prospective memory impairment in normal ageing. *Memory.* 19(4):360–377. doi: 10.1080/09658211.2011.570765.
- Gonneaud J, Lecouvey G, Groussard M, Gaubert M, Landeau B, Mézenge F, de la Sayette V, Eustache F, Desgranges B, Rauchs G. 2017. Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging Behav.* 11(6):1873–1884. doi: 10.1007/s11682-016-9661-z.
- Gonneaud J, Rauchs G, Groussard M, Landeau B, Mézenge F, de La Sayette V, Eustache F, Desgranges B. 2014. How do we process event-based and time-based intentions in the brain? An fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Hum Brain Mapp.* 35(7):3066–3082. doi: 10.1002/hbm.22385.
- Greenwood PM. 2007. Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis. *Neuropsychology.* 21(6):657–673. doi: 10.1037/0894-4105.21.6.657.
- Guerdoux-ninot E, Martin S, Jaillard A, Brouillet D, Guerdoux-ninot E. 2019. Validity of the French prospective and retrospective memory questionnaire (PRMQ) in healthy controls and in patients with no cognitive impairment , mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J Clin Exp Neuropsychol.* 41(9):888–904. doi: 10.1080/13803395.2019.1625870.
- Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng JC, Alexopoulos GS. 2009. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry.* 24(2):109–117. doi: 10.1002/gps.2087.
- Hainselin M, Quinette P, Desgranges B, Martinaud O, Hannequin D, De SV, Viader F, Eustache F, Hainselin M, Quinette P et al. 2011. Can we remember future actions yet forget the last two minutes? Study in transient global amnesia. *J Cogn Neurosci.* 23(12):4138–4149.
- El Haj M, Moroni C, Samson S, Fasotti L, Allain P. 2013. Brain and cognition prospective and retrospective time perception are related to mental time travel: evidence from Alzheimer ' s disease. *Brain Cogn.* 83:45–51.
- Hertzog C, Dixon RA, Hultsch DF, Macdonald SWS. 2003. Latent change models of adult cognition: are changes in processing speed and working memory associated with changes in episodic memory? *Psychol Aging.* 18(4):755–769. doi: 10.1037/0882-7974.18.4.755.
- Hogan MJ. 2004. The cerebellum in thought and action: a fronto-cerebellar aging hypothesis. *New Ideas Psychol.* 22:97–125. doi: 10.1016/j.newideapsych.2004.09.002.
- Ivry RB, Keele SW. 1989. Timing functions of the cerebellum. *J Cogn Neurosci.* 1(2):136–152. doi: 10.1162/jocn.1989.1.2.136.
- Jäger T, Kliegel M. 2008. Time-based and event-based prospective memory across adulthood: underlying mechanisms and differential costs on the ongoing task. *J Gen Psychol.* 135(1):4–22. doi: 10.3200/GENP.135.1.4-22.
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage.* 17(2):825–841. doi: 10.1006/nimg.2002.1132.
- Kalpouzos G, Chételat G, Baron JC, Landeau B, Mevel K, Godeau C, Barré L, Constans JM, Viader F, Eustache F et al. 2009. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging *Neurobiol Aging.* 30(1):112–124. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019.
- Kalpouzos G, Eriksson J, Sjölie D, Molin J, Nyberg L. 2010. Neurocognitive systems related to real-world prospective memory. *PLoS One.* 5(10). doi: 10.1371/journal.pone.0013304.
- Kant N, Van Den, Van ZMJE, Frijns CJM, Kappelle LJ, Postma A. 2014. Neuropsychologia functional correlates of prospective memory in stroke. *Neuropsychologia.* 60:77–83. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.05.015.
- Kantarci K, Senjem ML, Avula R, Zhang B, Samikoglu AR, Weigand SD, Przybelski SA, Edmonson HA, Vemuri P, Knopman DS et al. 2011. Diffusion tensor imaging and cognitive function in older adults with no dementia. *Neurology.* 77(1):26–34. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822313dc.
- Kennedy KM, Raz N. 2010. Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia.* 47(3):916–927. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.001.Aging.
- Kidder DP, Park DC, Hertzog C, Morrell RW. 1997. Prospective memory and aging: the effects of working memory and prospective memory task load. *Aging, Neuropsychol Cogn.* 4(2):93–112. doi: 10.1080/13825589708256639.
- Kliegel M, Martin M, McDaniel MA, Einstein GO. 2001. Varying the importance of a prospective memory task: differential effects across time- and event-based prospective memory. *Memory.* 9(1):1–11. doi: 10.1080/09658210042000003.
- Koechlin E, Corrado G, Pietrini P, Grafman J. 2000. Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proc Natl Acad Sci.* 97(13):7651–7656. doi: 10.1073/pnas.130177397.
- Lecouvey G, Gonneaud J, Piolino P, Madeleine S, Orriols E, Fleury P, Eustache F, Desgranges B. 2017. Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffect Neurosci Psychol.* 7(1):1304610. doi: 10.1080/20009011.2017.1304610.
- Li S-C, Lindenberger U. 1999. Cross-level unification: A computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems and dedifferentiation of cognitive abilities in old age. In: Nilsson L, Markowitsch H, editors. *Cognitive Neuroscience of Memory.* Hogrefe & Huber: Seattle, Washington, pp. 103–146.

- Liu H, Yang Y, Xia Y, Zhu W, Leak RK, Wei Z, Wang J, Hu X. 2017. Aging of cerebral white matter. *Ageing Res Rev.* 34:64–76. doi: 10.1016/j.arr.2016.11.006.
- Lustig C. 2003. Grandfather's clock: attention and interval timing in older adults. In: W. H. Meck (Ed.), *Functional and neural mechanisms of interval timing*. Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 261–294.
- Madden DJ, Bennett J, Burzynska A, Potter GG, Chen N, Song AW. 2012. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta—Mol Basis Dis.* 1822(3):386–400. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.08.003.
- Mamata H, Mamata Y, Westin C, Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Maier SE. 2002. High-resolution line scan diffusion tensor MR imaging of white matter fiber tract anatomy. *Am J Neuroradiol.* 23(1):67–75. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11827877>.
- Mattis S. 1976. In: Bellack L, Karasu T, editors. *Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients*. New-York, NY: Grune and Stratton.
- Maylor EA, Smith G, Della Sala S, Logie RH. 2002. Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: an experimental study. *Mem Cognit.* 30(6):871–884. doi: 10.3758/Bf03195773.
- McDaniel MA, Einstein GO. 2000. Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: a multiprocess framework. *Appl Cogn Psychol.* 14(7):S127–S144. doi: 10.1002/acp.775.
- Meck WH. 2005. Neuropsychology of timing and time perception. *Brain Cogn.* 58:1–8. doi: 10.1016/j.bandc.2004.09.004.
- Metzler-Baddeley C, Jones DK, Belaroussi B, Aggleton JP, O'Sullivan MJ. 2011. Frontotemporal connections in episodic memory and aging: a diffusion MRI Tractography study. *J Neurosci.* 31(37):13236–13245. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2317-11.2011.
- Momennejad I, Haynes JD. 2012. Human anterior prefrontal cortex encodes the “what” and “when” of future intentions. *Neuroimage.* 61(1):139–148. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.079.
- Nichols TE, Holmes AP. 2002. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp.* 25(August 1999):1–25. doi: 10.1002/hbm.1058 [pii].
- O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. 2001. Evidence for cortical “disconnection” as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology.* 57(4):632–638. doi: 10.1212/WNL.57.4.632.
- Oksanen KM, Waldum ER, McDaniel MA, Braver TS. 2014. Neural mechanisms of time-based prospective memory: evidence for transient monitoring. *PLoS One.* 9(3). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092123>.
- Okuda J, Fujii T, Ohtake H, Tsukiura T, Yamadori A, Frith CD, Burgess PW. 2007. Differential involvement of regions of rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10) in time- and event-based prospective memory. *Int J Psychophysiol.* 64(3):233–246. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2006.09.009.
- Okuda J, Fujii T, Yamadori A, Kawashima R, Tsukiura T, Fukatsu R, Suzuki K, Ito M, Fukuda H. 1998. Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans. *Neurosci Lett.* 253(2):127–130. doi: 10.1016/S0304-3940(98)00628-4.
- Park DC, Hertzog C, Kidder DP, Morrell RW et al. 1997. Effect of age on event-based and time-based prospective memory. *Psychol Aging.* 12(2):314–327. doi: 10.1037//0882-7974.12.2.314.
- Peira N, Ziaei M, Persson J. 2016. Age differences in brain systems supporting transient and sustained processes involved in prospective memory and working memory. *Neuroimage.* 125:745–755. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.075.
- Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Sullivan EV. 2005. Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: evidence from diffusion tensor imaging. *Neuroimage.* 26(3):891–899. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.034.
- Pollack I, Johnson LB, Knaff PR. 1959. Running memory span. *Journal of experimental Psychology.* 57(3):137. doi: 10.1037/h0046137.
- Quinette P, Guillery-Girard B, Hainselin M, Laisney M, Desgranges B, Eustache F. 2013. Évaluation Du buffer Épisodique: Deux Épreuves Testant les Capacités D'Association et De Stockage D'Informations Verbales et Spatiales. *Rev Neuropsychol.* 5(1):56–62. doi: 10.1684/nrp.2013.0254.
- Raghavan RT, Prevosto V, Sommer MA. 2016. ScienceDirect contribution of cerebellar loops to action timing. *Curr Opin Behav Sci.* 8:28–34. doi: 10.1016/j.cobeha.2016.01.008.
- Ramanoël S, Hoyau E, Kauffmann L, Renard F, Pichat C, Boudiaf N, Krainik A, Jaillard A, Baciou M. 2018. Gray matter volume and cognitive performance during normal aging. A voxel-based morphometry study. *Front Aging Neurosci.* 10(Aug):1–10. doi: 10.3389/fnagi.2018.00235.
- Reitan R. 1971. Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Percept Mot Skills.* 33(2):575–581. doi: 10.2466/pms.1971.33.2.575.
- Reuter-lorenz PA. 2002. New visions of the aging mind and brain. *Trends Cogn Sci.* 6(9):394–400.
- Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DLG, Leach MO, Hawkes DJ. 1999. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging.* 18(8):712–721. doi: 10.1109/42.796284.
- Rueda AD, Schmitter-edgecombe M. 2009. Time estimation abilities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology.* 23(2):178–188. doi: 10.1037/a0014289.
- Sala S, Agosta F, Pagani E, Copetti M, Comi G, Filippi M. 2012. Microstructural changes and atrophy in brain white matter tracts with aging. *Neurobiol Aging.* 33(3):488–498. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.027.
- Salat DH, Tuch DS, Greve DN, Van Der Kouwe AJW, Hevelone ND, Zaleta AK, Rosen BR, Fischl B, Corkin S, Diana Rosas H et al. 2005. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging.* 26(8):1215–1227. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.09.017.
- Simons JS, Schölvinck ML, Gilbert SJ, Frith CD, Burgess PW. 2006. Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI. *Neuropsychologia.* 44(8):1388–1397. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.005.
- Smith G, Del Sala S, Logie RH, Maylor EA. 2000. Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: a questionnaire study. *Memory.* 8(5):311–321. doi: 10.1080/09658210050117735. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09658210050117735>.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE et al. 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage.* 23(Suppl 1):S208–S219. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.051. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501092>.

- Smith SM, Nichols TE. 2009. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage*. 44(1):83–98. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.061. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18501637>.
- Soon CS, Brass M, Heinze HJ, Haynes JD. 2008. Unconscious determinants of free decisions in the human brain. *Nat Neurosci*. 11(5):543–545. doi: 10.1038/nn.2112.
- Spielberger C. 1983. *Manual for the State-Trait anxiety inventory: STAI*. Palo alto, CA: Consult Psychol Press.
- Sullivan EV, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A. 2006. Selective age-related degradation of anterior callosal fiber bundles quantified in vivo with fiber tracking. *Cereb Cortex*. 16(7):1030–1039. doi: 10.1093/cercor/bhj045.
- Sutherland RJ, Rodriguez AJ. 1989. The role of the fornix/fimbria and some related subcortical structures in place learning and memory. *Behav Brain Res*. 32(3):265–277. doi: 10.1016/S0166-4328(89)80059-2.
- Tisserand DJ, Pruessner JC, Sanz Arigita EJ, Van Boxtel MPJ, Evans AC, Jolles J, Uylings HBM. 2002. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 17(2):657–669. doi: 10.1016/S1053-8119(02)91173-0.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*. 15(1):273–289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11771995>.
- Uttl B. 2008. Transparent meta-analysis of prospective memory and aging. *PLoS One*. 3(2). doi: 10.1371/journal.pone.0001568.
- Vanneste S, Baudouin A, Bouazzaoui B, Taconnat L. 2016. Age-related differences in time-based prospective memory: the role of time estimation in the clock monitoring. *Memory*. 24(6):812–825. doi: 10.1080/09658211.2015.1054837.
- Van der Linden F, Lacerda M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calacis F, Wynn C, Adam S. 2014. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In Van der Linden M, GREMEM, editors, *L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage*. Marseille : Solal, pp. 25–47.
- Vergani F, Lacerda L, Martino J, Attems J, Morris C, Mitchell P, De SMT, Acqua FD. 2014. White matter connections of the supplementary motor area in humans. doi: 10.1136/jnnp-2013-307492.
- Volle E, Gonen-Yaacovi G, de Lacy Costello A, Gilbert SJ, Burgess PW. 2011. The role of rostral prefrontal cortex in prospective memory: a voxel-based lesion study. *Neuropsychologia*. 49(8):2185–2198. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.045. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.045>.
- Wu Y, Sun D, Yong W, Yibao W. 2016. Subcomponents and connectivity of the inferior fronto-occipital fasciculus revealed by diffusion spectrum imaging fiber tracking. *Front Neuroanat*. 10(Sept):1–13. doi: 10.3389/fnana.2016.00088.

3.2.2.3. Etudes en imagerie fonctionnelle de repos

Une autre méthode d'exploration en imagerie consiste à étudier les réseaux de la connectivité cérébrale au repos. Cette technique examine l'activité cérébrale au repos sans réalisation d'une tâche particulière reflétant la communication entre les différentes régions cérébrales (Biswal et al., 1995; Damoiseaux et al., 2006). Plusieurs travaux ont rapporté l'existence de plusieurs réseaux fonctionnels au repos (Damoiseaux et al., 2006; Fox et al., 2005). Ces réseaux sont constitués de régions séparées sur le plan anatomique mais associés fortement sur le plan fonctionnel. Huit réseaux fonctionnels ont pu être mis en évidence : le réseau du mode par défaut ; le réseau frontopariétal ; le réseau cingulo-operculaire (anciennement réseau de la saillance) ; le réseau attentionnel ventral ; le réseau attentionnel dorsal ; les réseaux somatomoteur, auditif et visuel (Doucet et al., 2019; Power et al., 2011; Smith et al., 2009; Yeo et al., 2011) (voir Figure 12).

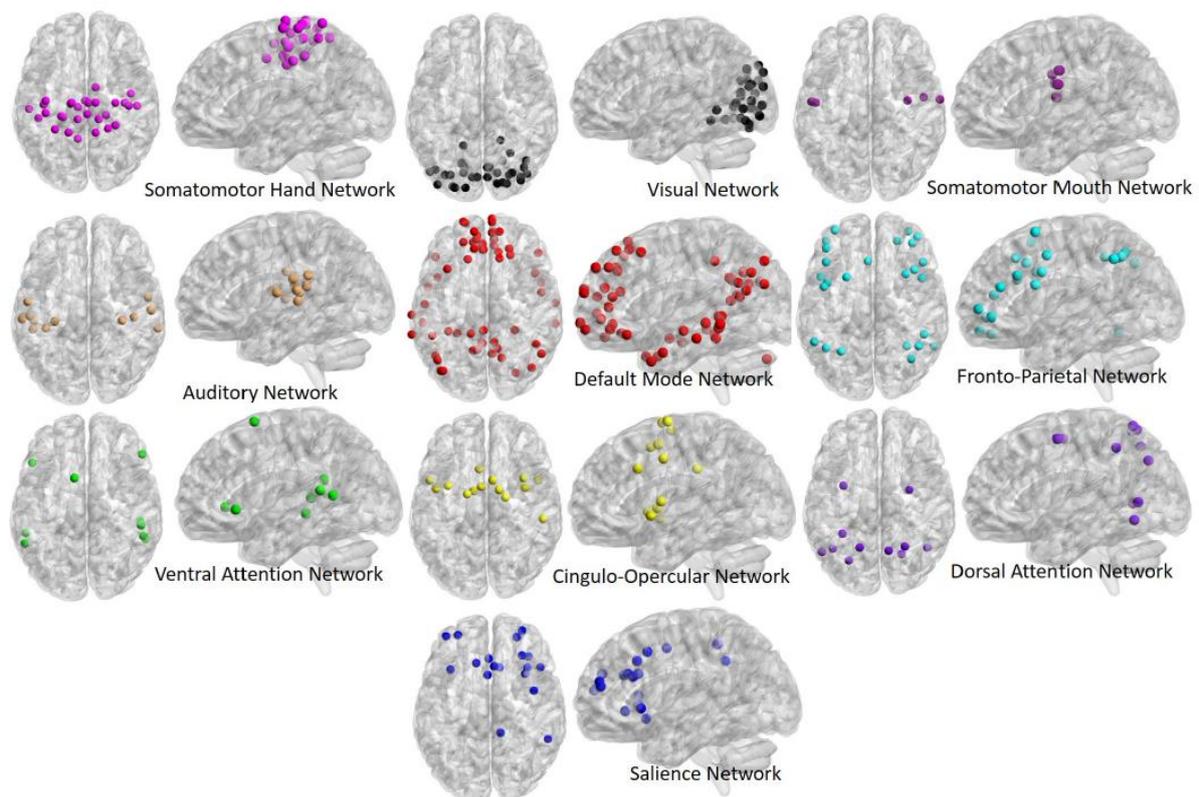


Figure 12: Découpage fonctionnel des différents réseaux de connectivité cérébrale au repos tirée de Power et al. (2011)

De nombreuses études ont mis en évidence des réductions de la connectivité au repos au cours du vieillissement dans le réseau du mode par défaut (Damoiseaux et al., 2008; Esposito et

al., 2008; Mak et al., 2017 pour revue). Le réseau frontopariétal est également sensible aux effets de l'âge (Campbell et al., 2012; Madhyastha & Grabowski, 2014; Marstaller et al., 2015), de même que le réseau attentionnel dorsal (Madhyastha & Grabowski, 2014; Varangis et al., 2019) et le réseau de la saillance (Meier et al., 2012; Onoda et al., 2012). Des dommages sur ces réseaux, telles que des hypoconnexions ou des lésions, fragilisent le fonctionnement de la cognition. Plusieurs études ont montré qu'une diminution de la mémoire épisodique verbale chez des sujets âgés sains était associée à une altération de la connectivité au repos au niveau du réseau du mode par défaut (Salami et al., 2014; Staffaroni et al., 2018; Wang et al., 2010; Ward et al., 2015). Ce même réseau est associé à un déficit en mémoire épisodique visuospatiale, avec des diminutions de la connectivité dans les réseaux frontopariétaux et somatomoteurs (Suri et al., 2017). La mémoire de travail n'échappe pas aux effets du vieillissement en lien avec des altérations de la connectivité au repos au niveau du réseau du mode par défaut (Sambataro et al., 2010).

Les régions des réseaux cérébraux au repos sont intégrées ensemble fonctionnellement et structurellement. L'intégrité structurelle des fibres de substance blanche, mesurée par la fraction d'anisotropie, est associée à la connectivité fonctionnelle au repos (Marstaller et al., 2015 pour revue). On ignore encore dans quelle mesure la structure soutient la fonction et inversement, et surtout l'impact de ces altérations structurelles sur les réseaux fonctionnels et la cognition. Les études à ce sujet restent très limitées dans le vieillissement sain. L'étude d'Andrews-Hanna et al. (2007) est la seule à avoir révélé qu'un déficit de mémoire épisodique chez des sujets âgés sains comparativement à des sujets jeunes était associé à une altération de la connectivité du réseau du mode par défaut, ainsi que des altérations de l'intégrité des fibres de substance blanche dans la corona radiata postérieure, le faisceau longitudinal supérieur et le cingulum. A l'heure actuelle, aucune étude s'est intéressée aux effets de l'âge sur la connectivité au repos en lien avec le déclin de la mémoire prospective. Dans la continuité de la première étude, la deuxième étude de cette thèse s'est donc intéressée à l'impact des modifications anatomiques et fonctionnelles liées à l'âge en lien avec le déclin de la mémoire prospective time-based.

Etude 2 : Structural and functional brain abnormalities responsible for the age-related decline in *time-based* prospective memory

Alexandrine Morand, Shailendra Segobin, Grégory Lecouvey, Julie Gonneaud, Francis Eustache, Géraldine Rauchs et Béatrice Desgranges

Article en révision dans la revue *Cerebral cortex*

Position du problème

Dans la précédente étude, nous avons montré que le déclin de la mémoire prospective dans le vieillissement était associé à des altérations de l'intégrité de substance blanche au niveau du faisceau fronto-occipital, plutôt qu'à des altérations de la substance grise. Les études en IRMf d'activation en lien avec le déficit de la mémoire prospective *time-based* ont montré que les réseaux fonctionnels s'altèrent et deviennent moins spécifiques chez les sujets âgés sains. La connectivité fonctionnelle est sensible aux effets de l'âge, en partie dus, à la diminution de l'intégrité de la substance blanche, altérant la communication entre les régions cérébrales durant les tâches cognitives et au repos. Ainsi, l'exploration de la connectivité fonctionnelle au repos est une mesure intéressante pour explorer indirectement l'organisation neuronale fonctionnelle au repos avec l'âge et son impact sur la mémoire prospective *time-based*. Quelques études ont mis en évidence qu'une diminution de la connectivité au repos au niveau du réseau par défaut et sur le réseau fronto-pariétal était en lien avec un déficit en mémoire épisodique des sujets âgés sains. En revanche, l'impact des altérations de la connectivité au repos sur le déclin de la mémoire prospective n'a pas été encore étudié. Dans ce contexte, l'objectif de cette étude était d'explorer comment les altérations des réseaux de connectivité au repos liées à l'âge étaient reliées à la performance en mémoire prospective, et si ces altérations étaient associées aux altérations de l'intégrité de la substance blanche précédemment trouvées.

Méthodologie

Cette étude s'inscrit dans la continuité de l'étude 1 incluant le même échantillon, 22 sujets sains jeunes (18 – 35 ans, moyenne \pm écart-type : 25 ± 5.2 ans) et 23 sujets sains âgés (51 – 76 ans, $m = 63 \pm 6,1$ ans), ainsi que la même épreuve de mémoire prospective. Des analyses de la connectivité au repos de régions d'intérêts à régions d'intérêt (ROI-to-ROI) ont été conduites afin

de comparer la connectivité fonctionnelle au repos des sujets âgés par rapport aux sujets jeunes sur l'ensemble du cerveau. Des régressions ont ensuite été réalisées entre les altérations de la connectivité au repos et les performances de mémoire prospective time-based dans chaque groupe. Les altérations de la connectivité au repos, corrélant avec les scores time-based chez les sujets âgés, ont par la suite été corrélées aux altérations de l'intégrité des faisceaux de substance blanche issues de l'étude précédente.

Principaux résultats

La comparaison de la connectivité au repos sur le cerveau entier entre les sujets jeunes et les sujets âgés sains a révélé une atteinte de la connectivité des réseaux au repos dans le vieillissement, principalement dans les régions postérieures. Certaines de ces altérations étaient corrélées avec la performance en mémoire prospective time-based. Ces corrélations étaient localisées au niveau du réseau somato-moteur, du réseau de la saillance et dans la partie pariétale du réseau fronto-pariétal. De plus ces corrélations étaient associées avec une altération de l'intégrité de la *corona radiata* postérieure et de la capsule externe. Nos résultats suggèrent que les altérations de la connectivité fonctionnelle au repos ainsi que les altérations structurales de la substance blanche contribuent conjointement au déclin de la mémoire prospective time-based lié à l'âge.

Structural and functional brain abnormalities associated to the age-related decline in time-based prospective memory: a resting-state functional MRI study

(Soumission à Cerebral Cortex)

Alexandrine Morand^a, Shailendra Segobin^a, Grégory Lecouvey^a, Julie Gonneaud^b, Francis Eustache^a, Géraldine Rauchs^a and Béatrice Desgranges^{a*}

^a Normandie Université, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, GIP Cyceron, 14000 Caen, France

^b Normandie Université, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

*Correspondence:

Béatrice Desgranges
Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH)
Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS)
2, rue des Rochambelles
F-14032 Caen Cedex CS 14032
France
Tel.: +33(0)2 31 56 83 81
Fax: +33(0)2 31 56 83 91
beatrice.desgranges@unicaen.fr

Running title: Neural substrates of prospective memory decline in aging

Abstract

Time-based prospective memory (TBPM) is defined as the ability to remember performing intended actions at a specific time in the future. TBPM is impaired in ageing, and this decline has been associated with white matter alterations within the superior fronto-occipital fasciculus (Morand et al., 2021). In the present study, we used resting-state functional magnetic resonance scans from 22 healthy young (26 ± 5.2 years old) and 23 older (63 ± 6.1 years old) participants to investigate how age-related alterations in resting-state functional connectivity are related to TBPM performance, and whether these alterations are associated with white matter disruptions previously assessed with diffusion tensor imaging. Whole-brain analyses revealed lower resting-state functional connectivity in older participants when compared to younger ones, which was in turn correlated with TBPM performance. These correlations were mainly located in the salience and the parietal part of the fronto-parietal networks, and were associated with lower white matter integrity in the posterior corona radiata and the external capsule. Our findings suggest that both resting-state functional connectivity and structural connectivity alterations contribute to the age-related decline in TBPM.

Keywords: *Aging; Resting state functional connectivity; Structural connectivity; Memory;*

Prospective memory

Introduction

Prospective memory (PM) or memory of intentions is defined as the ability to remember to execute an action at a specific moment or after a defined amount of time. The retrieval of intentions can be triggered either by the occurrence of an external cue (e.g., “remember to drop a letter when you will see the post office”), referred to as event-based PM (EBPM), or after a given amount of time or at a precise time (e.g., “call the hotel at 8:00am”), referred to as time-based PM (TBPM) (Einstein & McDaniel, 1990). Usually, intentions have to be retrieved while being engaged in concurrent activities, referred to as the *ongoing task*. Many studies have reported a decline in PM in older individuals compared to young ones. In this context, TBPM has been found to be more affected by age than EBPM (Einstein et al., 1995; Park et al., 1997). This greater sensitivity of time-based intentions has been attributed to the fact that they require more self-initiated processes (i.e., executive control to manage the time) than EBPM, which are impaired in ageing (Einstein et al., 1995; Park et al., 1997).

Age-related TBPM decline may be associated with age-related modifications in brain areas underpinning these processes. Recently, a few studies investigated the cerebral substrates of age-related TBPM decline. Using a fMRI paradigm, our group showed that lower TBPM performance in older adults was associated with functional changes, including increased activity in frontal, parietal and occipital areas compared to young adults (Gonneaud et al., 2017), along with decreased white matter integrity, especially in tracts of the superior fronto-occipital fasciculus, while no correlations with gray matter volume were found (Morand et al., 2021). These results suggest that age-related TBPM decline might be due to a disconnection phenomenon, rather than neuronal loss. Besides, functional connectivity also changes in the course of ageing, partly due to the loss of white matter integrity, altering the communication between regions belonging to various resting-state networks (Andrews-Hanna et al., 2007; Honey et al., 2009). Therefore, resting-state functional connectivity appears as an interesting

method to indirectly explore the neuronal organization at rest and its modification during ageing, overcoming the difficulties older adults may have to perform complex cognitive tasks in the MRI scanner.

Many studies have shown that some brain areas remain active, or are even more active, in the absence of any external stimulation (*i.e.* at rest) compared to a situation in which participants are performing a task (Biswal et al., 1995; Damoiseaux et al., 2006). Consistently, several neural networks (*i.e.* brain regions that are functionally connected) have been identified from resting-state scans (Damoiseaux et al., 2006; Doucet et al., 2019). These networks include the *default mode network (DMN)*, the *frontoparietal network (FPN)*, the *cingulo-opercular “salience” network*, the *ventral attention network (VAN)*, the *dorsal attention network (DAN)* and the *somatomotor*, the *auditory* and the *visual networks* (Doucet et al., 2019; Power et al., 2011; Smith et al., 2009; Yeo et al., 2011).

A large number of studies have reported reduced activity in the DMN in ageing (Damoiseaux et al., 2008; Esposito et al., 2008; Mak et al., 2017 for review). Lower functional connectivity in older adults has also been observed in the FPN (Campbell et al., 2012; Madhyastha & Grabowski, 2014; Marstaller et al., 2015), the DAN (Madhyastha & Grabowski, 2014; Varangis et al., 2019), and the salience network (Meier et al., 2012; Onoda et al., 2012) in comparison to young adults. In addition, lower connectivity within the DMN was associated with a decline in verbal episodic memory (Salami et al., 2014; Staffaroni et al., 2018; Wang et al., 2010; Ward et al., 2015). In the same vein, decreased resting-state functional connectivity in the DMN, in the FPN and somatomotor network was associated with visuospatial episodic memory (Suri et al., 2017). Age-related reduced connectivity within the DMN has also been associated with age-related decline in working memory, leading to difficulties in resources allocation and cognitive control (Sambataro et al., 2010). Performance on tasks assessing

executive functioning were associated with a functional hypoconnectivity within the salience network (Onoda et al., 2012) and the FPN (Zhao et al., 2020) in older adults.

Previous studies have examined the relationship between structural and functional connectivity in ageing (Betzler et al., 2014). Across the brain, fractional anisotropy, a measure of white matter integrity, is correlated with resting-state functional connectivity within the DMN and the FPN (Ferreira & Busatto, 2013 for review; Marstaller et al., 2015). Only one study investigated, in older adults, the impact of both structural connectivity and resting-state functional connectivity alterations on cognition (Andrews-Hanna et al., 2007). This study revealed that lower episodic memory performance in older adults was associated with alterations of the DMN, and with white matter alterations in the posterior corona radiata, superior longitudinal fasciculus and cingulum.

To our knowledge, the impact of age-related changes in resting-state functional connectivity on TBPM decline has not been investigated so far. In light of the changes in resting-state functional connectivity occurring in ageing and their impact on cognition, we expected lower functional connectivity in the DMN, the FPN and the salience network in older adults compared to young ones. Then, as these networks are associated with episodic memory, executive functions and attentional control, respectively, we hypothesized that changes in these networks are related to lower TBPM performance in older adults. In addition, to further understand the substrates of the TBPM decline with ageing, we further investigated the association between TBPM-related resting-state functional connectivity and TBPM-related structural connectivity alterations, which we previously identified in the same sample using diffusion imaging (Morand et al., 2021).

Materials and Methods

Participants

We examined 22 young healthy adults (18-35 years old) and 23 healthy older adults (51-76 years old), who were already included in our previous study focusing on structural connectivity (Morand et al., 2021). All participants were native French speakers, right-handed, had normal or corrected-to-normal vision, and had completed at least seven years of education. They did not have any medical history of neurological or psychiatric disorders. In addition, older participants were screened for the absence of cognitive deficits using the Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein et al., 1975) and the Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1976). This study was approved by the regional ethics committee (CPP Nord Ouest III, Caen), and written informed consent was obtained from each participant prior participation. Participants' characteristics are presented in Table 1.

Table 1. Demographic data for healthy young and older adults.

	Young adults ($n = 22$)	Older adults ($n = 23$)	p value
Sex ratio (M/F)	10/12	11/12	.87 ¹
Age (years) (\pm SD)	25.4 (\pm 5.19)	62.5 (\pm 6.05)	< 0.001 ²
[Age range]	[18–35]	[51–76]	
Education (years) (\pm SD)	14.3 (\pm 2.55)	14.4 (\pm 2.61)	.67 ²
MMSE score /30 (\pm SD)	np	28.7 (\pm 0.82)	
Mattis Dementia Rating Scale /144 (\pm SD)	np	141.1 (\pm 2.49)	

Note. np: not performed, ns: not significant, SD: standard deviation. ¹ χ^2 test; ² Student t-test

Prospective memory assessment

Participants were invited to perform a semantic categorization task, either alone (ongoing task only) or along with a TBPM task. A total of six sets were proposed, three with

the ongoing task only, and three with the ongoing task + TBPM. The task was performed within the MRI scanner (see Gonneaud et al. 2014; 2017, for the detailed method and brain activity patterns).

- Ongoing task – General procedure

Participants were asked to categorize color pictures as *natural* or *manmade* items. Each picture was displayed within a 280 x 280-pixel white square. A digital countdown was displayed in the upper right-hand corner of the screen, and was used for the TBPM condition (as described below). To avoid any difficulty arising from a failure to correctly remember the response keys (counterbalanced between participants), a reminder was displayed at the bottom of the screen, representing the forefinger (left/right)-category (natural/manmade) association. Each experimental block took place as follows (Figure 1): first, the instructions were displayed on the screen for 8 seconds; in order to create an interval between the instructions and the beginning of the task, participants were then asked to predict their performance. The question remained on the screen for 8 seconds, and was followed by a fixation cross for 1 second, after which 40 pictures were displayed one by one. Each picture remained on the screen for 2 seconds, followed by a mask for 1 or 2 second(s). Participants were asked to classify each item as natural *versus* manmade, as quickly and accurately as possible. The order of presentation was entirely randomized across participants, who had to categorize 6 sets of 40 pictures. At the end of each set, they had to assess their performance on this block (using the same scale as the performance prediction). After 8 seconds, a fixation cross appeared and a new set began.

- TBPM task

For some experimental blocks design, a TBPM instruction was added. Participants had to perform simultaneously the ongoing activity (semantic categorization) and the TBPM task. Simultaneously with the ongoing task, participants were instructed to press an additional key with their middle finger every 30 seconds. To avoid the TBPM task to rely only on time

estimation abilities, a countdown was provided to the participant. This countdown was continuously displayed in the upper right-hand corner of the screen so that participants had to voluntarily direct their eyes to monitor the time. Five TBPM answers were expected by block and three TBPM blocks were realized. A total score for TBPM was calculated on 15 points.

MRI acquisition

MR images were all acquired on a 3T MR Philips imager (Achieva 3.0 T TX) at the Cyceron neuroimaging center (Caen, France). A high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired for each participant, using a three-dimensional fast-field echo sequence (repetition time = 20 ms, echo time = 4.6ms, flip angle = 10°, 180 slices, slice thickness = 1 mm, field of view = 256 × 256 mm², matrix = 256 × 256).

Resting-state functional MRI data were acquired using an interleaved 2D T2* SENSitivity Encoding EPI sequence designed to reduce geometric distortions (2D-T2*-FFE-EPI axial, SENSitivity Encoding EPI factor = 2, 42 axial slices, bottom to top, 2.8 mm thickness, TR = 2.382 s, TE = 30 ms, flip angle = 80°, field of view = 224 × 224, no gap, in-plane voxel size = 2.8 × 2.8 mm², 280 volumes, acquisition time = 7.6 min). During this acquisition, subjects were asked to relax, to keep their eyes closed while not falling asleep and to let their thoughts run freely.

Diffusion tensor imaging (DTI) data was analysed in a previous paper and are fully described (acquisition, preprocessing and analyses) in Morand et al. (2021).

Imaging data preprocessing

Data preprocessing was conducted using the Statistical Parametric Mapping software (SPM12; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK) implemented in MATLAB (R2019) (MathWorks Inc., Natick, MA) (see Figure 1). T1-weighted scans were segmented and normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) template

using the Segment routine from SPM12 called the voxel-based morphometry with VBM12 toolbox.

Resting-state fMRI scans (also called EPI volumes) were processed following the procedure recommended by Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon (2012). Briefly, resting-state functional MRI volumes were checked for artifacts due to head motion or abnormal variance distribution using the TSDiffana toolbox (<https://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/DataDiagnostics>), implemented in Matlab. For each individual, the EPI volumes were corrected for slice timing and realigned on the first volume. Data were then spatially normalized to reduce geometrical distortions effects (Villain et al., 2010). This procedure included (1) coregistration including the alignment between the mean EPI and the non-EPI T2* volumes, then between the non-EPI T2* and T2 volumes, and then between the T2 and T1 volumes, (2) normalization of the mean EPI volume to match the non-EPI T2* volume, (3) segmentation of T1 volume using the VBM12 procedure to extract gray matter, white matter and cerebrospinal fluid, (4) normalization of the coregistered T1, non-EPI T2*, and EPI volumes were normalized, to matching analogous anatomical regions in a common space (MNI), using the parameters obtained from the T1-weighted segment routine previously described. (final dimension 79×95×79 and final voxel size 2×2×2 mm³), and (5) smoothing of EPI volumes using a 4mm FWHM (full-width at half-maximum) Gaussian kernel.

For further processing, the CONN Toolbox was used for resting-state functional connectivity processing and analysis too (Functional connectivity Toolbox; <https://www.nitrc.org/projects/conn>, Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) and included the following steps: noise reduction preprocessing (see Figure 2), first-level (individual) analysis, and second-level (group) analysis.

Noise reduction preprocessing. The denoising step was applied on all preprocessed data to minimize the influence of physiological sources (head motion, heart rate, and breathing), and reduce inter-subject variability. EPI volumes were filtered with the covariates from the T1 volume segmentation, including gray matter, white matter and cerebrospinal fluid. Temporal frequencies below 0.008 Hz or above 0.09 Hz were then removed from the Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) time series (Hallquist et al., 2013).

First level analysis. Brain regions were identified using the Harvard-Oxford probabilistic anatomical brain atlas (Desikan et al., 2006) composed of 48 seed cortical regions called region of interest (ROI). For each individual, the CONN toolbox created subject-specific files included connectivity means of the 48 seed regions of the brain atlas. Then, bi-variate Pearson's correlation coefficients were calculated for each participant between the time course of each region from atlas and the time course of all the other regions of the atlas. These files were used for whole-brain ROI-to-ROI connectivity in the second level analysis.

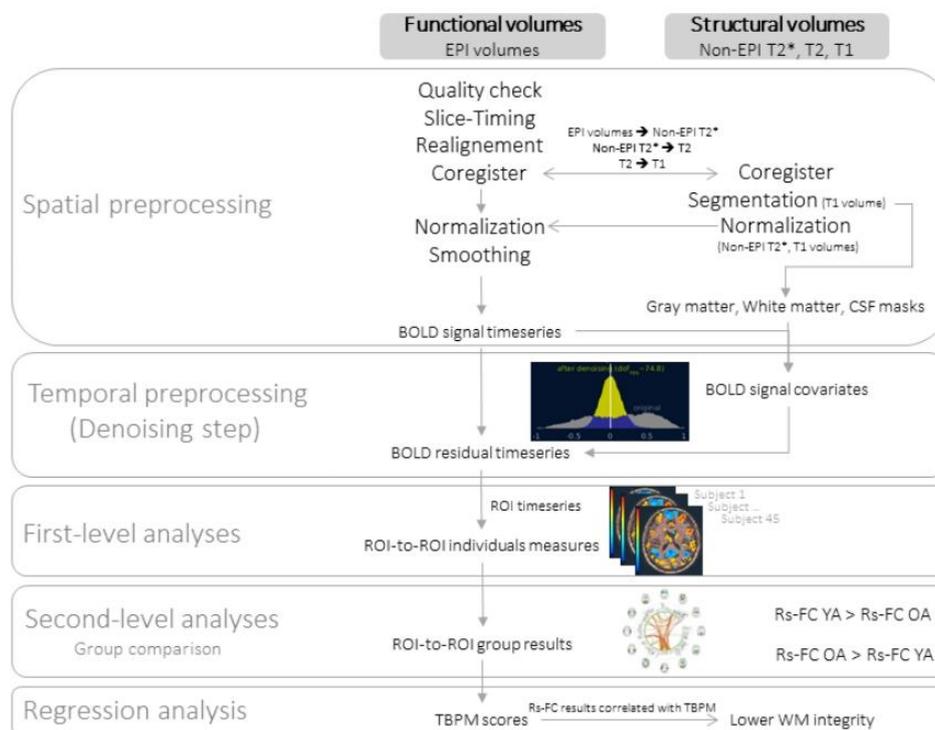


Figure 1. Schematic representation of the different steps of resting-state functional connectivity preprocessing and analyses. BOLD: Blood Oxygenation Level Dependent, CSF: cerebrospinal fluid, OA: older adults, ROI: region of interest, Rs-FC: resting-state functional connectivity, TBPM: time-based prospective memory, YA: young adults, WM: white matter.

Statistical analyses

Whole brain comparison of resting-state fMRI connectivity between young and older adults

Second level analysis. Following the computation for each subject of connectivity matrices, a ROI-to-ROI functional connectivity analysis was performed to compare all functional brain connection patterns between the groups of young and older participants. The 48 ROIs of the Harvard-Oxford atlas were considered, with a total of 2304 possible pairs of regions. We used two-sample t-tests with the hypothesis of a decrease in resting-state functional

connectivity in older adults compared to young ones. The reverse contrast was also performed. Type I error was controlled by cluster-level false discovery rate (FDR) correction ($p < 0.05$).

Comparison of PM scores between young and older adults

TBPM scores and ongoing scores were compared between groups using Student t tests. To measure the magnitude of the effects, we also computed Cohen's d (Cohen, 1988). Cohen defines effect sizes as small when d is approximately 0.2, medium when d is approximately 0.5, and large if d exceeds 0.8. TBPM scores were used in the regression analyses between the performance and resting-state functional measures.

Regression analyses

After the second level group analysis, for all participants, connectivity values (mean z -scores of BOLD signal along the time course) for each significant pairwise regions obtained in second level ROI-to-ROI analysis were extracted. In other words, we obtained a mean measure of resting-state functional connectivity between two regions that were functionally connected (named pairwise ROI-to-ROI). (1) Then, pairs of regions with resting-state functional hypoconnectivity in older adults compared to young ones were correlated with TBPM scores of older adults. In order to compare, regressions were also performed in the young group, (2) Resting-state functional connectivity values that were correlated with TBPM scores were correlated with fractional anisotropy in white matter tracts associated with TBPM performance in ageing. For this second step, we focused on the white matter tracts identified in our previous study (Morand et al., 2021), obtained in the same sample.

Statistical analyses were carried out using R-based open-source software Jamovi (<https://www.jamovi.org>). As we assumed positive correlations or negative correlations between resting-state functional connectivity (i.e., hypoconnectivity or hyperconnectivity, respectively) and TBPM scores and between resting-state functional connectivity and white matter fractional anisotropy, the significance threshold was set at $p < .05$, one-tailed.

Results

Effect of age on TBPM

Group comparisons on TBPM performance revealed that (see Figure 2), while the two groups had equivalent performance for the ongoing task ($t_{43} = 0.78, p = 0.48, d = 0.23$), older adults recalled fewer intentions than young ones ($t_{43} = 4.06, p < 0.001, d = 1.21$).

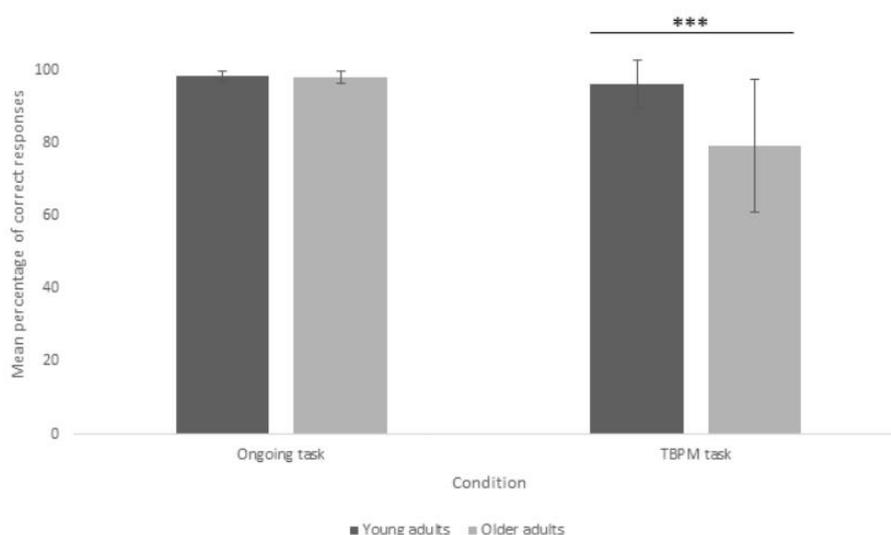


Figure 2. Prospective memory performance for healthy young and older adults. Mean percentage of correct presses in the ongoing task and the TBPM task (i.e., prospective items correctly reported) for young and older adults. *** $p < 0.001$.

Age-related changes in resting-state functional connectivity

In the ROI-to-ROI analysis, compared to young participants, older adults showed lower connectivity in 68 pairs of regions throughout the brain (Figure 3, see Appendix A for details). Lower functional connectivity involved posterior more than anterior regions, notably occipital regions (temporo-occipital and occipital fusiform gyrus, intra- and supra-calcarine cortex, lingual gyrus, cuneal cortex and occipital pole), parietal areas (supplementary motor area, pre- and post-central gyri, parietal operculum cortex), temporal areas (superior and middle temporal

gyri, Heschl's gyrus, planum temporale, central operculum cortex) and subcortical structures (amygdala and parahippocampal gyrus). Only one pairwise connectivity, between the right supplementary motor area and the right inferior frontal gyrus, was found in the reverse contrast (older > young adults).

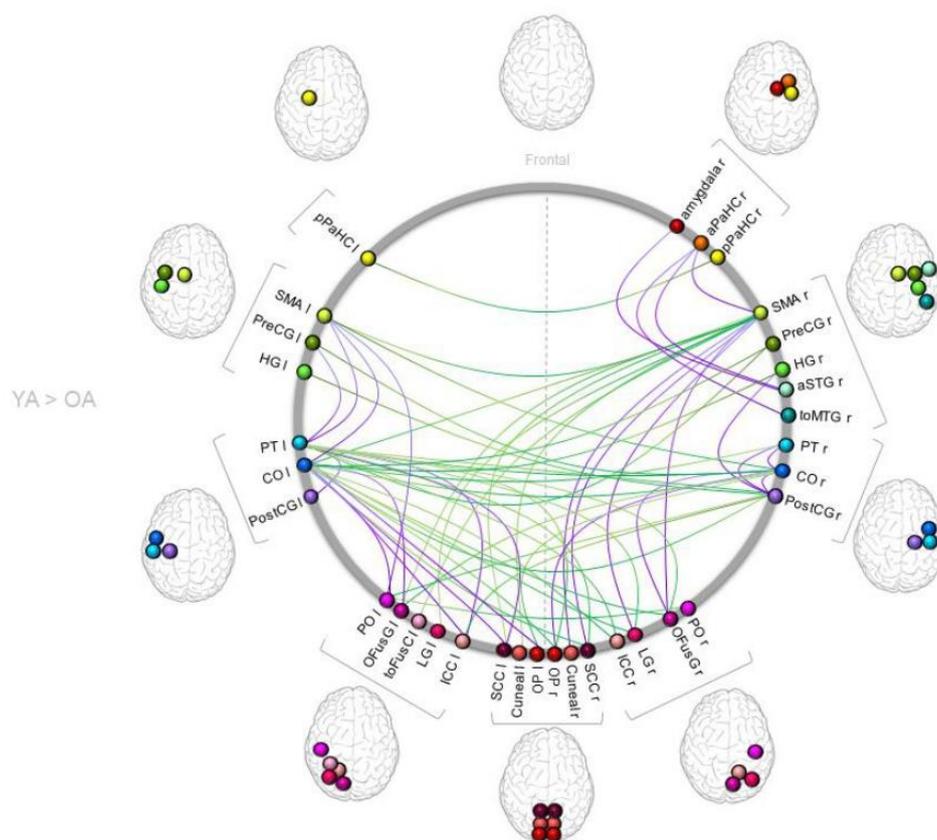


Figure 3. Connectogram of significant pairwise functional hypoconnectivity in older adults compared to young ones (young > older adults). Results are obtained with ROI-to-ROI analyses contrasting young adults minus older ones, at p FDR-corrected < .05. purple lines: intra-hemispheric, green lines: inter-hemispheric. Abbreviations: **aPaHC**: anterior parahippocampus; **aSTG**: anterior superior temporal gyrus; **CO**: central operculum cortex; **Cuneal**: cuneal cortex; **HG**: Heschl's gyrus; **ICC**: intracalcarine cortex; **LG**: lingual gyrus; **pPaHC**: posterior parahippocampus; **OFusG**: occipital fusiform gyrus; **OP**: occipital cortex; **PostCG**: pstcentral gyrus; **PO**: parietal operculum cortex; **PreCG**: precentral gyrus; **PT**: planum temporale; **toFUSC**: temporo-occipital fusiform cortex; **SCC**: supracalcarine cortex; **SMA**: supplementary motor area. **r** = Right hemisphere, **l** = Left hemisphere.

Relationships between resting-state functional alterations and TBPM performance

Each pair of regions that were hypoconnected at rest in older adults was then entered in a regression analysis to investigate the association between resting-state functional alterations and TBPM performance. This analysis revealed positive correlations (see Figure 4 and Appendix B for more details) between TBPM scores and pairwise ROI-to-ROI resting-state functional connectivity, mainly involving the central operculum region, either right (with the left supplementary motor area, and the left precentral gyrus), or left (with the right supplementary motor area, and the right precentral gyrus). Moreover, age-related TBPM decline is associated to a reduced connectivity between the left central operculum cortex and the right central operculum cortex.

The only identified hyperconnectivity between the supplementary motor area and the inferior frontal gyrus operculum cortex was not related to TBPM performance.

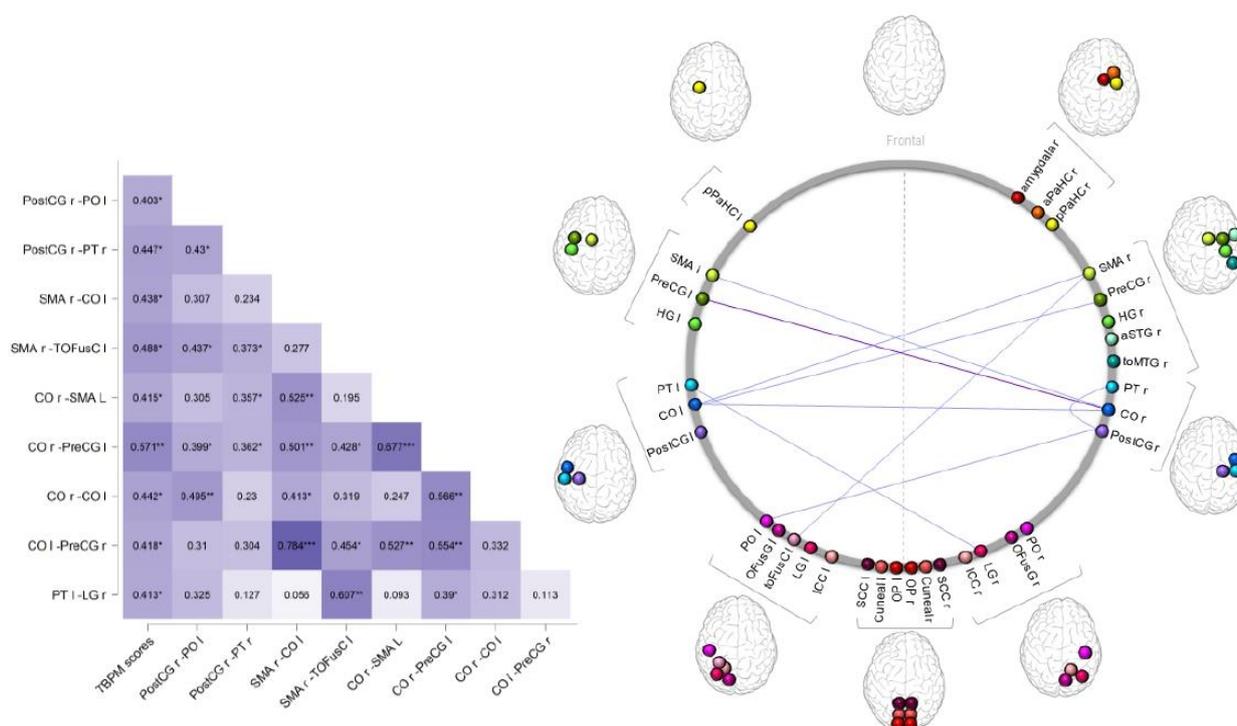
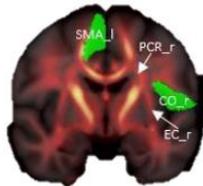
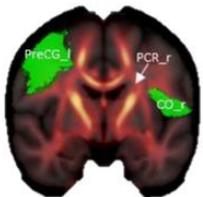
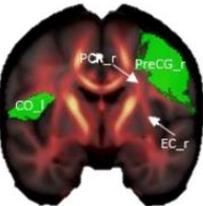
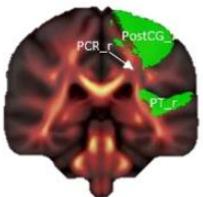


Figure 4. Connectogram of the associations between TBPM scores and pairwise resting-state functional hypoconnectivity in older adults. The heatmap represents regressions results between TBPM scores and significant hypoconnected ROIs as well as significant inter-correlations of ROIs. Abbreviations: **aPaHC**: anterior parahippocampus; **aSTG**: anterior superior temporal gyrus; **CO**: central operculum cortex; **Cuneal**: cuneal cortex; **HG**: heschl's gyrus; **ICC**: intracalcarine cortex; **LG**: lingual gyrus; **pPaHC**: posterior parahippocampus; **OFusG**: occipital fusiform gyrus; **OP**: occipital cortex; **PostCG**: postcentral gyrus; **PO**: parietal operculum cortex; **PreCG**: precentral gyrus; **PT**: planum temporal; **toFUSC**: temporo-occipital fusiform cortex; **SCC**: supracalcarine cortex; **SMA**: supplementary motor area. **r** = right hemisphere, **l** = left hemisphere. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$, one-tailed.

Relationships between white matter disruption associated with TBPM decline and resting-state functional alterations associated with TBPM decline

In order to better understand the interplay between TBPM decline and structural and functional connectivity alterations, regression analyses were performed between resting-state functional connectivity alterations that were correlated with TBPM performance (=9 pairs) and white matter alterations measured by fractional anisotropy also correlated with TBPM performance (=5 white matter tracts). These tracts, previously identified in the same individuals (Morand et al., 2021) include the right posterior corona radiata, right fornix, right external capsule, left retrolenticular part of the internal capsule, and right posterior thalamic radiation.

Table 2. Regression analyses between significant pairwise ROI-to-ROI hypoconnectivity correlated with TBPM scores and white matter alterations measuring by fractional anisotropy in older adults, also correlated with TBPM scores (Morand et al., 2021).

ROI	ROI	White matter tract	View	Beta	r	R ²	T	p < 0.05	
CO_r	with	SMA_l	Right posterior corona radiata		2.60	0.62	0.38	3.41	**
			Right external capsule		2.24	0.48	0.23	2.41	*
CO_r	with	PreCG_l	Right posterior corona radiata		2.25	0.40	0.16	1.91	*
			Right external capsule		2.24	0.48	0.23	2.41	*
CO_l	with	PreCG_r	Right posterior corona radiata		2.71	0.46	0.21	2.23	*
			Right external capsule		2.24	0.48	0.23	2.41	*
PostCG_r	with	PT_r	Right posterior corona radiata		2.02	0.42	0.17	2.00	*

Abbreviations: CO: Central operculum cortex; EC: External capsule; PCR: Posterior corona radiata; PostCG: Postcentral gyrus; PreCG: Precentral gyrus; PT: Planum temporal; SMA: supplementary motor area. r = Right hemisphere, l = Left hemisphere. r = Pearson's r, * p < .05, ** p < .01.

These analyses mainly revealed positive associations between the integrity of the right posterior corona radiata and resting-state functional alterations (Table 2), concerning the right central operculum with the left supplementary motor area and the left precentral gyrus, and the left central operculum cortex with the right precentral gyrus. The integrity of the right external capsule correlated with lower functional association of the right central operculum with the left supplementary motor area, and the left central operculum cortex with the right precentral gyrus.

Discussion

The main objective of the present study was to investigate whether alterations in resting functional connectivity in older adults may play a role in the age-related decline in TBPM. We also explored the relationship between white-matter integrity and resting-state functional connectivity alterations, and whether these changes subserve the age-related decline in TBPM.

Our findings indicate that TBPM performance was lower in older adults compared to young individuals, while both groups performed similarly on the ongoing task. As previously reported in the literature, older adults have greater difficulties with execution control to monitor the time, impaired their TBPM performance (Einstein et al., 1995).

The analysis of resting-state functional connectivity in older adults revealed a functional hypoconnectivity between middle and posterior regions (i.e., temporal, parietal, and occipital areas) compared to young ones. These results are consistent with previous resting-state functional MRI studies in normal ageing (Jockwitz et al., 2017; Varangis et al., 2019). Although some studies also showed a hypoconnectivity between frontal regions included in the DMN and the fronto-parietal network (Damoiseaux et al., 2008; Koch et al., 2010), we did not find resting-state hypoconnectivity in anterior regions in the present study. This can be explained by the fact that our group of older adults was slightly younger (mean age 62.5 years old in average) than older participants in the studies reporting an anterior hypoconnectivity (for instance 70 years

old in average in Damoiseaux et al., 2008). These results suggest that resting-state functional connectivity of anterior regions could be affected later than posterior ones. This result is supported by the work of Staffaroni et al. (2018) showing that frontal resting-state connectivity increased between 55 and 65 years old. According to the neurocognitive models of ageing, the difference in resting-state connectivity between anterior and posterior regions fits well with the PASA (i.e. Posterior-Anterior Shift in Aging) model (Davis et al., 2008). This model suggests that the pattern of neural activity changes with age and leads to decreased activity in posterior regions whereas anterior regions may increase their activity due to compensation processes. These alterations concern brain regions involved in the salience network, the posterior part of the FPN, the somatomotor network, as well as the visual network, previously shown to be affected in ageing (Betz et al., 2014; Madhyastha & Grabowski, 2014; Marstaller et al., 2015; Onoda et al., 2012).

Our findings suggest for the first time that alterations of resting-state functional connectivity contribute to TBPM decline in ageing. Interestingly, the central operculum cortex, whose functional connectivity at rest with the precentral gyrus and the supplementary motor area is impaired, is associated with TBPM performance. The operculum cortex is a part of the cingulo-opercular “salience” network (Touroutoglou et al., 2012) which is considered as an attentional system, allowing to identify relevant stimuli in the environment in order to guide behavior (Menon & Uddin, 2010; Uddin, 2015). Brain areas belonging to the cingulo-opercular salience network (i.e., the central operculum cortex) may play a role in the detection of relevant stimuli in the environment. They also may be involved in the attentional alternance between bottom-up information (salient information) and top-down information. In our experiment, this network might be recruited to monitor and to detect the appropriate moment to execute TBPM intentions during the ongoing task (Cona et al., 2015; McDaniel et al., 2013; Shelton & Scullin, 2017). The salience network is interconnected with the fronto-parietal executive network

(Menon & Uddin, 2010; Nomi et al., 2018). We found that at rest, the central operculum cortex is hypoconnected with the supplementary motor area, which is part of the fronto-parietal executive network (Málíia et al., 2018) and the precentral gyrus, involved in the somatomotor network (Yeo et al., 2011). The FPN is involved in clock check response, monitoring, and integration of clock-related information (Oksanen et al., 2014). In this network, supplementary motor area may sub-serve cognitive control, in particular the preparation of response adaptation to goals and actions programming (Coxon et al., 2016; Nachev et al., 2008) and task switching (Rushworth et al., 2002). Both networks are involved in attention/motor control processes (Coxon et al., 2016; Hausman et al., 2020; Hoffstaedter et al., 2015; Jockwitz et al., 2017). Our results also suggest that alterations in the somatomotor network (i.e., the precentral gyrus and the postcentral gyrus) may have an impact on TBPM performance, potentially through difficulties in the intention maintenance along the task.

Overall, we found that resting-state hypoconnectivity of cortical regions involved in the salience, fronto-parietal and somatomotor networks may explain difficulties of older adults to detect the relevant stimuli in the environment (i.e., time control), switch between the ongoing and TBPM tasks and maintain self-initiated processes.

Our results suggest a direct link between age-related decline in TBPM performance and specific resting-state functional connectivity alterations. When older individuals perform a PM task, they may have difficulties to disengage resting-state networks to activate the networks required to perform the task. With age, the synchronous functioning of the regions may also decrease. In the same cohort of participants, Gonneaud et al. (2017) reported that PM functional networks became less specific with ageing. Indeed, specific patterns of brain activation were observed for EBPM and TBPM in young adults. However, similar analyses in older individuals failed to reveal a functional specialization according to the type of intention. These results suggest a dedifferentiation process that occurs during ageing, explained by difficulties to recruit

specific neuronal mechanisms and to disengage certain regions during the task. This dedifferentiation process could be a consequence of an insufficient deactivation of resting-state functional networks (Malagurski et al., 2020).

In our previous study, we reported that the age-related TBPM decline was associated with white matter alterations in some interconnected tracts including the superior fronto-occipital fasciculus (Morand et al., 2021). Interestingly, the anterior part of this tract is involved in the coordination of executive functions and is connected to the anterior prefrontal cortex which plays a major role in executive functions as planning (i.e., to plan the intention), inhibition (to inhibit the ongoing task and execute intention) and time monitoring. The posterior part of this fasciculus is rather involved in visual information processing. Resting-state networks are composed of many anatomically distinct cortical regions. Structural connectivity contribute to the functional communication at rest between these regions (Greicius et al., 2009; van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010), and relies, among other things, on the integrity of white matter bundles that support the transport of information between regions. Consistently, we found that age-related functional connectivity at rest was associated with changes in white matter connections. More precisely, we found functional connectivity within the salience network (i.e., central operculum), the fronto-parietal network (i.e., supplementary motor area), and the somatomotor network (i.e., precentral gyrus) was correlated to the structural integrity of the posterior corona radiata and external capsule. These two bundles are connected to subcortical structures (i.e., the striatum, thalami) and to the hippocampi, the supplementary motor area and parietal cortex. Interestingly, if communication between these regions is impaired, this may lead to difficulties to maintain and retrieve intentions (Morand et al., 2021).

Conclusions

Our study reveals that changes in resting-state functional connectivity, especially in the salience and the fronto-parietal networks, contribute to age-related decline in TBPM. These resting-state functional alterations are associated with white matter disruptions, notably in the posterior corona radiata and external capsule, also associated with TBPM performance. Thus, alteration in both structural and functional connectivity appear to contribute to age-related TBPM decline.

Funding

This study was funded by the France-Alzheimer association, and Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

Ethics approval

This study was approved by the Nord-Ouest III French Ethics Committee.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, *56*(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Betzel, R. F., Byrge, L., He, Y., Goñi, J., Zuo, X. N., & Sporns, O. (2014). Changes in structural and functional connectivity among resting-state networks across the human lifespan. *NeuroImage*, *102*(P2), 345–357. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.07.067>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, *34*(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Campbell, K. L., Grady, C. L., Ng, C., & Hasher, L. (2012). Age differences in the frontoparietal cognitive control network: Implications for distractibility. *Neuropsychologia*, *50*(9), 2212–2223. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.025>
- Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.). *Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.*
- Cona, G., Scarpazza, C., Sartori, G., Moscovitch, M., & Bisiacchi, P. S. (2015). Neural bases of prospective memory: A meta-analysis and the “Attention to Delayed Intention” (AtoDI) model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *52*, 21–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.007>
- Coxon, J. P., Goble, D. J., Leunissen, I., Van Impe, A., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2016). Functional Brain Activation Associated with Inhibitory Control Deficits in Older Adults. *Cerebral Cortex*, *26*(1), 12–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu165>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, *18*(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(37), 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Qué PASA? the posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*, *18*(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- Doucet, G. E., Lee, W. H., & Frangou, S. (2019). Evaluation of the spatial variability in the major resting-state networks across human brain functional atlases. *Human Brain Mapping*, *40*(15), 4577–4587. <https://doi.org/10.1002/hbm.24722>
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *16*(4), 717–726.
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Richardson, S. L., Guynn, M. J., & Cunfer, A. (1995). Aging and prospective memory: examining the influences of self-initiated retrieval

- processes. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 21(4), 996–1007. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.21.4.996>
- Esposito, F., Aragri, A., Pesaresi, I., Cirillo, S., Tedeschi, G., Marciano, E., Goebel, R., & Di Salle, F. (2008). Independent component model of the default-mode brain function: combining individual-level and population-level analyses in resting-state fMRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 26(7), 905–913. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.045>
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(3), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Gonneaud, J., Lecouvey, G., Groussard, M., Gaubert, M., Landeau, B., Mézenge, F., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., & Rauchs, G. (2017). Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging and Behavior*, 11(6), 1873–1884. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9661-z>
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex*, 19(1), 72–78. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm059>
- Hallquist, M. N., Hwang, K., & Luna, B. (2013). The nuisance of nuisance regression: Spectral misspecification in a common approach to resting-state fMRI preprocessing reintroduces noise and obscures functional connectivity. *NeuroImage*, 82, 208–225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.116>
- Hausman, H. K., O’Shea, A., Kraft, J. N., Boutzoukas, E. M., Evangelista, N. D., Van Etten, E. J., Bharadwaj, P. K., Smith, S. G., Porges, E., Hishaw, G. A., Wu, S., DeKosky, S., Alexander, G. E., Marsiske, M., Cohen, R., & Woods, A. J. (2020). The Role of Resting-State Network Functional Connectivity in Cognitive Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12(June), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00177>
- Hoffstaedter, F., Grefkes, C., Roski, C., Caspers, S., Zilles, K., & Eickhoff, S. B. (2015). Age-related decrease of functional connectivity additional to gray matter atrophy in a network for movement initiation. *Brain Structure and Function*, 220(2), 999–1012. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0696-2>
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R., & Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(6), 2035–2040. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811168106>
- Jockwitz, C., Caspers, S., Lux, S., Eickhoff, S. B., Jütten, K., Lenzen, S., Moebus, S., Pundt, N., Reid, A., Hoffstaedter, F., Jöckel, K.-H., Erbel, R., Cichon, S., Nöthen, M. M., Shah, N. J., Zilles, K., & Amunts, K. (2017). Influence of age and cognitive performance on resting-state brain networks of older adults in a population-based cohort. *Cortex*, 89, 28–44. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.008>
- Koch, W., Teipel, S., Mueller, S., Buerger, K., Bokde, A. L. W., Hampel, H., Coates, U., Reiser, M., & Meindl, T. (2010). Effects of aging on default mode network activity in

- resting state fMRI: Does the method of analysis matter? *NeuroImage*, 51(1), 280–287. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.008>
- Madhyastha, T. M., & Grabowski, T. J. (2014). Age-related differences in the dynamic architecture of intrinsic networks. *Brain Connectivity*, 4(4), 231–241. <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0205>
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., & Milev, R. (2017). The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connectivity*, 7(1), 25–33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Malagurski, B., Liem, F., Oschwald, J., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2020). Functional dedifferentiation of associative resting state networks in older adults – A longitudinal study. *NeuroImage*, 214(May 2019). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116680>
- Măliia, M. D., Donos, C., Barborica, A., Popa, I., Ciurea, J., Cinatti, S., & Mîndruță, I. (2018). Functional mapping and effective connectivity of the human operculum. *Cortex*, 109, 303–321. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.08.024>
- Marstaller, L., Williams, M., Rich, A., Savage, G., & Burianová, H. (2015). Aging and large-scale functional networks: White matter integrity, gray matter volume, and functional connectivity in the resting state. *Neuroscience*, 290, 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.049>
- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. In: *Bellack L, KarasuTB, Eds. Geriatric Psychiatry. New York: Grune and Stratton*, 77–121.
- McDaniel, M. A., LaMontagne, P., Beck, S. M., Scullin, M. K., & Braver, T. S. (2013). Dissociable Neural Routes to Successful Prospective Memory. *Psychological Science*, 24(9), 1791–1800. <https://doi.org/10.1177/0956797613481233>
- Meier, T. B., Desphande, A. S., Vergun, S., Nair, V. A., Song, J., Biswal, B. B., Meyerand, M. E., Birn, R. M., & Prabhakaran, V. (2012). Support vector machine classification and characterization of age-related reorganization of functional brain networks. *NeuroImage*, 60(1), 601–613. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.052>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5–6), 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Morand, A., Segobin, S., Lecouvey, G., Gonneaud, J., Eustache, F., Rauchs, G., & Desgranges, B. (2021). Brain Substrates of Time-Based Prospective Memory Decline in Aging: A Voxel-Based Morphometry and Diffusion Tensor Imaging Study. *Cerebral Cortex*, 31(1), 396–409. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa232>
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(11), 856–869. <https://doi.org/10.1038/nrn2478>
- Nomi, J. S., Schettini, E., Broce, I., Dick, A. S., & Uddin, L. Q. (2018). Structural connections of functionally defined human insular subdivisions. *Cerebral Cortex*, 28(10), 3445–3456. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx211>
- Oksanen, K. M., Waldum, E. R., McDaniel, M. A., & Braver, T. S. (2014). Neural Mechanisms of Time-Based Prospective Memory: Evidence for Transient Monitoring.

PLoS ONE, 9(3), e92123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092123>

- Onoda, K., Ishihara, M., & Yamaguchi, S. (2012). Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(11), 2186–2198. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00269
- Park, D. C., Hertzog, C., Kidder, D. P., Morrell, R. W., & et al. (1997). Effect of age on event-based and time-based prospective memory. *Psychology and Aging*, 12(2), 314–327. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.12.2.314>
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., Vogel, A. C., Laumann, T. O., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2011). Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron*, 72(4), 665–678. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>
- Rushworth, M. F. S., Hadland, K. A., Paus, T., & Sipila, P. K. (2002). Role of the human medial frontal cortex in task switching: A combined fMRI and TMS study. *Journal of Neurophysiology*, 87(5), 2577–2592. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.5.2577>
- Salami, A., Pudas, S., & Nyberg, L. (2014). Elevated hippocampal resting-state connectivity underlies deficient neurocognitive function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(49), 17654–17659. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410233111>
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H. Y., Das, S., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, 31(5), 839–852. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Shelton, J. T., & Scullin, M. K. (2017). The Dynamic Interplay Between Bottom-Up and Top-Down Processes Supporting Prospective Remembering. *Current Directions in Psychological Science*, 26(4), 352–358. <https://doi.org/10.1177/0963721417700504>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13040–13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Staffaroni, A. M., Brown, J. A., Casaletto, K. B., Elahi, F. M., Deng, J., Neuhaus, J., Cobigo, Y., Mumford, P. S., Walters, S., Saloner, R., Karydas, A., Coppola, G., Rosen, H. J., Miller, B. L., Seeley, W. W., & Kramer, J. H. (2018). The longitudinal trajectory of default mode network connectivity in healthy older adults varies as a function of age and is associated with changes in episodic memory and processing speed. *Journal of Neuroscience*, 38(11), 2809–2817. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3067-17.2018>
- Suri, S., Topiwala, A., Filippini, N., Zsoldos, E., Mahmood, A., Sexton, C. E., Singh-Manoux, A., Kivimäki, M., Mackay, C. E., Smith, S., & Ebmeier, K. P. (2017). Distinct resting-state functional connections associated with episodic and visuospatial memory in older adults. *NeuroImage*, 159(March), 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.049>
- Touroutoglou, A., Hollenbeck, M., Dickerson, B. C., & Feldman Barrett, L. (2012). Dissociable large-scale networks anchored in the right anterior insula subserve affective experience and attention. *NeuroImage*, 60(4), 1947–1958.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.012>

- Uddin, L. Q. (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(1), 55–61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*(8), 519–534. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Varangis, E., Habeck, C. G., Razlighi, Q. R., & Stern, Y. (2019). The Effect of Aging on Resting State Connectivity of Predefined Networks in the Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*(September). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00234>
- Villain, N., Fouquet, M., Baron, J.-C., Mezenge, F., Landeau, B., de La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., Desgranges, B., & Chetelat, G. (2010). Sequential relationships between grey matter and white matter atrophy and brain metabolic abnormalities in early Alzheimer's disease. *Brain*, *133*(11), 3301–3314. <https://doi.org/10.1093/brain/awq203>
- Wang, L., LaViolette, P., O'Keefe, K., Putcha, D., Bakkour, A., Van Dijk, K. R. A., Pihlajamäki, M., Dickerson, B. C., & Sperling, R. A. (2010). Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *NeuroImage*, *51*(2), 910–917. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.046>
- Ward, A. M., Mormino, E. C., Huijbers, W., Schultz, A. P., Hedden, T., & Sperling, R. A. (2015). Relationships between default-mode network connectivity, medial temporal lobe structure, and age-related memory deficits. *Neurobiology of Aging*, *36*(1), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.028>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, *2*(3), 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Wu, J. T., Wu, H. Z., Yan, C. G., Chen, W. X., Zhang, H. Y., He, Y., & Yang, H. S. (2011). Aging-related changes in the default mode network and its anti-correlated networks: A resting-state fMRI study. *Neuroscience Letters*, *504*(1), 62–67. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.08.059>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fisch, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Zhao, J., Manza, P., Wiers, C., Song, H., Zhuang, P., Gu, J., Shi, Y., Wang, G. J., & He, D. (2020). Age-Related Decreases in Interhemispheric Resting-State Functional Connectivity and Their Relationship With Executive Function. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *12*(February). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00020>

Chapitre 4 : Evolution de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer

« Je dois croire en un monde en dehors de mon esprit, je dois croire que mes actions ont toujours un sens, même si je ne m'en souviens pas »

Memento (Christopher Nolan, 2000)

Dans les chapitres précédents, nous avons rapporté que le vieillissement normal s'accompagne d'un déclin de la mémoire prospective. Ce déclin est plus important dans les tâches recrutant davantage de processus contrôlés comme la réalisation d'intentions *time-based* ou *event-based* avec indice non focal. Au niveau cérébral, les processus contrôlés sont sous-tendus par le réseau fronto-pariétal, réseau qui s'altère avec l'âge au niveau structural et fonctionnel.

La mémoire prospective semble être atteinte précocement dans la maladie d'Alzheimer. Les troubles de la mémoire épisodique (*i.e.*, versant rétrospectif et prospectif) sont généralement les premiers à apparaître suivis par les troubles exécutifs. Les plaintes relatives à l'oubli d'intentions prospectives dans la vie quotidienne (*i.e.*, oubli de rendez-vous, accidents domestiques en cuisine, difficultés de respect dans l'observance des médicaments, *etc.*) sont souvent relatées chez les individus venant consulter pour un bilan neuropsychologique. Néanmoins, la mémoire prospective est rarement évaluée en pratique clinique. De même en situation expérimentale, les études qui se sont intéressées à l'évaluation de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer restent limitées. Ce chapitre va présenter dans un premier temps la maladie d'Alzheimer puis exposer les études ayant évalué la mémoire prospective dans cette pathologie neurodégénérative. Nous proposerons ensuite les résultats d'une étude comparant les capacités de rappel d'intentions de patients atteints de la maladie d'Alzheimer à des sujets âgés sains à l'aide d'une épreuve de mémoire prospective en réalité virtuelle.

4.1. La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer a été décrite en 1906 par Aloïs Alzheimer grâce à la description d'une patiente, Auguste Deter, âgée de 51 ans. Les signes cliniques mis en évidence chez la patiente sont une amnésie antérograde associée à un oubli progressif, avec une désorientation spatio-

temporelle. L'autopsie de la patiente permettra de découvrir les deux lésions caractéristiques de la maladie, les plaques amyloïdes (ou plaques séniles liées à l'accumulation de la protéine bêta-amyloïde formant des plaques autour des neurones) et les dégénérescences neurofibrillaires (agrégation dans les neurones de la protéine Tau par paires en filaments hélicoïdaux). La maladie d'Alzheimer a été considérée pendant longtemps comme une maladie rare, ne touchant que des personnes relativement jeunes avant 65 ans. Au-delà de cet âge, le terme de démence sénile était utilisé pour désigner toutes personnes, de manière confondue, avec des défaillances cognitives. Dans les années 70, l'espérance de vie augmentant, et par conséquent le nombre de cas de démences explosant, les communautés médicales, scientifiques et associatives (Association France Alzheimer) se mobilisent pour faire connaître la maladie, améliorer le diagnostic et sa prise en charge. La maladie d'Alzheimer devient un enjeu majeur de santé et de politique publique dans les années 2000. Différents plans « Démences », « Alzheimer », « Maladies neurodégénératives » se succéderont en France afin d'identifier et accompagner, le plus précocement possible, les personnes souffrant de troubles cognitifs légers pouvant être prédictifs d'une entrée dans la maladie d'Alzheimer. Les connaissances scientifiques de cette pathologie s'appuient notamment sur la convergence de plusieurs disciplines : l'épidémiologie, la neuroimagerie, et la neuropsychologie.

4.1.1. Epidémiologie

Le nombre de cas de maladie d'Alzheimer ne cesse d'augmenter, lié à l'accroissement de l'espérance de vie dans les sociétés occidentales. En France, 900 000 personnes souffriraient de cette pathologie, avec 225 000 nouveaux cas chaque année. La prévalence serait plus élevée chez les femmes que chez les hommes, puisque deux diagnostics sur trois concerneraient des femmes. La cohorte PAQUID (Dartigues et al., 1992), mise en place en 1991 en Gironde pour le suivi épidémiologique, avait permis d'estimer à environ 1 000 000 le nombre de cas de maladie d'Alzheimer en 2010. En suivant une incidence similaire à l'étude PAQUID, les épidémiologistes font l'hypothèse d'une incidence en 2030 d'un nombre de cas s'élevant à 1 750 000. Au niveau international, 50 millions de personnes souffriraient d'une démence d'Alzheimer selon l'Organisation Mondiale de la Santé. Le vieillissement de la population générale dans les pays occidentaux conduit à estimer que ce chiffre augmentera à 150 millions d'ici 2050.

4.1.2. Modifications cérébrales

Auparavant, seule l'autopsie *post mortem* permettait d'attester de la présence d'une pathologie Alzheimer. Désormais, depuis les années 1980, la neuroimagerie est devenue une technique clé dans le diagnostic des pathologies neurodégénératives. L'imagerie, par l'utilisation de l'IRM anatomique, permettait de mettre en évidence des anomalies cérébrales. Ce n'est que récemment, qu'elle permet de détecter les lésions caractéristiques de la maladie décrites au siècle dernier par Aloïs Alzheimer. La maladie est caractérisée par différents biomarqueurs comme les plaques de dépôt bêta-amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques amyloïdes, formées par l'accumulation de protéines bêta amyloïdes, s'agrègent dans le cerveau et les dégénérescences neurofibrillaires sont causées par une production anormale de protéine Tau, s'accumulant par paquets et conduisant à la détérioration de la structure des neurones (*i.e.*, microtubules).

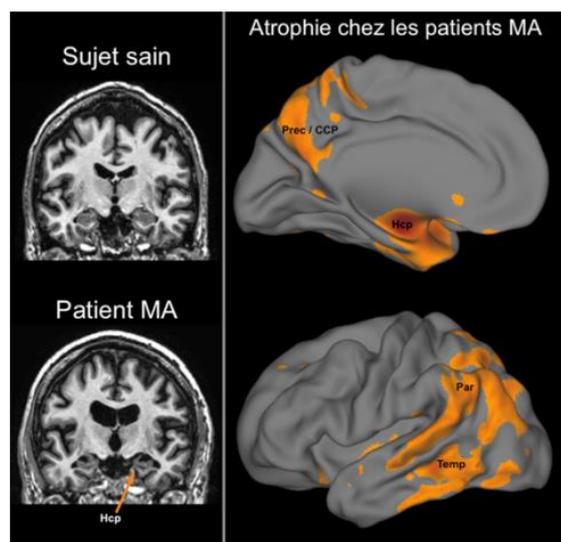


Figure 13: Atrophies de la substance grise dans la maladie d'Alzheimer au niveau de l'hippocampe (Hcp), du néocortex temporal (Temp) et pariétal (Par), du cortex cingulaire postérieur (CCP), et du précuneus (Prec) (Illustration tirée de Eustache & Desgranges, 2021).

Note. Les mesures d'atrophies (en orange) sont obtenues en comparant des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (patients MA) à des sujets âgés sains par l'utilisation de l'analyse Voxel-Based Morphometry (VBM) permettant de mesurer et de comparer les volumes de substance grise.

Au stade léger à modéré, la présence de ces dégénérescences entraîne une perte neuronale qui engendre au niveau macroscopique une perte de substance grise dans de nombreuses régions corticales (Eustache & Desgranges, 2021). Grâce aux études en IRM anatomique, l'évolution topographique des atrophies est bien connue aujourd'hui (Barnes et al., 2009 pour méta-analyse; Baron et al., 2001; La Joie et al., 2014). Les dégénérescences apparaissent dans un premier temps dans le lobe temporal interne (*i.e.*, hippocampe) puis évoluent vers le néocortex temporal et pariétal, le cortex cingulaire postérieur et le précuneus (voir Figure 13).

Depuis quelques années, la TEP, jusqu'alors réservée à la recherche, permet de mettre en évidence des anomalies cérébrales fonctionnelles. L'anomalie la plus fréquente est un hypométabolisme (*i.e.*, diminution de la consommation de glucose) et une hypoperfusion (*i.e.*, diminution du débit sanguin cérébral) du cortex temporo-pariétal et du gyrus cingulaire postérieur (Chetelat et al., 2007) (Figure 14, gauche). Cette diminution du métabolisme s'étend jusqu'au cortex frontal. Le métabolisme du cortex primaire moteur et sensoriel, les noyaux gris centraux et le cervelet reste relativement préservé. L'apparition de nouveaux marqueurs dans les années 2000 a permis de visualiser les dépôts fibrillaires de protéine β -amyloïde dans le cerveau. Les plaques amyloïdes se déposent principalement au niveau du cortex préfrontal médian et latéral, du cortex temporo-pariétal, du cortex cingulaire postérieur et du précuneus (Figure 14, droite).

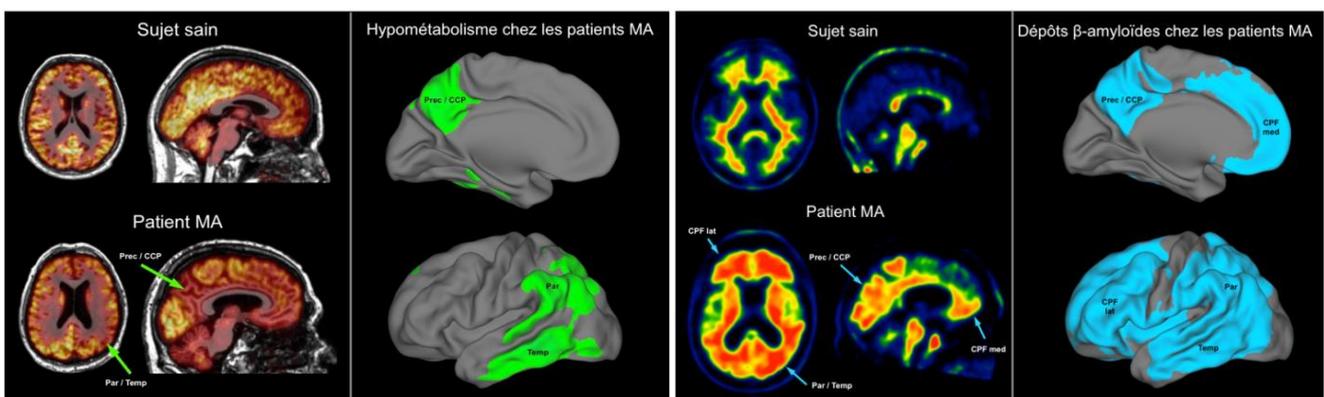


Figure 14: Hypométabolisme cérébral et dépôts de protéine β -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer

A gauche : Hypométabolisme cérébral dans la maladie d'Alzheimer au niveau du cortex temporo-pariétal (Temp et Par), du cingulaire postérieur (CCP), et du précuneus (Prec). **A droite :** Dépôts de protéine β -amyloïde au niveau des structures de substance grise telles que le cortex temporo-pariétal (Temp et Par), le cortex préfrontal médian (CPF med) et latéral (CPF lat), le cortex cingulaire postérieur (CCP) et le précuneus (Prec) (Illustration tirée de Eustache & Desgranges, 2021)

4.1.3. Les critères diagnostiques

L'établissement de critères diagnostiques de la maladie a permis de faire progresser l'évaluation clinique vers un diagnostic plus précoce. Ces critères reposent sur des symptômes cognitifs et comportementaux. Les premiers critères cliniques pour poser un diagnostic sont proposés en 1984 par le *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) et l'*Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) (McKhann et al., 1984). Ces critères fonctionnent sur le principe d'exclusion et proposent un diagnostic probable, possible ou certain. D'après ces critères, le diagnostic de « maladie d'Alzheimer probable » inclut une atteinte progressive de la mémoire épisodique accompagnée d'un déficit au moins sur une autre fonction cognitive. Le diagnostic est renforcé si les déficits touchent les fonctions instrumentales (habiletés motrices et/ou perceptives, langage). En 2007, l'*International Working Group (IWG) for the New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease* a proposé des critères destinés à la recherche permettant de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer dès le stade prodromal (Dubois et al., 2007; McKhann et al., 2011). L'atteinte de la mémoire épisodique devait alors s'accompagner d'au moins un biomarqueur caractéristique de la maladie : une augmentation de la concentration de la protéine Tau et Phospho-Tau et une diminution de la concentration de peptides bêta-amyloïdes dans le liquide cébrospinal, une augmentation de la rétention du traceur amyloïde en TEP, ou des atrophies dans les structures cérébrales atteintes dans la maladie d'Alzheimer. Depuis 2014, l'IWG applique ces critères, auparavant réservés à la recherche, à la clinique pour diagnostiquer le plus tôt possible la maladie (Dubois et al., 2014).

4.1.4. Profil neuropsychologique

Quelques parties du paragraphe suivant ont été tirées d'un chapitre de livre (voir **Annexe B**) portant sur les fonctions mnésiques dans le vieillissement normal, le *mild cognitive impairment* et les pathologies neurodégénératives (Morand, Eustache, Desgranges, 2021) paru dans le livre *Vieillesse normale et pathologique : de la plainte à la prise en charge*.

L'existence de troubles de la mémoire épisodique est le premier critère diagnostique de la maladie d'Alzheimer (Eustache et al., 2015). Chez les patients touchés par la maladie, les oublis

relatés concernent majoritairement des troubles de la mémoire épisodique (e.g., oublis des noms des personnes, oublis des mots, oublis de rendez-vous). Dans les premiers temps de la maladie, les événements récents (*i.e.*, amnésie antérograde) et les nouvelles informations sont le plus perturbés tandis que les événements lointains restent relativement préservés, faisant apparaître le gradient temporel de Ribot. Progressivement, les événements lointains sont aussi supprimés en lien avec l'atteinte progressive de la mémoire sémantique qui altère les souvenirs anciens sémantisés (Piolino, 2008). En examen clinique, les troubles mnésiques se traduisent par des performances faibles aux tests de rappel libre immédiat, différé, et de reconnaissance. L'épreuve la plus utilisée pour évaluer la mémoire épisodique est l'épreuve du rappel libre-rappel indicé 16 items (RL-RI-16 ; Grober & Buschke, 1987) afin de différencier des troubles « authentiques » de la mémoire épisodique des troubles « apparents », liés, à des troubles attentionnels ou à l'utilisation de stratégies inefficaces. Les troubles dans la maladie d'Alzheimer viennent d'un déficit de stockage amenant à une mauvaise consolidation des nouvelles informations qui sont oubliées plus rapidement dans le temps générant un trouble de la récupération. L'encodage présente également un déficit car les indices fournis en rappel indicé sont peu efficaces lors des rappels successifs. La mémoire de travail permet de maintenir un petit nombre d'informations et de les manipuler lors de la réalisation des tâches cognitives diverses. Elle est également perturbée très tôt dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Des performances déficitaires sont observées aux épreuves d'empan ou dans les tâches d'attention divisée, suggérant une atteinte du système central exécutif contrôlant et coordonnant les processus de traitement (Belleville et al., 2003). Les troubles de mémoire sémantique dans la maladie d'Alzheimer se traduisent par des performances inférieures aux épreuves de fluence verbale notamment catégorielle (générer des mots d'une catégorie telle que les animaux) ou dans des épreuves de dénomination d'objets ou d'images. Ces troubles s'expliquent par un déficit d'accès au stock sémantique mais aussi par une dégradation d'une partie des connaissances sémantiques (celles qui sont les plus spécifiques au concept), au cours de l'évolution de la maladie (Giffard et al., 2001; Salmon et al., 1999). La mémoire épisodique, la mémoire de travail et la mémoire sémantique sont des systèmes de mémoire de haut niveau qui sont précocement perturbés dans la maladie d'Alzheimer. En revanche, les systèmes de plus bas niveau, comme la mémoire perceptive et la mémoire procédurale, mettant en jeu des processus automatiques, sont plus résistants, notamment lors des premiers stades de l'affection (Desgranges et al., 1994). Les habiletés perceptives et

motrices, acquises de longue date avant la maladie, sont préservées. Par exemple, faire du vélo ou jouer du piano, continueront dans un premier temps à se maintenir chez les patients. En revanche, la mémorisation de nouvelles habiletés cognitives (test de la *tour de Hanoi*) ou perceptivo-verbales (test de la *lecture en miroir*, *lecture de mots inversés*) dans la maladie est altérée, du fait de l'implication de la mémoire sémantique et de la mémoire de travail. L'acquisition d'habiletés perceptivo-motrices (test du *rotor test*, *dessin en miroir*) reste quant à elle relativement préservée (Eustache et al., 2006).

Parallèlement aux troubles mnésiques, des troubles exécutifs font leur apparition précocement dans la maladie d'Alzheimer (Guarino et al., 2019; Perry & Hodges, 1999 pour revues). Les fonctions attentionnelles de base, les capacités de flexibilité entre différentes informations, d'inhibition des informations non pertinentes, ou de planification des différentes étapes pour atteindre un but sont perturbées dans la maladie (de La Sayette et al., 2013; Perry & Hodges, 1999 pour revues). Les difficultés rencontrées dans la vie quotidienne par les patients concernent très souvent des activités recrutant les capacités mnésiques, attentionnelles et exécutives (e.g., oublier les clés de maison à la caisse du supermarché, organisation de différentes courses à effectuer en oubliant certaines). Ces troubles exécutifs sont en lien avec les atteintes frontales (Kalpouzos, Eustache, et al., 2010), souvent associées à une anosognosie.

Dans les stades les plus avancés, des troubles dans les fonctions instrumentales laissent apparaître le syndrome des 3A « aphaso-apraxo-agnosique » (Eustache et al., 2015). Ces déficits peuvent concerner le langage oral et écrit et se manifestent par des perturbations lexico-sémantiques. Les troubles praxiques et notamment dans l'organisation gestuelle ou dans les praxies constructives (i.e., trouble de la représentation spatiale) sont fréquents. Les troubles gnosiques comme un trouble dans la reconnaissance des visages (prosopagnosie) peuvent apparaître dans les stades modérés à sévères (Chaby & Narme, 2009).

4.2. La mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer

La forte sensibilité des critères va engendrer de nombreux diagnostics dès le stade prodromal de la maladie, c'est-à-dire des patients diagnostiqués comme *Mild Cognitive Impairment* (MCI) (ou troubles cognitifs légers en français) notamment des patients MCI amnésiques se caractérisant par une plainte cognitive et un trouble mnésique objectivés par les tests cognitifs. Ces

patients présentent un risque d'évolution vers une maladie d'Alzheimer car le stade MCI correspond à un stade intermédiaire entre le vieillissement normal et la démence à un stade très précoce. Les troubles mnésiques concernent principalement le versant rétrospectif de la mémoire alors que les plaintes des patients portant également sur l'oubli prospectif qui est précoce et fréquent (Ryu et al., 2016). Lors d'une première consultation neuropsychologique, les patients et/ou leurs aidants rapportent souvent d'oublier des rendez-vous, d'avoir des difficultés de respecter l'observance des médicaments ou encore d'oublier de réaliser des tâches dans leur vie quotidienne. Bien que le versant rétrospectif de la mémoire soit constamment mesuré, le versant prospectif reste très rarement évalué en pratique clinique ainsi qu'en laboratoire. La suite de ce chapitre va présenter de manière exhaustive les études ayant évalué la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer à des stades très légers à modérés.

4.2.1. Un marqueur cognitif précoce de la maladie

Huppert & Beardsall (1993) sont les premières chercheuses à avoir évalué la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer. Les auteures ont testé l'hypothèse selon laquelle les déficits de mémoire prospective seront plus précoces que les déficits de mémoire épisodique rétrospective au stade léger de la maladie, compte tenu de l'atteinte des processus mnésiques et exécutifs. Elles ont proposé l'épreuve clinique *Rivermead Behavioral Memory Test* (Wilson et al., 2008, section 1.7.2.3) à 12 patients avec une maladie d'Alzheimer à un stade léger, 9 patients à un stade modéré, 27 sujets âgés sains, et 26 sujets âgés avec des faibles performances au *Mini Mental State Examination* (MMSE). Les âges s'étalaient de 70 à 94 ans. L'épreuve du RBMT est constituée de plusieurs sous-tâches évaluant la mémoire prospective de type *event-based* et la mémoire rétrospective. Les tâches prospectives consistent à se souvenir de rappeler à l'expérimentateur d'appeler un taxi lorsqu'un buzzer sonne, se souvenir d'un objet caché préalablement par l'évaluateur, ou se souvenir de délivrer un message au cours d'une des tâches évaluant la mémoire rétrospective. La mémoire rétrospective est évaluée par des tests de rappel libre et différé d'une liste de mots, de six objets ou encore d'un trajet en se souvenant de délivrer un message au cours de ce trajet. Les résultats ont montré que les patients, comparativement aux sujets sains, avaient des performances totalement déficitaires à la fois aux tests de mémoire rétrospective et aux tests évaluant la mémoire prospective. Au stade léger de la maladie, la mémoire prospective était

précocement plus altérée par rapport à la mémoire rétrospective. Au stade modéré, les deux versants étaient altérés. Comme l'ont signalé les auteures, les tâches de mémoire prospective impliquent différents niveaux de difficultés (e.g., saillance de l'indice, présence d'un indice ou non) les rendant difficilement comparables aux tâches de mémoire rétrospective.

Ces travaux se sont poursuivis dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer chez près de 12000 personnes dont 805 patients avec un diagnostic de démence probable afin d'observer la prévalence des troubles de mémoire prospective (Huppert et al., 2000). Les participants prenaient part à la tâche de l'enveloppe (procédure d'évaluation unique *event-based* avec indice focal et saillant, section 1.7.2.2) où ils devaient, lorsque l'expérimentateur leur présentait une enveloppe, inscrire un nom et une adresse, la cacheter, et devaient noter leurs initiales sur le rabat. Les participants réalisaient également une tâche de rappel libre pour évaluer la mémoire rétrospective. Les résultats sont sans appel, seulement 3% des patients réussissaient l'épreuve en intégralité et 5% réussissaient l'une des deux actions contre 34% et 20% pour les sujets âgés sains, tandis que 10% réussissaient la tâche de mémoire rétrospective contre 17% chez les sujets âgés sains. Ces résultats soulignent l'atteinte précoce de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer en amont de l'atteinte de la mémoire rétrospective.

Les résultats de cette étude ont été confirmés six années plus tard par Duchek et al., (2006) qui ont proposé à 76 sujets dont 27 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer à un stade léger, une épreuve composée de 70 questions de culture générale. Au cours de ces questions, ils devaient presser la barre espace dès que la question portait sur un président américain (tâche de mémoire prospective *event-based* avec indice focal et saillant). A nouveau, une importante atteinte de la mémoire prospective a été mise en évidence chez les patients.

4.2.2. Déficit de rappel des intentions *event-based* et *time-based*

Les études précédentes suggèrent un trouble précoce de la mémoire prospective pour les intentions *event-based* (Duchek et al., 2006; Huppert et al., 2000; Huppert & Beardsall, 1993). Un nombre limité d'études s'est intéressé à la comparaison des conditions *event-based* et *time-based*. La première étude réalisée par Maylor et collaborateurs (2002) a proposé à 24 patients atteints de la maladie d'Alzheimer comparés à 30 sujets âgés sains, d'appuyer sur une touche spécifique

toutes les trois minutes (*i.e.*, intention *time-based*) ou de dire oralement lorsqu'ils voyaient un animal apparaître (*i.e.*, intention *event-based*) pendant qu'ils regardaient un film (*i.e.*, tâche en cours). Les résultats de cette étude suggéraient que les patients étaient déficitaires sur les deux types d'intentions, *time-based* et *event-based*, en comparaison aux sujets sains. Le rappel des intentions *event-based* était toutefois mieux réussi que le rappel des intentions *time-based* chez les patients, ainsi que chez les sujets âgés sains, sûrement en lien avec la saillance de l'indice prospectif (*i.e.*, un animal) dans le film.

Dans une autre étude, Troyer & Murphy (2007) ont proposé à 24 patients Alzheimer au stade léger et à 42 sujets âgés sains une évaluation neuropsychologique durant laquelle ils ont dû, soit énoncer oralement l'heure toutes les 30 minutes (*i.e.*, tâche *time-based*), soit utiliser un stylo spécifique parmi d'autres fournitures distrayantes lorsqu'une tâche leur demandait d'écrire (*i.e.*, tâche *event-based*). Les patients réussissaient de manière équivalente les deux types de tâches mais ils étaient déficitaires par rapport aux sujets âgés sains.

Martins & Damasceno (2008) ont proposé à 20 sujets sains et 20 patients Alzheimer à un stade modéré de la maladie deux tests nommés *the animal test* et *the clock test*. Le test des animaux était une tâche de laboratoire *event-based* qui consistait à dénommer 20 animaux défilant sur un écran et à prévenir oralement l'expérimentateur lorsqu'un animal tenait de la nourriture ou un objet dans sa mâchoire. Le test de l'horloge (*i.e.*, tâche *time-based*) était plus écologique et consistait à demander à l'expérimentateur de rappeler à l'infirmière les informations concernant leur médication cinq minutes après le début de l'entretien. Deux tâches du RBMT étaient également effectuées ainsi qu'une épreuve de mémoire épisodique rétrospective. Les résultats mettaient de nouveau en évidence une atteinte de la mémoire prospective chez les patients en comparaison aux sujets sains. Contrairement aux attentes des chercheurs, l'atteinte de mémoire rétrospective restait plus importante que l'atteinte de mémoire prospective.

Très peu de travaux ont évalué de manière écologique les capacités de mémoire prospective dans le vieillissement pathologique. Une étude a utilisé une approche écologique pour mesurer les performances de mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer (Thompson et al., 2010). Les performances de 39 patients Alzheimer ont été comparées à celles de 53 sujets contrôles à un jeu de plateau informatisé appelé *Virtual Week* dans lequel les participants devaient

se souvenir d'intentions *time-based* et *event-based*. Les patients Alzheimer présentaient des déficits sur les deux types de rappel surtout *event-based*, comparativement aux sujets âgés sains, se traduisant en particulier par des omissions. Selon les auteurs, les performances plus hautes en *time-based* étaient dues aux nombreux indices présents dans le jeu, diminuant le recrutement des processus auto-initiés par ces intentions.

Une étude récente a intégré une épreuve de mémoire prospective au sein d'une évaluation neuropsychologique (Eusop-Roussel et al., 2019). Dix-neuf patients Alzheimer et 17 sujets âgés sains ont pris part à l'étude et étaient invités à retenir une liste de 6 actions prospectives à réaliser durant le visionnage d'un film (*i.e.*, tâche en cours), dont 3 devaient être réalisées à partir d'un évènement précis (*i.e.*, *event-based*, « à l'apparition de la pluie, notez les noms des capitales de l'Italie et de la Belgique ») et 3 actions devant être réalisées à l'issue d'un temps déterminé (*i.e.*, *time-based*, « dans 45 minutes, pensez à téléphoner à la secrétaire »). Un effet plancher a été retrouvé chez les patients sur le rappel de toutes les intentions. Ces performances effondrées étaient en lien avec le taux important d'omissions des actions à réaliser notamment pour les intentions *time-based* et de transformation des consignes. Ces résultats étaient associés à des difficultés de récupération du contenu épisodique de l'intention en phase de vérification post-expérimentale. L'encodage des intentions en début d'expérience et la reconnaissance étaient également déficitaires par rapport aux sujets âgés sains, témoignant d'un trouble dès la phase d'encodage des intentions.

4.2.3. Déficit de rappel des composantes prospective et rétrospective

A ce jour, une seule étude a exploré directement et de façon dissociée l'effet de la maladie sur le rappel des composantes prospective et rétrospective. Jones et collaborateurs (2006) ont réalisé une étude longitudinale sur une période de six années avec une évaluation au moment de l'inclusion, trois et six ans plus tard. Les auteurs ont comparé les performances de 46 patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade préclinique au moment de l'inclusion et qui ont répondu aux critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer au cours des six années suivantes à celles de 188 participants sains, âgés de 75 ans à 96 ans ; les autres patients n'ont pas été au terme de l'expérience (*i.e.*, décès, comorbidités, autres pathologies). La tâche de mémoire prospective était une procédure unique et consistait à rappeler à l'évaluateur d'effectuer un important appel

téléphonique lorsque celui-ci annonçait que l'ensemble des tests de la session avait été réalisé et remerciait le participant. La cotation était divisée selon le rappel correct ou non de chaque composante. Lorsque le patient échouait en rappel libre, l'évaluateur proposait un rappel indicé en demandant au participant quelle action il devait effectuer. Le rappel indicé permettait la cotation de la composante rétrospective, tandis que le rappel libre permettait de mesurer le rappel correct des deux composantes. Les résultats ont indiqué une atteinte des deux composantes de magnitude comparable, dès le stade précoce de la maladie, comparativement aux sujets sains. Toutefois, une critique peut être émise sur la tâche de mémoire prospective qui est une procédure unique faisant effondrer les performances au moindre échec.

4.2.4. Hypothèse d'une moindre efficacité des processus automatiques et contrôlés

Actuellement, très peu d'études ont mis en lien le déclin observé dans les tâches de mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer avec les autres processus cognitifs. L'atteinte du rappel programmé des intentions est associée à l'altération des capacités de mémoire épisodique (Huppert et al., 2000; Huppert & Beardsall, 1993; Martins & Damasceno, 2008; Troyer & Murphy, 2007). Plus spécifiquement, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer semblent présenter des difficultés à l'encodage et à la récupération d'une intention prospective (Eusop-Roussel et al., 2019), similaires aux performances observées dans les tâches de mémoire épisodique (Carlesimo & Oscar-Berman, 1992 pour revue). Néanmoins, les caractéristiques des troubles de mémoire prospective restent encore rarement étudiées.

Toutes les études rapportent, quelle que soit la nature de la tâche, un déficit général de mémoire prospective chez les patients Alzheimer. En interprétant ce résultat selon la théorie des processus multiples, ce constat suggère à la fois une atteinte du recrutement des processus automatiques et des processus contrôlés. Dans cette optique, dans une seconde expérience, Maylor et al. (2002) ont comparé les performances des patients Alzheimer et des sujets âgés sains dans le rappel des intentions *event-based*. La force du lien entre l'indice prospectif et la composante rétrospective était manipulée, soit de façon forte (*i.e.*, « quand vous verrez une horloge, vous devrez arrêter l'horloge »), soit de façon faible (*i.e.*, « quand vous verrez un animal, vous devrez arrêter l'horloge »). L'indice prospectif faiblement relié à la composante rétrospective requière plus

de processus contrôlés que lorsqu'il est fortement relié. Comme attendu, les résultats ont montré que les patients sont déficitaires dans les deux conditions, suggérant une atteinte conjointe des processus automatiques et contrôlés.

Dans une autre expérience, McDaniel et al. (2011) ont comparé les performances de 35 sujets âgés sains et 33 patients Alzheimer à un stade très léger dans une tâche *event-based* avec une condition focale et une condition non focale. Les participants réalisaient une tâche de décision lexicale dans laquelle ils devaient presser une touche particulière lorsque le mot « tortue » était rencontré (*i.e.*, condition indice focal) ou lorsqu'ils rencontraient la syllabe « tor » (*i.e.*, condition indice non focal). Les auteurs s'attendaient à un déficit chez les patients dans la condition non focale en lien avec une atteinte des processus attentionnels contrôlés mais également à un déficit dans la condition focale puisqu'elle engage le système réflexif-associatif sous-tendu par l'hippocampe, structure atteinte dans la maladie d'Alzheimer. Conformément aux attentes des auteurs, les patients étaient largement déficitaires aux sujets âgés sains dans la condition focale. L'atteinte des processus automatiques et spontanés, chez les patients, ne leur permettait pas de récupérer automatiquement l'intention dans sa globalité (*i.e.*, composante prospective et rétrospective). De manière surprenante, dans la condition non focale, leurs performances étaient équivalentes à celles des sujets âgés sains dont les performances étaient proches d'un effet plancher, indiquant que les capacités de surveillance de l'environnement et de maintien des processus contrôlés étaient également atteintes. Toutefois, les performances des sujets âgés étant proches d'un effet plancher, il est probable que la tâche était trop complexe pour les sujets contrôles, ne permettant pas de mettre en évidence un déficit significatif dans la condition non focale chez les patients.

Une méta-analyse a mis en évidence que les déficits de mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer sont parfois accompagnés de déficits attentionnels et exécutifs (van den Berg et al., 2012). Bien que ces fonctions soient peu étudiées dans le cadre de la mémoire prospective, l'atteinte de la flexibilité mentale semble réduire les capacités de désengagement de la tâche concurrente, amenant à des déficits de rappel des intentions (Eusop-Roussel et al., 2019; Troyer & Murphy, 2007). Des déficits de planification (*i.e.*, évalués par le test de la tour de Londres) ont été retrouvés en lien avec une réduction des capacités de programmation des intentions (Thompson

et al., 2010). Le déficit de mémoire de travail (*i.e.*, évaluée par des empans) contribue aux déficits dans les tâches de mémoire prospective (Thompson et al., 2010).

En résumé, les déficits de mémoire prospective ont été retrouvés dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer. L'efficacité des capacités épisodiques joue un rôle dans ce déficit ainsi que l'atteinte des processus exécutifs et attentionnels. Ces déficits conjoints amènent progressivement à une atteinte globale des processus automatiques et contrôlés impliqués dans chaque type de rappel (*i.e.*, *event-based* et *time-based*). De plus, la mémoire prospective reste peu étudiée de façon écologique dans les études expérimentales, ne permettant pas de rendre compte des mécanismes cognitifs atteints dans la maladie dans les situations de la vie quotidienne. Ainsi, l'utilisation de la réalité virtuelle, dans l'étude 3 de cette thèse, est un compromis intéressant pour une évaluation plus fine des capacités de mémoire prospective chez les patients Alzheimer, au plus proche des situations de la vie quotidienne.

Etude 3 : An impairment of prospective memory in mild Alzheimer's disease: a ride in a virtual town

Grégory Lecouvey[†], Alexandrine Morand[†], Julie Gonneaud, Pascale Piolino, Eric Orriols, Alice Pèlerin, Laurence Ferreira Da Silva, Vincent de La Sayette, Francis Eustache, et Béatrice Desgranges

Article publié dans la revue *Frontiers in Psychology* (2019)

Position du problème

La littérature rapporte que les patients à un stade léger de la maladie d'Alzheimer ont un déclin généralisé et précoce de la mémoire prospective contrairement au vieillissement normal qui s'accompagne d'un déclin uniquement lorsque le rappel des intentions nécessite le recrutement de processus de contrôle attentionnel, comme pour la mémoire prospective *time-based*. L'atteinte de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer est retrouvée pour le rappel des composantes prospective et rétrospective ainsi que pour le rappel d'intentions de type *event-based* et *time-based*, peu importe la nature de l'indice prospectif et la force du lien qu'il entretient avec la composante rétrospective. A l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué la mémoire prospective chez les patients par une mesure des capacités prospectives se rapprochant de leurs capacités fonctionnelles dans les situations quotidiennes. Ainsi, l'objectif de cette étude est d'évaluer la mémoire prospective de patients Alzheimer à un stade léger à modéré au sein d'un environnement virtuel. Nous voulions également spécifier ce déficit en nous intéressant à l'effet de la maladie sur le rappel des deux composantes et sur le type d'intentions *event-based* et *time-based*. De plus, nous souhaitons tester si la manipulation de la force du lien sémantique entre l'indice prospectif et la composante rétrospective modulait l'effet de la pathologie sur le rappel des intentions.

Méthodologie

Une épreuve originale de mémoire prospective a été proposée à 15 sujets sains âgés (76.47 ans \pm 4.14, MMSE: 28.80 \pm 1.21) et 17 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) à un stade léger à modéré (79.29 ans \pm 4.45, MMSE: 22.82 \pm 2.83). Les participants étaient invités à rappeler les composantes prospective et rétrospective de sept intentions dans une ville virtuelle. Six

intentions étaient fondées sur des événements pour lesquels l'indice prospectif était soit fortement (trois intentions), soit faiblement (trois intentions) associé à la composante rétrospective. La dernière intention était de type *time-based* à répéter toutes les deux minutes. Tous les participants ont également bénéficié d'une évaluation neuropsychologique de la mémoire épisodique, de la mémoire sémantique et du fonctionnement exécutif. Des tests non paramétriques ont permis de comparer les deux groupes sur les trois types d'intention et les deux composantes. Des corrélations entre les scores de mémoire prospective et les autres mesures neuropsychologiques ont ensuite été réalisées dans le groupe entier.

Principaux résultats

Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ont rappelé moins d'intentions que les sujets contrôles, le rappel de la composante rétrospective et des intentions *time-based* étant les plus sensibles à la pathologie. La force de l'association entre l'indice prospectif et la composante rétrospective n'a pas eu d'incidence sur la performance des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, contrairement à ce qui a été observé pour les sujets contrôles. Les performances en mémoire prospective *event-based*, ainsi que le déficit dans le rappel de la composante prospective corrélaient avec les performances en mémoire et les fonctions exécutives. La mémoire prospective est précocement altérée dans la maladie d'Alzheimer, quelles que soient la nature des intentions et la force du lien entre l'indice prospectif et la composante rétrospective. Ce déficit généralisé indique que les processus automatiques et contrôlés de récupération en mémoire prospective sont perturbés. Cette étude confirme également les atouts de la réalité virtuelle pour évaluer des fonctions cognitives complexes telles que la mémoire prospective.



An Impairment of Prospective Memory in Mild Alzheimer's Disease: A Ride in a Virtual Town

Grégory Lecouvey^{1†}, Alexandrine Morand^{1†}, Julie Gonneaud¹, Pascale Piolino², Eric Orriols², Alice Pélerin¹, Laurence Ferreira Da Silva¹, Vincent de La Sayette¹, Francis Eustache¹ and Béatrice Desgranges^{1*}

¹ Normandie Université, UNICAEN, PSL Universités Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, France, ² Laboratoire Mémoire et Cognition, Institut de Psychologie and Centre de Psychiatrie et Neurosciences, INSERM S894, Université Paris Descartes, Paris, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Alain Morin,
Mount Royal University, Canada

Reviewed by:

Christine Bastin,
University of Liège, Belgium
Beat Meier,
University of Bern, Switzerland

*Correspondence:

Béatrice Desgranges
beatrice.desgranges@unicaen.fr

[†] These authors have contributed
equally to this work

Specialty section:

This article was submitted to
Cognitive Science,
a section of the journal
Frontiers in Psychology

Received: 28 August 2018

Accepted: 24 January 2019

Published: 12 February 2019

Citation:

Lecouvey G, Morand A, Gonneaud J, Piolino P, Orriols E, Pélerin A, Ferreira Da Silva L, de La Sayette V, Eustache F and Desgranges B (2019) An Impairment of Prospective Memory in Mild Alzheimer's Disease: A Ride in a Virtual Town. *Front. Psychol.* 10:241. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00241

Objective: Research suggests that prospective memory (PM) is impaired from the very early stages of Alzheimer's disease (AD). We sought to further characterize this impairment in patients with mild AD, using a virtual reality (VR) task to provide ecological assessment of PM.

Methods: Fifteen cognitively normal older individuals (76.47 years old \pm 4.14, MMSE: 28.80 \pm 1.21), and 17 patients with mild AD (79.29 years old \pm 4.45, MMSE: 22.82 \pm 2.83) were asked to recall the prospective and retrospective components of seven intentions in a virtual town task. Six intentions were event-based, where the prospective cue was either highly (three intentions) or weakly (three intentions) associated with the retrospective component. The remaining intention was time-based. All participants completed a neuropsychological assessment of episodic memory, semantic memory and executive functioning. Non-parametric tests were used to compare the two groups on the different intentions types and components. Correlations between cognition and PM scores were then realized to further understand the cognitive correlates of the PM impairment in patients with AD.

Results: Overall, patients with Alzheimer disease recalled fewer intentions than controls, with the retrospective component and *time-based* intentions being the most challenging for them. The strength of the association between the prospective and retrospective components, however, had no effect on their performance. Event-based PM impairment, as well as deficit in the recall of prospective component correlated with memory and executive functions performance.

Conclusion: PM is impaired in AD. Both automatic and controlled processes of PM retrieval are disturbed. This study also confirms the reliability of VR for assessing complex cognitive functions such as PM.

Keywords: intentions, virtual reality, Alzheimer's disease, prospective component, retrospective component, event-based, time-based

INTRODUCTION

Sporadic Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative pathology that mainly affects individuals over 65 years. Despite advances in the analysis of cerebrospinal fluid and neuroimaging biomarkers, neuropsychological assessments remain an essential diagnostic tool in order to detect the earliest cognitive and behavioral critical symptoms of AD. Early diagnosis of AD remains an important issue as it enables caregivers to plan the management of the disease and to provide tailored interventional therapies (Buracchio and Kaye, 2009). Episodic memory impairment is usually described as the key symptom of disease onset and remains a major criterion for the diagnosis of probable AD (McKhann et al., 1984, 2011; Dubois et al., 2014). Forgetfulness of intentions has also been found as an early hallmark of AD (Jones et al., 2006). Nevertheless, prospective memory (PM) assessments are still rare in clinical practice.

Prospective memory is defined as the memory for intentions. It enables us to remember to carry out an action that has been planned for a predefined time in the future, while performing a concurrent activity named *ongoing task* (Einstein and McDaniel, 1990). Retrieving an intention entails (i) remembering at the right moment that something has to be done (prospective component), and (ii) remembering what has to be done (Einstein and McDaniel, 1990). It is usual to distinguish *time-based* (TB) and *event-based* (EB) intentions according to the nature of the stimulus that triggers the retrieval. In this context, a predefined time (e.g., 1:30 pm) or the end of an interval (e.g., in 30 min) triggers TB intention retrieval. Because no clue appears within the environment, remembering TB intentions is suggested to rely on self-initiated processes to monitor time (Craig, 1986). TB intentions are generally assumed to be more challenging to recall than EB ones because their recall relies on the involvement of self-initiated controlled processes to monitor the passage of time (d'Ydewalle et al., 2001). Indeed, monitoring the time while being involved in other (i.e., ongoing) activities requires considerable cognitive resources, including executive functions, attentional resources, and time-estimation abilities. For EB intentions, an external event (prospective cue) that appears within the environment will trigger the intention retrieval (e.g., buy a book of stamps when going past the *post-office*). The retrieval of EB intentions has been suggested to mainly rely on automatic processes. However, according to the *multiprocess theory* of PM (Einstein and McDaniel, 2005), the extent to which cognitive resources are involved in the retrieval of EB intentions depends on the characteristics of the task. Retrieval is thought to be more automatic when the ongoing task requires only limited attentional resources (Einstein et al., 1997), and when the prospective cue is either focal (i.e., when the detection of the cue relies on the same processes as the completion of the ongoing task (Brewer et al., 2010) or distinctive (i.e., easy to distinguish in the environment) (McDaniel and Einstein, 1993). Additional controlled processes will be involved in the opposite conditions. The *reflexive-associative theory* additionally suggests that when the prospective cue and the retrospective component are strongly associated, the mere perception of the

prospective cue is sufficient to reflexively trigger the activation of the intention in mind (McDaniel et al., 2004). By contrast, when these elements are weakly associated, retrieval is more challenging because it requires additional controlled processes.

Prospective Memory Impairment in Alzheimer's Disease

In studies using subjective questionnaires such as the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (Smith et al., 2000), patients with AD reported at least as many prospective as retrospective failures in everyday life (Ryu et al., 2016). These prospective failures are liable to household accidents, and have been described as more frustrating than retrospective failures by caregivers (Smith et al., 2000).

Huppert and Beardsall (1993) were the first to carry out an experimental study in AD featuring an ecological assessment of PM. Patients with very mild or mild-to-moderate AD were compared to cognitively normal older individuals on the PM subtests of the Rivermead Behavioral Memory Test (Wilson et al., 1985). Surprisingly, while both AD groups performed worse than cognitively normal individuals on the PM subtests, no difference was found between patients with very mild vs. mild-to-moderate AD, suggesting that massive PM impairment occurs in the very early stages of AD, and remains constant thereafter, despite the worsening of the disease.

Huppert et al. (2000) extended these findings in a population-based study in which participants had to remember to put a name and address on an envelope, seal it, and write their initials on the flap when the envelope was given to them. Only 3% of patients with mild dementia successfully completed the task, compared with 54% of cognitively normal older individuals. An increase of 1 point on the retrospective episodic memory test brought 23% additional chances of PM success, suggesting that PM and retrospective episodic memory have several processes in common (but see Jones et al., 2006, for divergent results). Despite showing a major PM impairment, 20% of these participants with AD were living alone.

Impaired Recall of Event-Based and Time-Based Intentions

Computer-based laboratory experiments have been conducted to investigate the characteristics of the PM impairment in AD. In the first experiment provided by Maylor et al. (2002), participants were asked either to press a key every 3 min (i.e., TB intention) or to verbally report the appearance of an animal (i.e., EB intention) while watching a movie (i.e., ongoing task). Patients with AD performed more poorly than cognitively normal older individuals on the recall of both EB and TB intentions, with a stronger impairment for the recall of TB intentions (Dermoddy et al., 2016). In their second experiment, Maylor et al. (2002) compared participants' performance on the recall of EB intentions when the relationship between the prospective cue and retrospective component was either strong (i.e., "when you see a clock, stop the clock") or weak (i.e., "when you see an animal, stop the clock"). Patients with AD performed equally poorly in both conditions, suggesting that both automatic and controlled processes are

impaired in AD. More recently, a study used an ecological approach to assess PM in dementia (Thompson et al., 2010). PM was measured by a computerized board game named Virtual Week where participants had to recall series of time-based and event-based intentions. MCI patients and patients with dementia showed difficulties compared to cognitively normal older individuals, especially for event-based intentions. This study also showed that the utilization of the Virtual Week gives a reliable indicator of PM.

Impaired Recall of Prospective and Retrospective Components

Studies conducted in the field of normal aging showed that cognitively normal older individuals are less efficient than young individuals on the recall of both prospective and retrospective components of intentions (Zimmermann and Meier, 2006, 2010). In AD, Jones et al. (2006) were the first to investigate separately the recall of these components. In a study conducted over 6 years, data were collected in 650 cognitively normal individuals aged 75 years and over. Neuropsychological assessments were performed at inclusion, and 3 and 6 years later. Forty-six participants who were diagnosed with AD in the course of this follow-up were compared to 188 participants who remained cognitively normal on the recall of one EB intention. They were asked to remind the experimenter to make an important phone call when he announced that all the tests had been completed. If they failed to freely recall the action they had to perform, the authors administered a cued recall test. Free recall was deemed to measure recall of the prospective component of the situation, and cued recall that of the retrospective component. Results showed comparable impairment for the recall of the prospective and retrospective components 3 years before the AD diagnosis, suggesting that episodic memory may be involved not only in the recall of the retrospective component, but also in the recall of the prospective component.

Virtual Reality: A Step Toward Real-World Evaluation

The above-mentioned studies mostly used classic tools to assess PM. Although these tools have made a major contribution in highlighting and characterizing PM impairment, immersing individuals in complex everyday-life situations may enhance the sensitivity of PM tasks and improve the detection of inconspicuous impairments. Virtual reality (VR), a technology that immerses individuals in non-real environments, creates naturalistic conditions while maintaining a high level of control in experimental tasks (Knight and Titov, 2009). It has notably been used to assess PM in young (Kalpouzos et al., 2010; Trawley et al., 2011), as well as in cognitively normal older individuals (Lecouvey et al., 2017), but never in AD patients. Nevertheless, several studies suggested the relevance and feasibility of such assessment to investigate episodic memory (Plancher et al., 2012b; Widmann et al., 2012; Sauzéon et al., 2014), spatial navigation (Drzezga et al., 2005; Cushman et al., 2008; Zakzanis et al., 2009), and driving abilities in AD patients (see García-Betances et al., 2015, for review).

Aims of This Study

Prospective memory impairment in AD is widely acknowledged, but some uncertainties remain regarding the characteristics of this impairment. Indeed, few studies have compared the retrieval of EB vs. TB intentions as well as the retrieval of the prospective vs. retrospective components of these intentions and tried to identify the cognitive substrates of such impairment. In order to better characterize AD-related PM impairment, we compared cognitively normal older individuals and patients with mild AD on a VR task in which they were asked to retrieve the prospective and retrospective components of EB and TB intentions. Participants were asked to recall (1) three EB intentions where there was a strong link between the prospective cue and the retrospective component (Link-EB), (2) three EB intentions where there was a weak link between the prospective cue and the retrospective component (NoLink-EB), and (3) one TB intention that had to be repeated over time. We expected cognitively normal older individuals to be more efficient in recalling Link-EB intentions than NoLink-EB and TB intentions, as the former may rely more on automatic processes preserved in normal ageing. By contrast, we expected patients with AD to show similar impairment in Link-EB and NoLink-EB recall because both automatic and controlled processes are reported to be impaired in AD. We expected TB intentions to be even more challenging for them, as these intentions require controlled processes in a larger extent.

In order to better understand the nature of PM deficit in AD, we attempted to differentiate the prospective and the retrospective components for several reasons: first, in daily life, the prospective component could be forgotten even if the retrospective component is still in memory. Reversely, it is still possible to remember that something has to be done but forget what has to be done. Additionally, previous studies (e.g., Simons et al., 2006) highlighted that different cognitive and cerebral substrates are associated with the prospective and retrospective components, suggesting that they are, at least partially, independent and justify a separate assessment of the two components. Our hypothesis was that in AD, the retrieval of the retrospective component is affected before the prospective one because of the early retrospective episodic memory impairment in this disease.

MATERIALS AND METHODS

Participants

We recruited 15 cognitively normal older individuals (71–86 years old) and 17 patients with mild AD (72–86 years old) for this study (Table 1). All participants were native French speakers, had at least 7 years of schooling, and had normal or corrected-to-normal vision. They all held a driver's license. We ensured that none of the participants had any antecedents of neurological or psychiatric disorders.

Cognitively normal older individuals were screened with the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS; Mattis, 1976) and only those who had a normal score were included. Patients

TABLE 1 | Sample demographics.

	Cognitively normal older individuals	AD	<i>p</i>
Age (\pm SD)	76.47 (\pm 4.14)	79.29 (\pm 4.45)	ns
[range]	[71–86]	[72–86]	
Sex ratio (women/men)	10/5	10/7	ns
Years of schooling (\pm SD)	12.33 (\pm 2.94)	9.67 (\pm 3.39)	*
Beck Depression Inventory (\pm SD)	3.40 (\pm 3.72)	4.82 (\pm 5.51)	ns
STAI	33.47 (\pm 8.60)	33.35 (\pm 8.33)	ns
MMSE (\pm SD)	28.80 (\pm 1.21)	22.82 (\pm 2.83)	***
MDRS (\pm SD)	140.47 (\pm 3.62)	118.69 (\pm 8.89)	***

SD = standard deviation. Mann-Whitney *U* test significance = * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; ns = non-significant.

with AD were recruited from local memory clinics. They had all received a diagnosis of probable AD based on standard National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, and AD and Related Disorders Association criteria (McKhann et al., 1984). Some of them were under medication for the disease.

Non-parametric tests (Mann-Whitney *U* test and Chi² test) revealed that the two groups were equivalent in terms of age ($z = -1.65$, $p = 0.10$), sex ratio ($\chi^2 = 1.192$, $p = 0.55$), level of depression, as assessed by the Beck Depression Inventory ($z = -0.88$, $p = 0.39$) and level of anxiety during VR assessed by the State Trait Anxiety Inventory (STAI) ($z = 0.08$, $p = 0.94$). AD patients demonstrated lower levels of education than the cognitively normal older individuals ($z = 2.25$, $p = 0.02$). Analyses were thus run using both the full sample of participants and subsamples matched for level of education. Results were similar using the whole and matched samples. Consequently, results with the whole sample will be presented in the forthcoming analyses. Finally, AD had lower scores on the MMSE (Folstein et al., 1975) ($z = 4.68$, $p < 0.001$) and MDRS ($z = 4.48$, $p < 0.001$). This study was approved by the regional ethics committee (CCP Nord Ouest III) and all participants gave written consent prior participation to the study. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

Neuropsychological Assessment

In order to gain a clear picture of the patients' neuropsychological disturbance, and assess how they are related to PM impairment, participants underwent a cognitive assessment of retrospective episodic memory, semantic memory, and executive functions.

Retrospective episodic memory was assessed with the RL-RI16 (Van der Linden et al., 2004; adapted from Grober and Buschke, 1987). This test comprises three free- and cued-recall tests of a series of 16 words, followed by a recognition task of these 16 words from a total of 48 items. After a 20-min interval, participants are asked to perform a delayed free- and cued-recall of the words. Retrospective memory was scored as the sum of correct answers to the three immediate and the delayed free recalls (/64).

Semantic memory was assessed using a picture-naming task in which participants had to name 80 pictures (DO80; Deloche and Hannequin, 1997).

Fluency was assessed using categorical and lexical fluency tests. In the categorical fluency test, participants had to give as many words corresponding to animal category as possible in 1 min. In lexical fluency test, participants were asked to give as many words as possible starting with a specific letter (e.g., F) in 1 min.

Executive functions were assessed using three tests. (1) Inhibition was assessed with the Stroop test (Stroop, 1992). The inhibition score was calculated as the slowdown in response times in the interference condition relative to the naming of colored rectangles condition ($[\text{color time} - \text{interference time}] / \text{interference time}$) (see Perrotin et al., 2006). (2) Shifting was assessed with the Trail Making Test (TMT; Army Individual Test Battery, 1944). The shifting score corresponds to the time (in seconds) needed to perform Part B of the test minus the time needed to perform Part A, divided by the time needed to complete Part A ($[\text{Part B time} - \text{Part A time}] / \text{Part A time}$). (3) Planning was assessed using the Zoo Map test (Allain et al., 2005). In this test, participants are given a map of a zoo and instructed to plan the order in which they would visit designated locations. They have to follow a number of rules (e.g., starting at the entrance and finishing at a designated picnic area, using designated paths in the zoo only once). The score (out of 8) reflects planning accuracy, taking into account both the correct order of the visit and any violations of the rules.

Finally, time monitoring was evaluated by a computerized time estimation task adapted from Pastor et al. (1992) and already used (Lecouvey et al., 2017), where participants should estimate the duration of ten periods of time (being either of 15 s, 30 s, or 40 s).

Group comparisons for episodic memory, semantic memory and executive functions were reported in Table 2. They showed that, compared to cognitively normal individuals, AD patients had lower performances on all cognitive tests of the neuropsychological battery, except Stroop interference.

Prospective Memory Assessment

The procedure was adapted from Lecouvey et al. (2017).

Virtual Environment

The virtual environment was a virtual town created with an original software (EditoMem and SimulaMem), using Virtools Dev 3.0, and developed by the Memory and Cognition Laboratory of Paris Descartes University (Plancher et al., 2012a,b). Participants navigated in the environment in a virtual car (see Figure 1). This virtual environment was run on a PC laptop computer and projected onto a 180 × 240 cm widescreen. Each participant was tested individually in a quiet room, where he or she was comfortably installed approximately 300 cm from the widescreen. Given the difficulty patients had using equipment during pre-tests (data not shown), the journey through the virtual town was prerecorded. Participants could use two pedals (gas and brake) to drive the car through the city but they could not control the wheel. It was like a car traveling on rails and participants being able to control the speed.

TABLE 2 | Comparisons of results for the cognitive assessment of episodic memory, semantic memory, fluency and executive functions between cognitively normal older adults and patients with AD.

	Cognitively normal older individuals	AD	z	p
Episodic memory				
RL-RL16 (±SD)	26.30 (±10.04)	10.70 (±7.50)	4.15	***
Semantic memory				
DO80 (±SD)	79.40 (±0.83)	73.57 (±5.14)	4.07	***
Fluency				
Categorical fluency test (±SD)	28.93 (±6.64)	12.79 (±6.15)	4.39	***
Lexical fluency test (±SD)	26.00 (±7.94)	11.07 (±4.27)	4.53	***
Processing speed				
Stroop reading (±SD)	76.87 (±44.29)	246.90 (±141.90)	-3.51	***
Executive functions				
Inhibition				
Stroop interference (±SD)	1.01 (±0.73)	2.00 (±1.83)	-1.51	ns
Shifting				
TMT B-(±SD)	102 (±38.65)	117 (±183.72)	-3.20	**
Planning				
Zoo (±SD)	2.33 (±0.62)	1.44 (±1.09)	2.33	*
Time estimation				
	42.48 (±24.97)	132.50 (±160.40)	-2.35	*

SD = standard deviation. Mann-Whitney U or Chi² test significance = * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; ns = non-significant. For information, only eight patients achieved the TMT.

Two cities were proposed. The first environment, used solely in the familiarization phase, was a simple, neutral city with ordinary and similar buildings, some trees and interactive traffic lights. There was only one road (forming a loop), to enable participants to navigate in the environment until they felt fully confident with the device. The second environment was the city of interest. This environment was used twice, once to familiarize the participant with this city of interest (i.e., familiarization with the city of interest) and once for the PM task (see below). This virtual city included various buildings, traffic lights, stores,

trees, hoardings, parked cars, pedestrians crossing and corners so that participants had to stop and could not drive too fast. The prospective cues of EB intentions included in the city were located out along the road or in the turns equidistant, so that it would be easy for participants to detect them (i.e., in front of participants at turns or saliently on the side of the road). For the recall of the TB intention, an external clock was positioned so that participants had to deliberately turn the head to look at it to monitor the passage of time. Finally, an urban background noise was added to reinforce participants' immersion during the experiment.

VR Procedure

Familiarization with the device

The session began with a familiarization phase, to avoid difficulties arising from the misuse of the device during the PM assessment. Thus, participants were immersed in the first city and informed that they simply had to learn how to use the pedals. They were required to abide usual French road traffic regulations, and traffic lights were placed along their way to prompt them to use the brake. Participants remained immersed in the city until they felt fully confident.

Familiarization with the city of interest

This first immersion in the city of interest was intended to ensure that participants would detect and recognize prospective cues in the subsequent PM phase. Participants were told that they would be immersed in a more elaborate city than the previous one, with various buildings, pedestrians and hoardings. This second city had a single road leading to the train station. Participants were asked to move along this road, paying attention to the different features they would encounter. They were again required to abide usual French road traffic regulations. They were informed that they could take as long as they needed to drive through the city.

At the end of their first immersion in the virtual town, participants underwent a recognition test. They had to recognize 14 features of this city out of 22. Eight of these features were

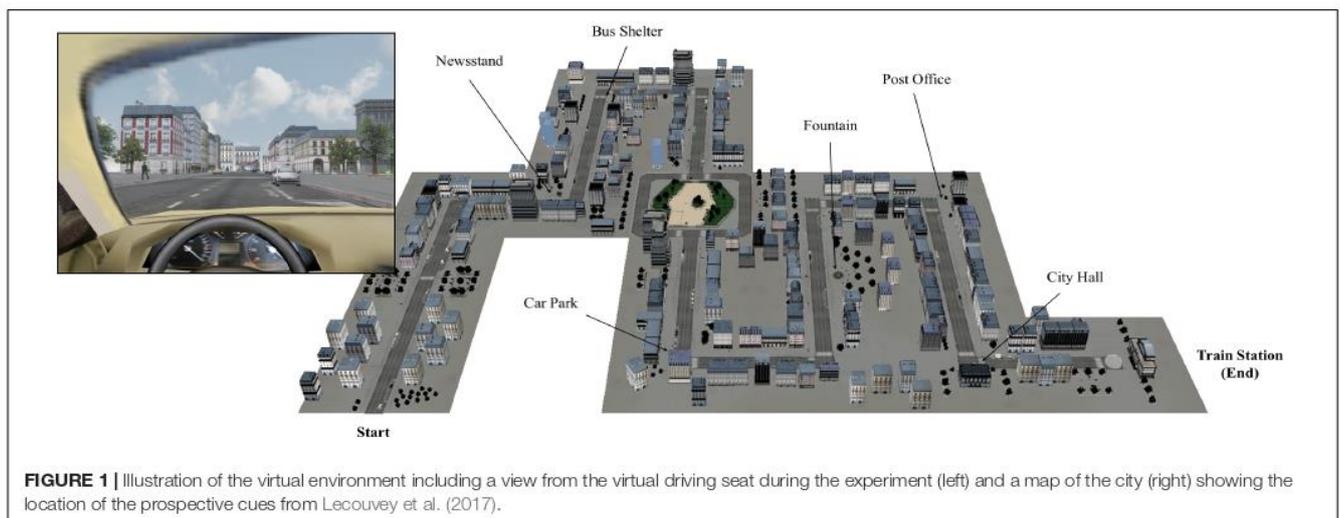


FIGURE 1 | Illustration of the virtual environment including a view from the virtual driving seat during the experiment (left) and a map of the city (right) showing the location of the prospective cues from Lecouvey et al. (2017).

distractor items that were not in the present city (i.e., new items: a large road sign, a trash can, a 2D woman, a 2D man, a pedestrian light, a traffic circle, a grid, a supermarket). The remaining 14 items were composed of elements that were present in the city. Six of them were the elements used as prospective cues of the EB intentions in the following parts of the experimentation (i.e., a city hall, a fountain, a post-office, a bus station, a newsstand, a car park; see below) and, eight were neutral items, present in the city but not used in the PM task (i.e., grocery, a roadwork barrier, a tobacco store, a 3D man, a 3D woman, a kebab, a statue, a random building). Feedbacks were given to participants, and the location of any feature they had failed to recognize was shown to them on a map of the city.

PM task

After the familiarization phase, participants were informed that they would again be immersed in this virtual city, this time to pick up a friend at the train station (i.e., at the end of this city), and they would have several intentions to fulfill along the way.

Encoding

Participants were shown seven intentions on a laptop computer. Each intention was displayed on the screen for 10 s. Six intentions were EB. For half of them, there was a strong link between the prospective cue and the retrospective component (Link-EB; buy a stamp booklet at the post-office, buy a TV program at the newsstand, view bus schedules at the first bus shelter on your way), while for the other half, there was a weak link between them (NoLink-EB; buy a pair of glasses at the fountain, make an appointment at the dentist at the first parking, buy an agenda at the city hall). The remaining intention was a TB one repeated over time (i.e., take medication every 2 min) (see **Table 3**). Depending on the time it took participants to complete the test, the TB intention could be fulfilled once (i.e., if the participant took less than 4 min to do the task), twice or three times. Then, to ensure that they were correctly encoded, a cued recall test was administered after the intentions had been presented (e.g., “What do you have to do at the post-office?”). Feedbacks were provided for each intention during the cued recall (i.e., correct vs. incorrect). The correct response was directly provided to the participant. For incorrect intentions, unrecalled items were

repeated with following cued recall until they were correctly encoded (with a limit of 10 times).

Storage

There was a 10-min interval between the encoding and retrieval of intentions, filled by the completion of questionnaires.

Retrieval

After the 10-min delay, participants were immersed in the virtual city again. They were reminded that they would have to pick up a friend at the train station and fulfill several intentions along the way. To do so, they had to stop the car at the appropriate time or place (i.e., prospective component) and tell the experimenter which action they had to perform (i.e., retrospective component). Participants could not turn back on the road, so if they had forgotten a PM cue they had to report by “I forgot to stop here.” In the same way if they did not remember the action they had to take once the moment come they had to say for example “I have something to do here/now, but I do not know what.” All participants were encouraged during the experiment to say if they remembered something even at the wrong time. A maximum of 2 points could be awarded for each intention: 1 point if participants stopped the car at the appropriate moment (prospective component score); and 1 point if participants recalled the correct action (retrospective component score). More precisely, concerning EB, for the prospective component, we gave 1 point if the stop was in front of the prospective cue or just after; if participants forgot to stop, we gave 0 point. For the retrospective component, 1 point was given if participants recalled the action (0 if not). If they stopped the car anywhere and correctly recalled the action, they were given 0 for the prospective component and 1 for the retrospective component. Conversely, if they stopped at the right place without recalling the action, 1 point was given for the prospective component only. Concerning TB, for the prospective component, 1 point was given if participants stopped at the right time, 0.5 point if they stopped at ±15 s of the right time. If they stopped the car anytime else, 0 point was given. For the retrospective component, 1 point was given if participants recalled the action (take a medication).

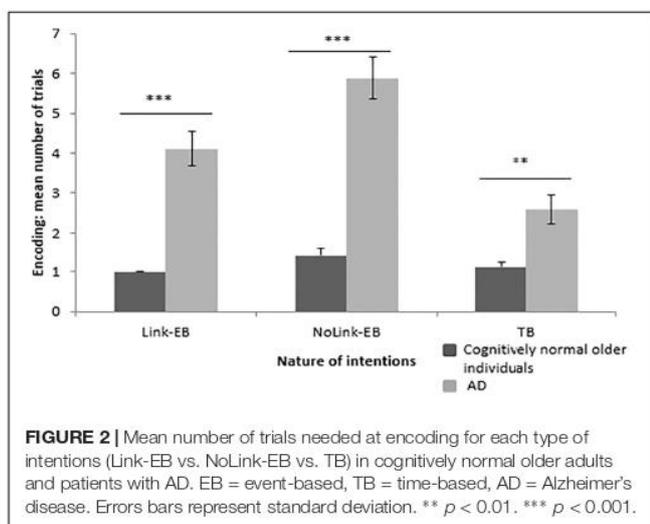
Each EB condition was scored on a total of 6 points. As the TB score varied according to the time it took participants to complete the task (one intention every 2 min), percentages scores were calculated for this condition. For the sake of comparison, EB scores were also transformed as percentages. The raw scores are displayed in “**Supplementary Material**”.

Statistical Analyses

In the first part, in view of our small samples, non-parametric analyzes (Mann-Whitney *U* tests) were conducted for intergroup comparisons. In order to assess the encoding process, we compared cognitively normal older individuals to patients with AD on the number of repetitions needed to learn Link-EB, NoLink-EB and TB intentions. We conducted analyzes for EBPM as well as for TBPM and recall of the prospective and retrospective components of these intentions. Then, we compared recall of the different (1) types of intention (Link-EB vs. NoLink-EB vs. TB), and (2) components (prospective vs. retrospective).

TABLE 3 | List of intentions detailing the two components (prospective and retrospective) and the types of intentions (Link-EB, NoLink-EB, TB).

	Prospective component	Retrospective component	Order of appearance in the city
Link-EB	Post-office	Buy a stamp booklet	3
	Newsstand	Buy a TV program	5
	Bus shelter	View bus schedules	4
NoLink-EB	Fountain	Buy a pair of glasses	2
	Parking	Make an appointment at the dentist	6
	City hall	Buy an agenda	1
TB	Every 2 min	Take medication	



In the second part, we ran intragroup analyses to establish a performance profile for each group. We performed a Wilcoxon signed-rank test to assess pairwise comparisons. First, in the recall of types of intentions and second, in the recall of components.

Then, recall of the prospective and retrospective components was compared in each group for Link-EB and NoLink-EB with Mann-Whitney U tests.

Finally, to assess the cognitive substrates of PM decline in AD, we conducted correlations analyses with non-parametric Spearman test between cognition and PM intention types (TB, NoLink-EB, and Link-EB) and components (prospective and retrospective) separately, in the group of AD patients.

RESULTS

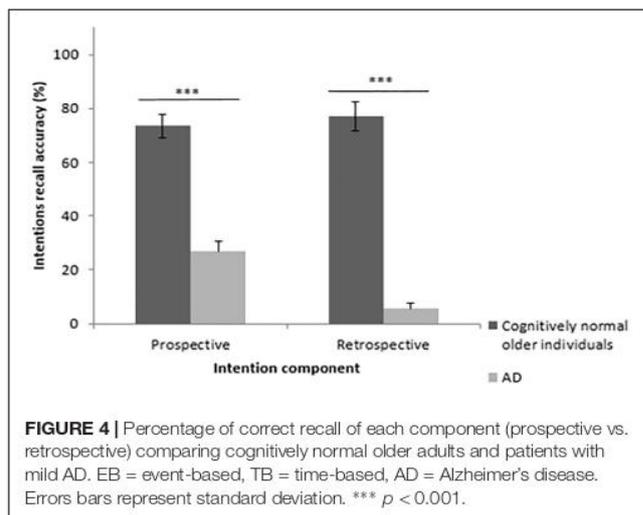
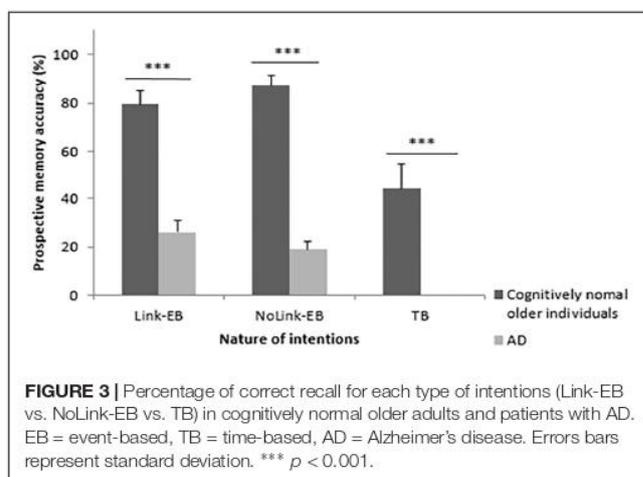
Intergroup Comparisons of PM Performances

Encoding of Link-EB, NoLink-EB and TB Intentions

An effect of group was found on the number of trials needed to encode each type of intention. Cognitively normal older individuals needed lower number of trials to encode Link-EB intentions ($U = 15.00$, $z = 4.61$, $p < 0.001$, $r = 0.81$), NoLink-EB intentions ($U = 4.00$, $z = 4.73$, $p < 0.001$, $r = 0.84$), and TB intentions ($U = 52.00$, $z = 3.27$, $p < 0.01$, $r = 0.58$) when compared to patients with AD (Figure 2).

Recall of Link-EB, NoLink-EB and TB Intentions

An effect of group was found on the recall of each type of intentions. Cognitively normal older individuals recalled more Link-EB intentions ($U = 15.00$, $z = 4.28$, $p < 0.001$, $r = 0.76$), NoLink-EB intentions ($U = 0.00$, $z = 4.88$, $p < 0.001$, $r = 0.86$), and TB intentions ($U = 59.50$, $z = 3.35$, $p < 0.001$, $r = 0.59$) than patients with AD. AD patients had 0% of success for the recall of TB intentions. These results are illustrated in Figure 3.



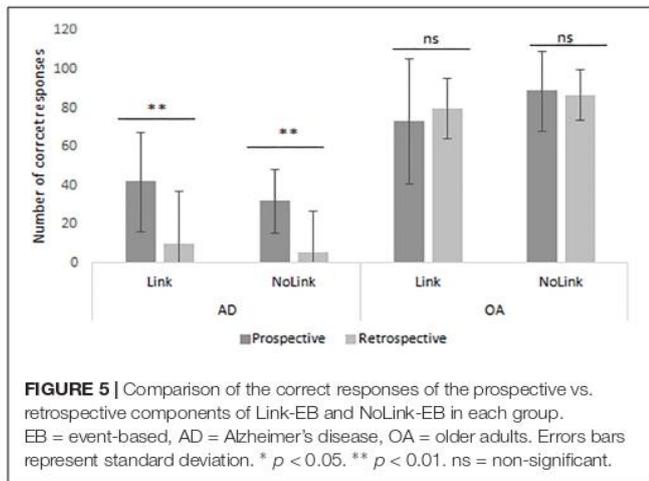
Recall of the Prospective and Retrospective Components

An effect of group was found on the recall of the prospective and retrospective components. Cognitively normal older individuals recalled more prospective ($U = 10.00$, $z = 4.45$, $p < 0.001$, $r = 0.79$), and retrospective ($U = 0.50$, $z = 4.89$, $p < 0.001$, $r = 0.86$) components than patients with AD. These results are illustrated in Figure 4.

Intragroup Comparisons of PM Performances

Recall of Link-EB, NoLink-EB and TB Intentions in Each Group

Wilcoxon tests showed that cognitively normal older individuals recalled more Link-EB ($z = 2.20$, $p < 0.05$, $r = 0.42$) and NoLink-EB ($z = 1.73$, $p = 0.01$, $r = 0.60$) than TB intentions. There was a trend toward better recall of NoLink-EB intentions than Link-EB intentions ($z = 1.73$, $p = 0.08$, $r = 0.39$) in this group (see Figure 3).



Patients with AD also recalled more Link-EB ($z = 3.18$, $p < 0.01$, $r = 0.62$) and NoLink-EB ($z = 3.30$, $p < 0.001$, $r = 0.62$) than TB intentions. They recalled Link-EB and NoLink-EB intentions at a similar level ($z = 1.46$, $p = 0.14$) (Figure 3).

Recall of the Prospective and Retrospective Components in Each Group

Wilcoxon signed-rank test showed that cognitively normal older individuals recalled equally the retrospective than the prospective component of intentions ($z = 0.35$, $p = 0.73$, $r = 0.07$). Conversely, patients with mild AD significantly recalled the prospective component better than the retrospective component ($z = 3.18$, $p < 0.01$, $r = 0.63$) (Figure 4).

Comparison of the Correct Responses of the Prospective vs. Retrospective Components for Link-EB and NoLink-EB in Each Group

While cognitively normal older individuals recalled both components equally well for Link-EB intentions ($z = 1.52$, $p = 0.13$) and NoLink-EB ($z = 0.13$, $p = 0.89$), AD patients recalled

better the prospective than the retrospective component of Link-EB ($z = 2.93$, $p < 0.01$) and NoLink-EB ($z = 2.93$, $p < 0.01$) intentions. In each group, there was no difference between the recall of the Link-EB vs. NoLink-EB neither for the prospective component nor for the retrospective component. These results are illustrated in Figure 5.

Relationships Between PM Intention Types and Cognitive Assessment in AD Patients

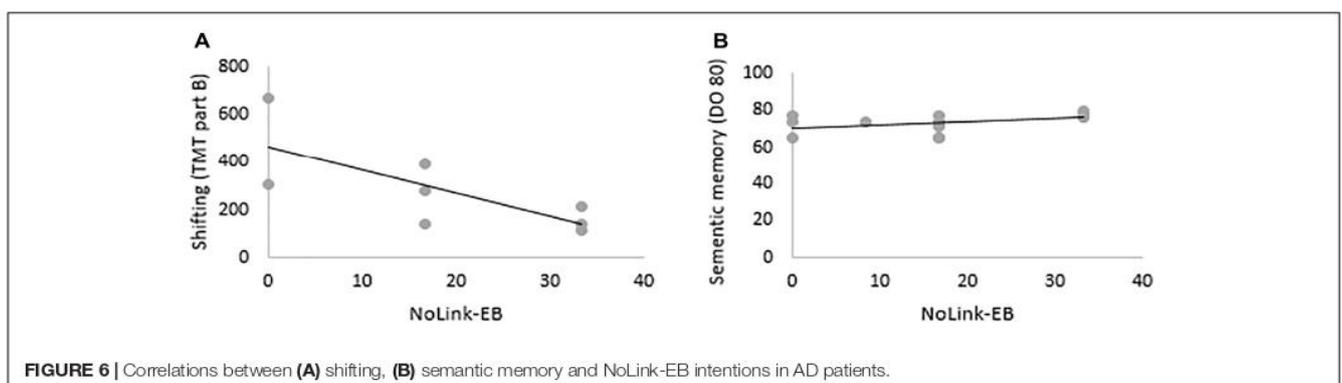
Spearman's correlations were run between patients' scores in neuropsychological tests and their performance when recalling Link-EB and NoLink-EB, intentions. TB intentions were excluded from these analyses because there was 0% of success in AD patients. NoLink-EB intentions correlated with shifting tested by TMT part B ($r = -0.81$, $p < 0.05$) and semantic memory tested by DO 80 ($r = 0.55$, $p < 0.05$). No correlation was significant with Link-EB intentions. These results are illustrated in Figure 6.

Relationship Between Retrospective and Prospective Components and Cognitive Assessment in AD Patients

Spearman's correlations showed that the prospective component correlated with TMT part B ($r = -0.83$, $p < 0.05$) and planning ($r = -0.63$, $p < 0.01$). Regarding the retrospective component, the floor effect observed in the AD group prevented the realization of correlations. Results of correlations for the prospective component are displayed in Figure 7.

DISCUSSION

We conducted the present study to investigate the effects of mild AD on PM. Participants were asked to recall seven intentions in a virtual environment, allowing them to benefit from a more ecological assessment while keeping a tight experimental control on measurements. Our findings reinforce those of previous studies and bring new insights into the nature of PM impairment in mild AD. First, PM impairment was expressed regardless of the type of intentions (i.e., Link-EB, NoLink-EB or TB), with



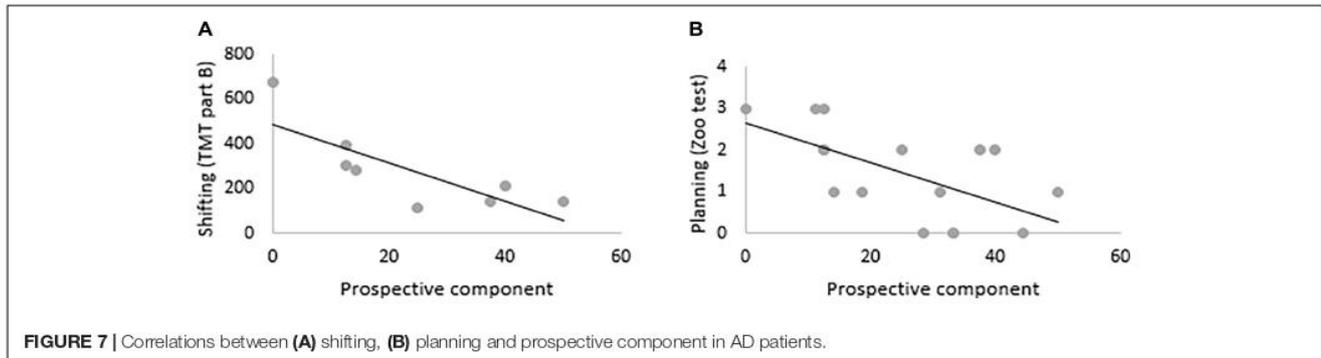


FIGURE 7 | Correlations between (A) shifting, (B) planning and prospective component in AD patients.

the strongest difficulties for TB intentions. Furthermore, while previous findings suggested that patients with mild AD exhibit comparable impairments in the recall of both components of intentions (Jones et al., 2006), our results indicate that the recall of the retrospective component is more challenging than that of the prospective component in early AD.

Prospective Memory in Patients With Mild AD

Impaired Recall of EB and TB Intentions

As we expected, patients with AD had difficulties right from the encoding phase and especially for NoLink-EB intentions. This result was not surprising because the episodic memory encoding is particularly impaired at the beginning of AD and the encoding in PM uses relatively similar or even more complex processes. Moreover, they were impaired in the recall of Link-EB, NoLink-EB and TB intentions. Whereas they were able to recall a few Link-EB and NoLink-EB intentions, none of them recalled any TB intention. This finding is in line with previous studies showing that the recall of TB intentions is the most challenging for patients with mild AD (Dermody et al., 2016). In the present study, in order to recall TB intentions at the right moment, individuals had to self-initiate clock checking with the clock not being embedded in the virtual environment. As a consequence, if participants wanted to check the clock while monitoring the virtual environment to detect prospective cues, they regularly had to shift the focus of their attention from the virtual environment to the clock, and vice versa. During the experiment, we observed that patients with AD never engaged in strategic clock-checking, which can suggest that they were not able to focus on more than one task at a time (Maylor et al., 2002). In our study, AD patients seemed to have forgotten the TB intention. Interestingly, when they were asked to report the strategies they had used during the task at the end of the experiment, cognitively normal older individuals reported that they had focused primarily on TB intentions, because they had anticipated difficulty in recalling time-related intentions. AD patients did not report the use of such a strategy. In summary, AD patients seem to present both encoding and retrieval impairment in PM.

Impairment Regardless of the Strength of the Link Between the Prospective Cue and the Retrospective Component

We expected cognitively normal older individuals to perform better when there was a strong link between the prospective cue and the retrospective component. Surprisingly, they tended to recall more NoLink-EB than Link-EB intentions. However, they initially repeated more NoLink-EB intentions than Link-EB to encode the action, which reflects their awareness of the difficulty of the task. They also reported in debriefing questionnaires (data not shown) that they had been helped by the incongruence of the NoLink-EB intentions to increase their memorization. Thus, those strategies explained these unexpected results. By contrast, AD patients were equally impaired when recalling Link-EB and NoLink-EB intentions, in line with previous studies (Maylor et al., 2002; Dermody et al., 2016).

Impaired recall of NoLink-EB intentions was expected because remembering these intentions requires the involvement of executive/controlled processes in addition to retrospective memory (Guynn et al., 1998; Marsh et al., 2003; McDaniel et al., 2004). Interestingly, they did not recall Link-EB intentions more efficiently which suggests that they did not benefit from strong associations. This finding corroborates those of Maylor et al. (2002), which showed that the deleterious effect of AD on the recall of intentions is not reduced when the prospective cue and retrospective component are strongly associated, that is, when relying on automatic processes should be sufficient to retrieve intentions. From a process-oriented standpoint, this finding suggests an inability either to detect a prospective cue or to spontaneously associate a prospective cue with an intention. Since the prospective cues were arranged so that they could be detected extremely easily in the virtual city, it is more likely that they did not elicit spontaneous retrieval owing to impairment of these automatic processes. This finding is consistent with the AD-related impairment of medial temporal structures that are known to support these mnemonic automatic processes (La Joie et al., 2014).

To our knowledge, research works studying PM in AD did not assess the relationship between PM decline and other cognitive functions. In our study, correlation analysis showed that NoLink-EB decline was linked to difficulties in semantic memory and

shifting. These results are consistent with previous studies, in cognitively normal older individuals, showing that memory decline has deleterious effect on EBPM (Gonneaud et al., 2011), notably in the NoLink condition (Lecouvey et al., 2017). The role of semantic memory in PM retrieval has not really been described in previous studies but we suggest that it is involved in the creation of links between the prospective cue and the action to perform when these two elements are weakly associated. This link is determinant in order to memorize the intention and recognize the prospective cue in the right conditions. Regarding shifting, in the context of our task, it may allow to move attention from driving to detecting the cue to retrieve the intention at the right moment.

Impaired Recall of Both Components, Especially the Retrospective One

Another main finding of this study is that, besides the fact that the recall of both the prospective and retrospective components was found impaired in patients, they encountered greater difficulty recalling the retrospective component than the prospective one. This finding is not in line with two previous studies showing fairly similar impairment of the recall of both components (Jones et al., 2006; Costa et al., 2015) but is not counterintuitive as the recall of retrospective component is thought to rely primarily on retrospective episodic memory (Hainselin et al., 2011), which is dramatically impaired in AD. Interestingly, when they correctly recalled the prospective component of EB intentions, and gave an answer for the retrospective component, patients with AD tended to provide a prototypical but incorrect action (e.g., "at the newsstand, I buy a newspaper" instead of "I buy a TV program").

Even less prominent, patients with AD demonstrated an impairment in the recall of the prospective component, which is usually described as being primarily supported by executive functions (Martin et al., 2003) known to be also affected in the earliest stages of AD (Fouquet et al., 2009). The recall of the prospective component was correlated with executive performance, more precisely with shifting and planning functions that are essential to complete a PM task (Schnitzspahn et al., 2013), that is in our study, to stop the car at the right moment.

Virtual Reality in Patients With AD

This study demonstrates the relevance of VR-based tasks for assessing PM in patients with AD. Our decision to use such an immersive virtual environment was based on the knowledge that it represents a good compromise between naturalistic and laboratory tasks, allowing complex naturalistic situations to be reproduced while maintaining a high level of experimental control (Knight and Titov, 2009). In our study, VR allowed a more accurate and realistic assessment of PM. Thus, VR not only allows the assessment of cognitive impairments, but also provides insights into their functional repercussions in real life (Déjos et al., 2012). Nevertheless, although the present study shows that VR is a relevant way of assessing cognitively impaired individuals, the use of this technique can lead to difficulties in

fragile patients if special precautions are not taken. Debriefing data (data not shown) suggested, for example, that patients had greater difficulty adapting to the equipment during the familiarization phase, which may have led to increased anxiety, thus interfering with the recall of intentions. In order to minimize this effect, participants solely used pedals to navigate through the virtual city. Moreover, the length of the familiarization phase was adjusted so that participants only discovered the virtual city once they felt entirely comfortable with the equipment. This phase was significantly longer for patients (data not shown), probably due to their cognitive impairment plus the fact that some of them had given up driving for many years in real life. Various cognitive disorders affecting procedural learning and causing disorientation may also have slowed down patients. Despite all these provisos, the VR assessment remained possible, and all the participants described the VR immersion as a pleasant experience. They completed the task in conditions that allowed us to collect reliable data, which is a promising sign for forthcoming experiments.

Limitations and Future Directions

Some limitations are present in this study. First, although we obtained large size effects suggesting that results are generalizable to the general population, future studies should be realized with a higher number of participants.

Regarding the PM task, the low number of PM intentions per conditions constitutes a limit. PM performance was assessed with only seven intentions to recall. However, it is important to note that this number of intentions was already challenging for mild AD participants. Increasing the number of intentions should thus be an issue, but focusing on some specific processes in future studies might help reduce power issues (e.g., assessing only EB-link intentions). Another problem in this study was the 0% of success in AD patients for TB intention that could be due to difficulties in time monitoring strategies or even to a complete forgetfulness of this intention. Future study will have to address this question, designing experiments focusing more specifically on TB intentions.

Finally, the protocol did not include control posttests to assess the maintaining of intentions after the task in participants and did not include any questionnaire about immersive experience. As a result we cannot further assess the potential association between immersion and performance.

CONCLUSION

This study is the first to have explored the effects of mild AD on PM using a VR task. Findings confirm impaired recall of both prospective and retrospective components of EB and TB intentions in mild AD who were more efficient when recalling the prospective vs. retrospective component of intentions. This last result suggests that early episodic memory impairment has a greater impact on the recall of retrospective component. Our findings encourage the development of new tools to identify impairments in patients with mild AD and to investigate their

residual functional abilities. The ecological validity of the study still needs to be improved with longer and more realistic tasks. These tools would also be useful for providing individualized therapeutic interventions to help maintain patients' wellbeing and safety in everyday life. Our findings suggest the need to provide support mainly for the recall of the retrospective component (e.g., use of lists) but also for the prospective one (e.g., schedule reminders).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

GL was involved in this study from design to drafting. GL and AM conducted all the statistical analyses and played a central role in interpreting the results and writing the article. AP, LFDS and VdLS participated in the acquisition of clinical and cognitive data, and especially in the careful screening of our cohort. EO contributed to the elaboration of the task in VR. JG, FE, and PP provided their critical revision of the manuscript. BD supervised and coordinated the team work from start to finish.

REFERENCES

- Allain, P., Nicoleau, S., Pinon, K., Etcharry-Bouyx, F., Barré, J., Berrut, G., et al. (2005). Executive functioning in normal aging: a study of action planning using the Zoo map test. *Brain Cogn.* 57, 4–7. doi: 10.1016/j.bandc.2004.08.011
- Army Individual Test Battery (1944). *Manual of Directions and Scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Brewer, G. A., Knight, J. B., Marsh, R. L., and Unsworth, N. (2010). Individual differences in event-based prospective memory: evidence for multiple processes supporting cue detection. *Mem. Cogn.* 38, 304–311. doi: 10.3758/MC.38.3.304
- Buracchio, T., and Kaye, J. (2009). Early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: imaging, biomarkers, and technology. *Generations* 33, 18–23.
- Costa, A., Zabberoni, S., Peppe, A., Serafini, F., Scalici, F., Caltagirone, C., et al. (2015). Time-based prospective memory functioning in mild cognitive impairment associated with Parkinson's disease: relationship with autonomous management of daily living commitments. *Front. Hum. Neurosci.* 9:333. doi: 10.3389/fnhum.2015.00333
- Craik, F. I. M. (1986). "A functional account of age differences in memory," in *Human Memory and Cognitive Capabilities: Mechanisms and Performances*, eds F. Klix and H. Hagendorf (New York, NY: Elsevier Science), 422–499.
- Cushman, L. A., Stein, K., and 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
- Déjos, M., Sauzéon, H., and N'kaoua, B. (2012). Virtual reality for clinical assessment of elderly people: early screening for dementia. *Rev. Neurol.* 168, 404–414. doi: 10.1016/j.neuro.2011.09.005
- Deloche, G., and Hannequin, D. (1997). *Test de Dénomination Orale de 80 Images*. Paris: ECPA.
- Dermody, N., Hornberger, M., Pigué, O., Hodges, J. R., and Irish, M. (2016). Prospective memory impairments in Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia: clinical and neural correlates. *J. Alzheimers Dis.* 50, 425–441. doi: 10.3233/JAD-150871
- Drzezga, A., Grimmer, T., Peller, M., Wermke, M., Siebner, H., Rauschecker, J. P., et al. (2005). Impaired cross-modal inhibition in Alzheimer disease. *PLoS Med.* 2:e288. doi: 10.1371/journal.pmed.0020288
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 13, 614–629. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70900-0

FUNDING

This work was supported by the Association France-Alzheimer, Conseil Régional de Basse Normandie and the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Sophie Madeleine, Philippe Fleury, and Nicolas Lefèvre for their help on all issues about our virtual reality task. They also thank Julie Laguillier, Aïcha Larbi, Virginie Conan, and Marie de Montigny for their contribution to data collection.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2019.00241/full#supplementary-material>

- d'Ydewalle, G., Bouckaert, D., and Brunfaut, E. (2001). Age-related differences and complexity of ongoing activities in time- and event-based prospective memory. *Am. J. Psychol.* 114, 411–423. doi: 10.2307/1423688
- Einstein, G. O., and McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 16, 717–726. doi: 10.1037/0278-7393.16.4.717
- Einstein, G. O., and McDaniel, M. A. (2005). Prospective memory: multiple retrieval processes. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 14, 286–290. doi: 10.1111/j.0963-7214.2005.00382.x
- Einstein, G. O., Smith, R. E., McDaniel, M. A., and Shaw, P. (1997). Aging and prospective memory: the influence of increased task demands at encoding and retrieval. *Psychol. Aging* 12, 479–488. doi: 10.1037/0882-7974.12.3.479
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Fouquet, M., Desgranges, B., Landeau, B., Duchesnay, E., Mézenge, F., de la Sayette, V., et al. (2009). Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 132, 2058–2067. doi: 10.1093/brain/awp132
- García-Betances, R. I., Arredondo Waldmeyer, M. T., Fico, G., and Cabrera-Umpierrez, M. F. (2015). A succinct overview of virtual reality technology use in Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 7:80. doi: 10.3389/fnagi.2015.00080
- Gonneaud, J., Kalpouzos, G., Bon, L., Viader, F., Eustache, F., and Desgranges, B. (2011). Distinct and shared cognitive functions mediate event- and time-based prospective memory impairment in normal ageing. *Memory* 19, 360–377. doi: 10.1080/09658211.2011.570765
- Grober, E., and Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Dev. Neuropsychol.* 3, 13–36. doi: 10.1080/87565648709540361
- Gynn, M. J., McDaniel, M. A., and Einstein, G. O. (1998). Prospective memory: when reminders fail. *Mem. Cogn.* 26, 287–298. doi: 10.3758/BF03201140
- Hainselin, M., Quinette, P., Desgranges, B., Martinaud, O., Hannequin, D., de La Sayette, V., et al. (2011). Can we remember future actions yet forget the last two minutes? Study in transient global amnesia. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 4138–4149. doi: 10.1162/jocn_a_00076
- Huppert, F. A., and Beardsall, L. (1993). Prospective memory impairment as an early indicator of dementia. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 15, 805–821. doi: 10.1080/01688639308402597
- Huppert, F. A., Johnson, T., and Nickson, J. (2000). High prevalence of prospective memory impairment in the elderly and in early-stage dementia: findings from a population-based study. *Appl. Cogn. Psychol.* 14, S63–S81. doi: 10.1002/acp.771

- Jones, S., Livner, A., and Bäckman, L. (2006). Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 20, 144–152. doi: 10.1037/0894-4105.20.2.144
- Kalpouzos, G., Eriksson, J., Sjölie, D., Molin, J., and Nyberg, L. (2010). Neurocognitive systems related to real-world prospective memory. *PLoS One* 5:e13304. doi: 10.1371/journal.pone.0013304
- Knight, R. G., and Titov, N. (2009). Use of virtual reality tasks to assess prospective memory: applicability and evidence. *Brain Impair.* 10, 3–13. doi: 10.1375/brim.10.1.3
- La Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., et al. (2014). Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks. *Neuron* 81, 1417–1428. doi: 10.1016/j.neuron.2014.01.026
- Lecouvey, G., Gonneaud, J., Piolino, P., Madeleine, S., Orriols, E., Fleury, P., et al. (2017). Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Sociaffect. Neurosci. Psychol.* 7:1304610. doi: 10.1080/20009011.2017.1304610
- Marsh, R. L., Hicks, J. L., Cook, G. I., Hansen, J. S., and Pallos, A. L. (2003). Interference to ongoing activities covaries with the characteristics of an event-based intention. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 29, 861–870. doi: 10.1037/0278-7393.29.5.861
- Martin, M., Kliegel, M., and McDaniel, M. A. (2003). The involvement of executive functions in prospective memory performance of adults. *Int. J. Psychol.* 38, 195–206. doi: 10.1080/00207590344000123
- Mattis, S. (1976). "Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patient," in *Geriatric Psychiatry*, eds L. Bellak and T. B. Karasu (New York, NY: Grune & Stratton).
- Maylor, E. A., Smith, G., Della Sala, S., and Logie, R. H. (2002). Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: an experimental study. *Mem. Cognit.* 30, 871–884. doi: 10.3758/BF03195773
- McDaniel, M. A., and Einstein, G. O. (1993). The importance of cue familiarity and cue distinctiveness in prospective memory. *Memory* 1, 23–41. doi: 10.1080/09658219308258223
- McDaniel, M. A., Guynn, M. J., Einstein, G. O., and Breneiser, J. (2004). Cue-focused and reflexive-associative processes in prospective memory retrieval. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 30, 605–614. doi: 10.1037/0278-7393.30.3.605
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34, 939–944. doi: 10.1212/WNL.34.7.939
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R. Jr., Kawas, C. H., et al. (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. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005
- Pastor, M. A., Artieda, J., Jahanshahi, M., and Obeso, J. A. (1992). Time estimation and reproduction is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 115, 211–225. doi: 10.1093/brain/115.1.211
- Perrotin, A., Isingrini, M., Souchay, C., Clarys, D., and Tacconat, L. (2006). Episodic feeling-of-knowing accuracy and cued recall in the elderly: evidence for double dissociation involving executive functioning and processing speed. *Acta Psychol.* 122, 58–73. doi: 10.1016/j.actpsy.2005.10.003
- Plancher, G., Barra, J., Orriols, E., and Piolino, P. (2012a). The influence of action on episodic memory: a virtual reality study. *Q. J. Exp. Psychol.* 66, 895–909. doi: 10.1080/17470218.2012.722657
- Plancher, G., Tirard, A., Gyselinck, V., Nicolas, S., and Piolino, P. (2012b). 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. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.013
- Ryu, S. Y., Lee, S. B., Kim, T. W., and Lee, T. J. (2016). Memory complaints in subjective cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Acta Neurol. Belg.* 116, 535–541. doi: 10.1007/s13760-016-0604-7
- Sauzón, H., N'Kaoua, B., Pala, P. A., Taillade, M., Auriacombe, S., and Guitton, P. (2014). Everyday-like memory for objects in ageing and Alzheimer's disease assessed in a visually complex environment: the role of executive functioning and episodic memory. *J. Neuropsychol.* 10, 33–58. doi: 10.1111/jnp.12055
- Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., and Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Dev. Psychol.* 49:1544. doi: 10.1037/a0030579
- Simons, J. S., Schölvinck, M. L., Gilbert, S. J., Frith, C. D., and Burgess, P. W. (2006). Differential components of prospective memory?: evidence from fMRI. *Neuropsychologia* 44, 1388–1397. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.005
- Smith, G., Della Sala, S., Logie, R. H., and Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: a questionnaire study. *Memory* 8, 311–321. doi: 10.1080/09658210050117735
- Stroop, J. R. (1992). Studies of interference in serial verbal reactions. *J. Exp. Psychol. Gen.* 121, 15–23. doi: 10.1037/0096-3445.121.1.15
- Thompson, C., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A., and Brodaty, H. (2010). Prospective memory function in mild cognitive impairment and early dementia. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 16, 318–325. doi: 10.1017/S1355617709991354
- Trawley, S. L., Law, A. S., and Logie, R. H. (2011). Event-based prospective remembering in a virtual world. *Q. J. Exp. Psychol.* 64, 2181–2193. doi: 10.1080/17470218.2011.584976
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., et al. (2004). "L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16)" in *L'évaluation Des Troubles De La Mémoire: Présentation De Quatre Tests De Mémoire Épisodique Avec Leur Étalonnage*, (Marseille: Solal), 25–47.
- Widmann, C. N., Beinhoff, U., and Riepe, M. W. (2012). Everyday memory deficits in very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 33, 297–303. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.012
- Wilson, B. A., Cockburn, J., and Baddeley, A. (1985). *The Rivermead Behavioural Memory Test*. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company.
- Zakzanis, K. K., Quintin, G., Graham, S. J., and Mraz, R. (2009). Age and dementia related differences in spatial navigation within an immersive virtual environment. *Med. Sci Monit.* 15, CR140–CR150.
- Zimmermann, T. D., and Meier, B. (2006). The rise and decline of prospective memory performance across the lifespan. *Q. J. Exp. Psychol.* 59, 2040–2046. doi: 10.1080/17470210600917835
- Zimmermann, T. D., and Meier, B. (2010). The effect of implementation intentions on prospective memory performance across the lifespan. *Appl. Cogn. Psychol.* 24, 645–658. doi: 10.1002/acp.1576

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Lecouvey, Morand, Gonneaud, Piolino, Orriols, Pélerin, Ferreira Da Silva, de La Sayette, Eustache and Desgranges. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Partie 2 : Effets de stéréotypes liés à l'âge sur les performances
cognitives chez des patients avec plainte mnésique : étude en
neuropsychologie et neuroimagerie

Chapitre 1 : Cadre théorique

« Il est plus facile de désintégrer un atome qu'un préjugé »

Albert Einstein

1.1. Les stéréotypes

1.1.1. Définitions

Commençons par un exemple concret. Imaginez-vous marchant rue Saint-Pierre à Caen sous un crachin normand. Sur votre chemin, vous allez croiser un certain nombre de personnes qui attireront votre attention. Sur votre droite, une jeune fille blonde d'allure athlétique en short moulant, pianotant sur son portable. Sur votre gauche, une femme d'un certain âge marchant lentement avec une canne à fleurs. Sans connaître ces personnes, nous émettons automatiquement un jugement sur elle et nous les catégorisons. La jeune fille blonde sera catégorisée comme superficielle et sans intelligence et la dame âgée comme ralentie mais doit sûrement être sympathique et faire du bon café. Sans nous en rendre compte, notre jugement s'appuie sur des stéréotypes, c'est-à-dire des croyances que nous avons à l'égard de catégories de personnes (les blondes, les femmes, les personnes âgées).

Le terme de stéréotype a été emprunté au domaine de l'imprimerie au 19^e siècle, désignant le support sur lequel reposaient les caractères non mobiles qui permettaient une solide (*stereos*) empreinte (*typos*) sur le papier. Il a été introduit pour la première fois par Walter Lippmann (1922), qui les décrivait comme des « images mentales simplifiées dans nos têtes » pour catégoriser les individus. Il prit pour exemple l'allégorie de la caverne de Platon afin d'expliquer le fossé entre la réalité objective et la réalité stéréotypée que nous percevons. Selon Lippmann, les stéréotypes sont des idées socialement partagées, rigides et simplificatrices à partir de généralisations excessives infondées.

Le concept de stéréotype a évolué au fil des années. Actuellement, les stéréotypes sont définis comme un ensemble de croyances positives ou négatives erronées à propos d'un groupe social (Ashmore & Del Boca, 1981). D'autres définitions n'insistent pas sur le caractère erroné de ces croyances comme celle de van Knippenberg & Dijksterhuis (2000) pour qui les stéréotypes seraient des représentations mentales dans lesquelles des catégories sociales sont associées à des

traits caractéristiques réels. De nombreux stéréotypes auraient une base véridique appelée « noyau de vérité, *Kernel of truth* » et une base erronée transmise socialement (Gordon, 1989). Terry Prothro et Levon Melikian (1955) se sont interrogés sur cette question et ont proposé à 107 étudiants de l'Université de Beirut de sélectionner parmi une liste de 99 adjectifs, cinq adjectifs qui caractérisaient le mieux les cinq groupes qui étaient proposés : Américains, Anglais, Juifs, Japonais, et Allemands. Les auteurs se sont aperçus que des traits principaux caractérisant chacune de ces catégories revenaient pour chaque sujet. Les américains étaient riches, industriels, et matérialistes ; les anglais étaient diplomatiques, conservateurs et astucieux ; les allemands étaient militaristes, intelligents, et volontaires ; les japonais étaient altruistes, industriels et courageux ; et les juifs étaient hypocrites, avarés et mercantiles. Cette expérience a mis en évidence qu'une partie des stéréotypes est culturellement et socialement partagée à propos d'un groupe.

Les stéréotypes donnent également naissance au concept de préjugé décrit comme un jugement affectif formé à partir d'une croyance préconçue envers une catégorie sociale. Les préjugés sont associés à une attitude, un sentiment, ou une prédisposition à adopter un comportement négatif envers un groupe, ou les membres de ce groupe, qui repose sur une exagération erronée et rigide (Allport, 1954). Les préjugés présupposent obligatoirement l'existence de stéréotypes mais les stéréotypes n'amènent pas obligatoirement à la formation de préjugés. Ces jugements négatifs peuvent s'exprimer sous la forme de comportements discriminatoires. Par exemple, les comportements sexistes basés sur des préjugés genrés, en particulier féminin, les comportements racistes basés sur des préjugés ethniques ou encore des comportements âgistes basés sur des préjugés liés à l'âge. Ainsi, ces trois notions, stéréotypes, préjugés et discrimination sont interdépendantes. Les stéréotypes sont des croyances (composante cognitive) pouvant donner lieu à des préjugés (jugement affectif) et pouvant se révéler par des comportements négatifs envers un groupe (composante comportementale).

1.1.2. Exemples

Au vu de leur nombre, lister des stéréotypes prendrait un temps considérable et recouvrirait l'ensemble de cette thèse. Combien de fois avons entendu que les français sont râleurs, grossiers, et sales ; les suisses sont lents et riches ; les belges terminent toutes leurs phrases par « une fois » et sont joviaux ; les suédoises sont belles, grandes et blondes aux yeux bleus ; les roux

sentent mauvais ; les « vieux » sont ralentis, conservateurs, mais cuisinent bien ; les italiens sont dragueurs ; etc. Le contenu des stéréotypes peut être à la fois négatif et/ou positif et concerne divers domaines : social, religieux, ethnique, genre, vieillissement, ou physique. Les stéréotypes reposent sur des connaissances véhiculées principalement par diverses sources comme les médias, notre entourage familial et professionnel ou notre éducation (Leyens et al., 1996). Ils sont acquis très jeune par les individus au cours de la socialisation, notamment par les normes et les valeurs inculqués par la société dans laquelle on vit. Même si ces connaissances sont socialement partagées, il est possible de ne pas y adhérer. Néanmoins, ces croyances sont tellement ancrées que nous pouvons les diffuser implicitement dans nos conversations ou dans nos blagues, renforçant à nouveau leur diffusion et leur propagation.

1.1.3. Contenu des stéréotypes

Pourquoi entretenons-nous des stéréotypes ? Par l'intermédiaire des stéréotypes, les individus vont classer les personnes qu'ils croisent sur la base de traits caractéristiques comme l'âge, le sexe ou la morphologie, et attribuer ces traits aux autres membres de cette catégorie (van Knippenberg & Dijksterhuis, 2000). Les stéréotypes sont donc des ensembles de connaissances envers différents groupes sociaux. Ces représentations mentales liées à ces groupes correspondent à des « schémas » stockés en mémoire. Selon la théorie des processus sociocognitifs, les stéréotypes seraient la conséquence d'un fonctionnement cognitif limité chez les individus, les incitant à faire des raccourcis mentaux pour catégoriser autrui (Fiske & Taylor, 1991). Ce processus de catégorisation permet à l'être humain de simplifier son environnement pour ne pas être confronté à un important flot d'informations ininterprétables. Par économie cognitive, les individus vont découper leur environnement en classes pour traiter comme similaires des stimuli non identiques à la base (Rosch, 1988). La mémoire renfermerait pour chaque classe un élément le plus représentatif appelé prototype. L'organisation des représentations en mémoire des stéréotypes serait construite de manière hiérarchique avec une catégorie sur-ordonnée contenant plusieurs prototypes reliés (voir Figure 15).

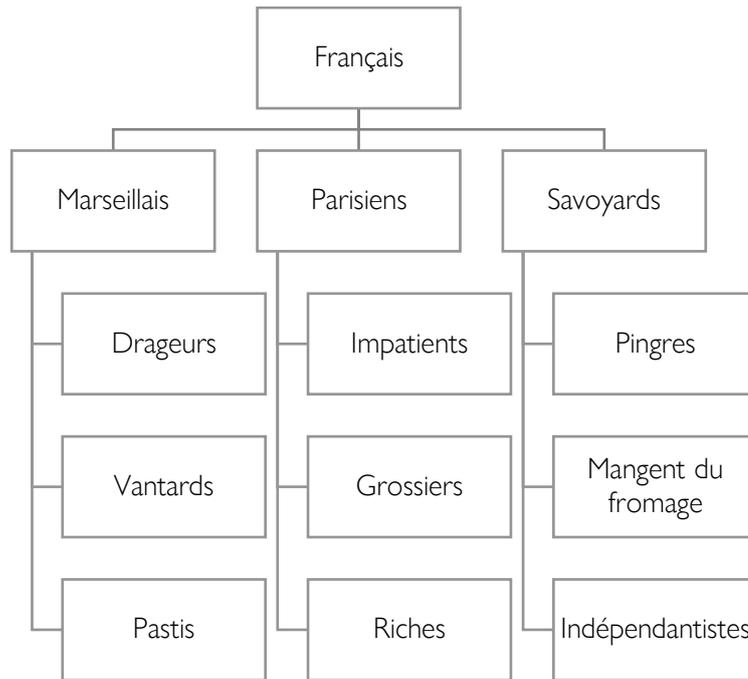


Figure 15: Organisation des sous-catégories du stéréotype "Français" (Figure inspirée de Légal & Delouée, 2009)

1.1.4. Les stéréotypes du vieillissement

Le domaine du vieillissement n'échappe pas aux stéréotypes. Les stéréotypes associés au vieillissement sont très récents dans nos sociétés. Jusqu'au XIX^e siècle, l'espérance de vie ne dépassait pas les 45 ans (www.ined.fr). Les seniors étaient vu positivement (*i.e.*, sagesse, intelligence) car peu nombreux. Grâce aux progrès de la médecine, l'espérance de vie des personnes s'accroît, augmentant ainsi leur nombre. Dans les sociétés occidentales, le vieillissement est désormais perçu négativement, et il serait le premier facteur de discrimination avant le sexe, l'ethnie ou la religion (Guillemard, 2007). Cette discrimination se fait principalement ressentir dans le domaine professionnel (Kroon et al., 2018). Depuis notre tendre enfance, nous sommes bombardés de messages négatifs concernant la fin de vie. Les médias, en particulier la publicité, diffusent régulièrement des stéréotypes négatifs à l'encontre des personnes âgées (voir Figure 16). Trois sous-catégories de stéréotypes du vieillissement ont été mises en évidence par Brewer et al. (1981) dans lesquelles ressortent plusieurs prototypes de la catégorie : la grand-mère (*i.e.*, vieux jeu, traditionnelle, optimiste) ; le citoyen senior (*i.e.*, inquiet, isolé, faible) ; et le vieil homme d'état (*i.e.*, autoritaire, conservateur, agressif). D'autres études ont montré que deux dimensions principales caractérisaient le contenu des stéréotypes liés à l'âge : la chaleur et la compétence (Cuddy et al., 2016 pour revue). Bien que les personnes âgées soient perçues comme chaleureuses,

elles se voient attribuer de nombreuses difficultés physiques et cognitives (i.e., ralentissement, perte de mémoire, maladie, se répètent, prennent beaucoup de médicaments) (Hummert, 1990).



Figure 16: Exemples de publicités âgistes en France

1.1.5. Conséquences des stéréotypes du vieillissement

1.1.5.1. Au niveau collectif

Ces stéréotypes négatifs liés à l'âge contribuent à la manifestation de l'âgisme envers les personnes âgées. Le terme d'âgisme a été amené par le gérontologue Robert Butler (Butler, 1980) pour désigner l'ensemble des stéréotypes et discriminations négatives à l'égard du vieillissement. Selon Robert Butler, l'âgisme reflète une animosité de la part des jeunes envers les personnes plus âgées se traduisant par une répulsion de la vieillesse. Les attitudes âgistes dépendent à la fois des stéréotypes (composante cognitive), des préjugés (composante affective) et des pratiques discriminatoires (composante comportementale). Pensant que le vieillissement est indéniablement synonyme de déclin et de maladie, les personnes vont parler différemment avec une personne âgée par rapport à d'autres personnes. Ce discours linguistique est appelé le « *baby talk* », constitué de phrases simples et d'intonations exagérées, e.g., « *bah alors ma petite dame on a bien mangé ?* ». L'over-accommodation se manifeste quant à elle lorsqu'on parle plus lentement et plus fort à une personne très âgée avec un excès de politesse (Adam et al., 2013).

Ces stéréotypes ont également un impact dans le domaine de la santé. Des chercheurs de l'université de Liège ont demandé à des étudiants en psychologie de Liège et de Montréal de citer cinq mots qui leur venaient à l'esprit lorsqu'ils pensent à une personne âgée et à une personne jeune (Adam et al., 2017). Ces mots ont été divisés en trois catégories : négatifs, positifs, neutres. Les auteurs ont ensuite constitué des nuages de mots pour visualiser les résultats (voir Figure 17). Concernant les personnes jeunes, les mots sont majoritairement positifs. Concernant les personnes âgées, quelques mots positifs ont été cités tels que retraite, expérience, maturité, famille et sagesse, etc mais majoritairement ce sont des traits négatifs qui sont ressortis tels que maladie, solitude, lenteur, Alzheimer, rides, mort, etc. Les mots cités sont équivalents entre les deux universités, démontrant à nouveau le caractère interculturel des stéréotypes.

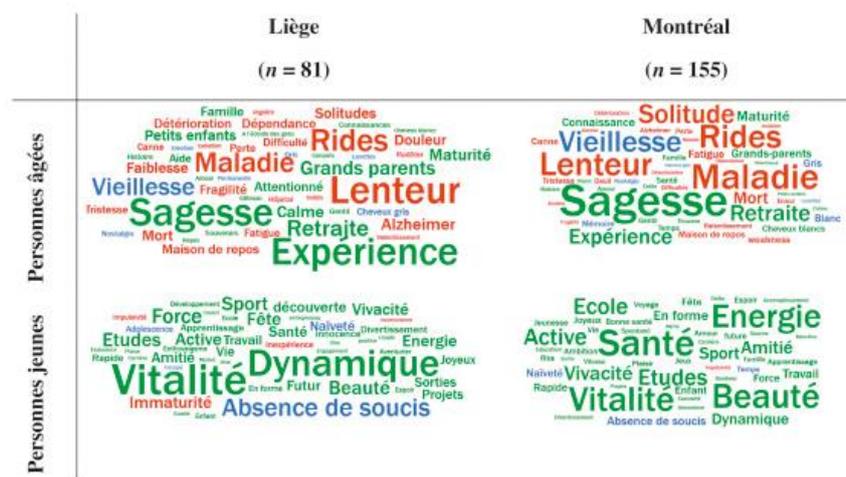


Figure 17: Nuage des 50 mots les plus fréquemment donnés par les étudiants en psychologie lorsqu'ils pensent, soit à une personne jeune (en bas), soit à une personne âgée (en haut). Les mots en rouge correspondent aux mots négatifs, en vert, les mots positifs, et en bleu, les mots neutres. Plus le mot est donné fréquemment plus le mot est imposant.

Une expérience similaire a été réalisée chez des professionnels de santé en oncologie au CHU de Liège (Adam et al., 2017; Schroyen et al., 2016). A nouveau, les chercheurs ont demandé à des infirmiers(-ières) de donner cinq mots leur venant à l'esprit lorsqu'ils pensent à une personne âgée. Les résultats ont mis en évidence que les mots négatifs sont en nombre supérieur par rapport aux mots positifs et neutres (voir Figure 18). Les professionnels de santé sont implicitement influencés par ces représentations négatives liés à l'âge, s'exprimant de manière individuelle ou collective par l'émission de comportements discriminatoires, de stéréotypes et de préjugés lors de la prise en charge du patient (Schroyen et al., 2014).



Figure 18: Nuage des 62 mots les plus fréquemment donnés par les infirmiers(-ières) (n=76). Les mots en rouge correspondent aux mots négatifs, en vert, les mots positifs, et en bleu, les mots neutres. Plus le mot est donné fréquemment plus le mot est imposant.

A l'inverse de l'âgisme, le terme de jeunisme est retrouvé, correspondant à l'envie de rester jeune et de bien vieillir. L'allongement de l'espérance de vie dans les sociétés occidentales amène la recherche du culte de la jeunesse éternelle et du « zéro défaut », dont témoigne l'engouement actuel pour les crèmes anti-rides miracles ou pour la chirurgie esthétique. Au début des années 2000, la silver économie (ou économie des seniors) a bien compris l'intérêt politique et financier de surfer sur le culte de la jeunesse chez les personnes de plus de 60 ans sous le slogan « bien vieillir » (<https://www.silvereco.fr/>). Les médias incitent les personnes à faire des activités diverses et variées (e.g., sport, méditation, voyages organisés) en prônant la peur d'un mauvais vieillissement dans le cas contraire. Apparaissent également nombre de gérontotechnologies pour soi-disant favoriser l'autonomie des personnes (tablettes, montres connectées, badge mobilité etc) ou pour limiter les effets de l'âge sur le cerveau (e.g., l'entraînement cérébral du Pr. Kawashima sur console ; la table magique « Tovertafel » en EHPAD). Sans surprise, l'ensemble de ces outils numériques estampillés « bien vieillir » sont vendus le double voire le triple en comparaison d'un outil numérique équivalent.

1.1.5.2. Au niveau individuel

Les travaux de Becca Levy (B. R. Levy, 2003; B. R. Levy & Leifheit-Limson, 2009) ont mis en évidence un processus d'internalisation (*self-stereotyping* en anglais) des stéréotypes du vieillissement tout au long de la vie et son impact sur le fonctionnement cognitif et physique des personnes âgées. Ce processus comprend trois étapes nécessaires : (a) les stéréotypes sont internalisés dès le plus jeune âge puis renforcés durant la vie adulte par les médias ; (b) lorsque la personne devient âgée, elle applique à elle-même ces stéréotypes ; (c) ces stéréotypes seront ensuite activés explicitement et implicitement chez les individus dans les situations quotidiennes.

Ces stéréotypes internalisés exercent une influence psychologique, comportementale et physiologique (B. R. Levy, 2003). Le processus psychologique s'opère via des prophéties auto-réalisatrices (ou effet pygmalion). Ainsi, les seniors vont eux-mêmes se conformer, de façon non consciente, aux attentes stéréotypées, qu'autrui entretient à leur égard. L'influence comportementale se manifeste par un fonctionnement physique ralenti et des problèmes de santé. Les personnes qui ont une perception négative de leur vieillissement considèrent que leurs problèmes moteurs et/ou de santé sont obligatoirement le reflet de la vieillesse. Enfin, l'influence physiologique intervient via le système nerveux autonome pour répondre au stress engendré par les stéréotypes. L'étude de Levy et al. (2000) a montré que les personnes âgées qui étaient exposées de manière subliminale à des stéréotypes négatifs liés à l'âge lors d'une tâche de mathématique avaient une réponse cardiovasculaire plus forte provoquée par un stress important que celles exposées à des stéréotypes positifs.

Les stéréotypes négatifs internalisés durant toute la vie vont créer des attentes négatives à propos du vieillissement à venir. Ces attentes vont amener à des perceptions négatives liées à l'âge chez les seniors. Les personnes qui perçoivent leur vieillissement positivement auraient un meilleur fonctionnement. A l'inverse, les personnes percevant négativement leur vieillissement considèrent les difficultés cognitives et physiques comme un passage inévitable du vieillissement et vont se conforter dans ces déficits via leur comportement (Meisner, 2012 pour méta-analyse). Des ralentissements moteurs et/ou un manque d'activité physique (Emile et al., 2014; Hausdorff et al., 1999) ou des déficits mnésiques (Fernández-Ballesteros et al., 2015; Thomas M. Hess et al., 2004) ont été relevés chez les personnes percevant négativement leur vieillissement.

Un autre phénomène psychosocial intervient parallèlement au processus d'intériorisation des stéréotypes appelé la menace du stéréotype (Aronson & Steele, 1995). Selon cette théorie, la pression d'évaluation générée par les stéréotypes, par peur de confirmer le stéréotype lié au groupe, diminuerait les performances cognitives des individus.

1.2. L'effet de menace du stéréotype

L'effet de la menace du stéréotype a fait l'objet d'une revue de la littérature parue dans *la Revue de Neuropsychologie* (Gauthier, Morand, Mazerolle, Rigalleau, Eustache, Desgranges, Huguet, Régner, 2020). Cette revue aborde l'historique de l'effet de la menace du stéréotype, son fonctionnement, et ses conséquences sur les performances des personnes âgées.

Effet de menace du stéréotype : historique, mécanismes, et conséquences sur les performances cognitives des personnes âgées

The stereotype threat effect: Historical context, mechanisms, and impact on cognitive performance in older adults

Kim Gauthier¹, Alexandrine Morand², Marie Mazerolle³, François Rigalleau⁴, Francis Eustache², Béatrice Desgranges², Pascal Huguet⁵, Isabelle Régner¹.

¹ Aix Marseille Univ, CNRS, LPC, Site Saint-Charles, 3 place Victor-Hugo, Case D, 13331 Marseille cedex 3, France
<kim.gauthier@univ-amu.fr>
<isabelle.regner@univ-amu.fr>

² Normandie Université, UniCaen, PSL Université Paris, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, GIP Cyceron, 14000 Caen, France

³ Département et laboratoire de psychologie, MSHE, Université Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

⁴ Centre de recherches sur la cognition et l'apprentissage (Cerca), Laboratoire Cerca, Poitiers, France

⁵ Université Clermont Auvergne et CNRS, LAPSCO, F-63000 Clermont-Ferrand, France

Pour citer cet article : Gauthier K, Morand A, Mazerolle M, Rigalleau F, Eustache F, Desgranges B, Huguet P, Régner I. Effet de menace du stéréotype : historique, mécanismes, et conséquences sur les performances cognitives des personnes âgées. *Rev Neuropsychol* 2020 ; 12 (4) : 351-7 doi:10.1684/nrp.2020.0608

doi: 10.1684/nrp.2020.0608

Correspondance :

K. Gauthier
I. Régner

Résumé

L'effet de menace du stéréotype se traduit par la baisse de performance d'un individu par crainte de confirmer un stéréotype négatif ciblant les compétences de son groupe d'appartenance dans un domaine donné. Si les premiers travaux ont surtout étudié ce phénomène chez les minorités culturelles (notamment les Afro-Américains) dans le domaine de l'intelligence verbale et chez les femmes en mathématiques, une attention croissante a ensuite été accordée aux personnes âgées dans le domaine mnésique. Nos sociétés contemporaines véhiculent en effet des perceptions et des croyances plutôt négatives vis-à-vis du vieillissement. Ces stéréotypes négatifs liés à l'âge peuvent créer, chez les personnes âgées en situation de test, une pression et un stress supplémentaires qui les empêchent de mobiliser l'ensemble de leurs ressources cognitives pourtant nécessaires à la réussite du test. Depuis une vingtaine d'années, plusieurs études ont mis en évidence l'effet de menace du stéréotype en laboratoire, ses mécanismes explicatifs, ainsi que différentes interventions permettant de le réduire voire de le supprimer. Cet effet reste néanmoins méconnu en situation clinique alors même qu'il est susceptible de biaiser l'évaluation du vieillissement cognitif normal.

Mots clés : menace du stéréotype • stéréotypes du vieillissement • personnes âgées • performance cognitive • mémoire

Abstract

Stereotype threat is a situational threat that arises when individuals feel at risk of confirming a negative stereotype about their group's ability in a performance domain, resulting in underperformance on stereotype-relevant tests. While early works mainly focused on stereotype threat effects among ethnic minorities (especially African Americans) in the domain of verbal intelligence and among women in mathematics, a growing body of research then examined these effects on older adults' cognitive performance. The culturally shared belief that older adults inescapably experience memory decline and neurodegenerative disease is prevalent in our societies. These negative stereotypes of aging may create additional pressure and stress for older adults during testing, which may interfere with their cognitive resources and lead them to underperform. Over the past twenty years, several laboratory experiments have demonstrated stereotype threat effects, documented their underlying mechanisms, and provided various interventions to overcome their detrimental consequences on performance, including among older adults on memory tests. The present article offers an overview of this research, addresses the current debate about a potential difference between younger and older adults in the mechanisms behind stereotype threat

effects, and draws attention to a confusion surrounding the no-threat control condition. Finally, this review outlines that there is now enough evidence to hypothesize that the stereotype threat effect is likely to bias the assessment of normal cognitive aging outside the laboratory, within the clinical setting during real neuropsychological testing.

Key words: stereotype threat • stereotypes of aging • older adults • cognitive performance • memory

■ Introduction

« Que suis-je venu faire dans cette pièce ? », « Où sont mes clés ? », « Où ai-je garé ma voiture ? ». Si ces questions ne suscitent guère d'inquiétude chez les sujets jeunes, elles prennent une tout autre importance chez les sujets âgés, générant des doutes et des inquiétudes à propos de l'intégrité de leurs capacités mnésiques. Ces inquiétudes sont exacerbées en raison des stéréotypes négatifs qui conduisent à penser que le vieillissement causerait inévitablement un déclin cognitif, voire une maladie neurodégénérative. De nombreuses études en psychologie sociale ont montré que ces stéréotypes peuvent perturber le fonctionnement cognitif des personnes âgées saines, au point de les amener à produire des performances mnésiques en dessous de leurs compétences réelles [1, 2]. Ce phénomène, appelé « menace du stéréotype », est considéré aujourd'hui comme de nature à biaiser l'estimation des différences cognitives entre jeunes et âgés [3, 4]. Cette synthèse a pour objectif de présenter un bref historique des travaux sur la menace du stéréotype, ses conséquences sur les performances des personnes âgées, ses mécanismes explicatifs, ainsi que les interventions permettant d'en limiter, voire d'en neutraliser les effets délétères. Dans la continuité de cet article, celui de Morand, *et al.* [5] aborde les effets de menace du stéréotype en situation d'évaluation neuropsychologique de personnes âgées saines ainsi que de patients avec plaintes mnésiques.

■ Menace du stéréotype : un bref historique

■ Des effets de contexte

L'effet de menace du stéréotype se produit dans des situations où les individus peuvent craindre de confirmer, à leurs propres yeux ou aux yeux d'autrui, un stéréotype négatif à propos des compétences de leur groupe d'appartenance [6, 7]. En plus de l'anxiété normale ressentie face à un test difficile, la crainte de confirmer les attentes négatives véhiculées par le stéréotype induit une pression supplémentaire susceptible d'interférer avec le fonctionnement cognitif et de conduire à une contre-

performance. Ce phénomène a été mis en évidence pour la première fois par Steele et Aronson [7] dans quatre études expérimentales portant sur le stéréotype d'infériorité intellectuelle des Afro-Américains. Les auteurs administraient le même test d'intelligence, standardisé et difficile, à des étudiants afro-américains et à des étudiants caucasiens de l'université de Stanford, mais en variant la façon de le présenter. Lorsque le test était présenté comme un test d'intelligence (condition classique de passation d'un tel test), les Afro-Américains obtenaient une performance inférieure à celles des Caucaasiens. En revanche, lorsque le même test était présenté comme une tâche de résolution de problèmes (le mot intelligence n'était pas prononcé et donc le stéréotype non activé), les Afro-Américains produisaient une performance similaire à celle des Caucaasiens. Autrement dit, dans la seconde condition (*i.e.*, lorsque le stéréotype n'était pas activé), non seulement les Afro-Américains réussissaient le test aussi bien que les Caucaasiens, mais ils le réussissaient mieux que leurs homologues de la première condition où le stéréotype était implicitement activé du simple fait de la dénomination du test.

Steele et Aronson [7] montraient ainsi que le contexte, ici la façon de présenter le test, peut activer un stéréotype négatif et diminuer substantiellement les performances des individus qui en sont la cible. La menace du stéréotype est considérée comme une menace situationnelle, « une menace dans l'air » [6], présente par défaut dans les situations d'évaluation, et susceptible d'influencer n'importe quel individu lorsqu'un stéréotype négatif est rendu accessible et/ou pertinent pour prédire ses performances. Cette menace situationnelle et ses conséquences sur la cognition nuancent les hypothèses de différences biologiques souvent mises en avant pour rendre compte des différences de performances entre groupes stigmatisés et non-stigmatisés [8]. L'effet de menace du stéréotype montre à quel point les performances des individus peuvent être malléables : en modifiant le contexte d'évaluation, il est possible d'activer *versus* de réduire l'effet des stéréotypes et donc, de modifier les performances des individus [6]. Ce principe de dépendance au contexte est une caractéristique fondamentale de la menace du stéréotype : il rappelle que les capacités réelles de l'individu peuvent ne pas s'exprimer faute d'un contexte favorable. C'est probablement cet aspect qui est, en partie, à l'origine d'un engouement de la communauté scientifique pour ce phénomène.

■ Généralisation du phénomène

La menace du stéréotype est devenue, en une vingtaine d'années, un des sujets de recherche les plus explorés en psychologie sociale, avec plus d'un millier de publications dans des revues scientifiques internationales. Un nombre conséquent de ces études se sont focalisées sur les performances des filles et des femmes dans les disciplines dites STIM (sciences, technologie, ingénierie et mathématiques) [9, 10]. Les résultats indiquent que les filles/femmes obtiennent souvent de moins bons résultats que leurs homologues masculins lorsque le test est présenté comme un test de mathématiques ou comme un test de logique. En revanche, elles obtiennent d'aussi bons résultats que les hommes lorsque le même test est décrit comme ne révélant aucune différence de performance entre les deux sexes, ou lorsqu'elles sont préalablement exposées à des modèles de réussite féminins en sciences, ou encore lorsqu'elles sont informées des effets potentiels des stéréotypes de genre sur leurs performances, pour ne citer que quelques exemples.

Plus généralement, les travaux ont mis en évidence la diversité des groupes sociaux et des domaines de compétences auxquels le phénomène s'applique [11] : les classes socio-économiques défavorisées et diverses minorités culturelles dans le domaine de l'intelligence verbale, les hommes dans le domaine de l'intelligence sociale, les garçons en lecture, les Caucasiens et les femmes dans le sport, ou encore les personnes âgées s'agissant de leurs capacités cognitives et physiques. Les effets de menace du stéréotype s'observent à tous les âges de la vie puisqu'ils influencent les performances des jeunes enfants, des adolescents, des jeunes adultes, et des personnes âgées. Toutes ces études ont permis de comprendre que, face à un même test, les individus ne sont pas égaux. Ceux qui appartiennent à un groupe faisant l'objet d'un stéréotype négatif seront, de fait, placés dans une situation d'évaluation défavorable par rapport aux autres, les empêchant de produire des performances à la hauteur de leurs compétences réelles.

■ Conditions d'apparition

Les études ont également permis de préciser les conditions d'apparition de ce phénomène. Tout d'abord, le test utilisé doit évaluer des compétences ciblées par un stéréotype négatif (ou être présenté comme tel), et être suffisamment difficile pour générer une crainte de confirmer le stéréotype en question. Par ailleurs, il n'est pas nécessaire de rendre le stéréotype explicite, ou saillant, pour observer un effet de menace ; une activation subtile, implicite, suffit. Par exemple, dans les travaux de Huguot et Régner [12], avec des élèves de niveau sixième/cinquième, les performances des filles à un test de mémorisation d'une figure complexe sans signification apparente s'avéraient inférieures à celles des garçons lorsque le test était présenté comme un test de géométrie (aucune mention n'était faite quant à la présence de différences potentielles entre filles et garçons sur le test), alors que l'inverse était observé lorsque le même test était présenté comme un test de dessin.

De même, l'effet de menace du stéréotype ne requiert, ni une longue histoire de stigmatisation, ni une intériorisation des stéréotypes. Dans les travaux d'Aronson, Lustina, Good et Keough [13], des étudiants américains d'origine caucasienne, sélectionnés pour leur haut niveau en mathématiques, produisaient de moins bonnes performances à un test standardisé de mathématiques lorsqu'ils étaient conduits à croire que leur performance serait comparée à celle d'étudiants asiatiques. Autrement dit, la simple connaissance d'un stéréotype à l'encontre de son groupe d'appartenance (ici l'idée d'une supériorité des Asiatiques sur les Occidentaux en mathématiques) suffit pour générer un effet de menace du stéréotype. La menace est même encore plus importante chez les individus les plus performants et les plus fortement identifiés au domaine de compétence ciblé par le stéréotype, et ce, justement parce qu'ils ont le plus à perdre en cas de mauvaises performances [6, 13].

■ Effet de menace du stéréotype chez les personnes âgées saines : quelques illustrations

Si les études ont été largement consacrées, dans un premier temps, aux effets de menace du stéréotype chez les élèves dans le domaine académique, les chercheurs ont rapidement compris l'intérêt d'examiner ce phénomène chez les personnes âgées. En effet, bien que l'avancée en âge puisse être perçue positivement sur certains aspects (e.g., la vieillesse comme synonyme d'expérience et de sagesse), elle est surtout associée à des caractéristiques négatives (e.g., décrépitude, sénilité, dépendance, maladie). Les stéréotypes négatifs du vieillissement sont problématiques dans la mesure où ils prédisent, de manière systématique et indifférenciée pour toutes les personnes âgées, un déclin physique et cognitif. Cette sur-généralisation, qui est la marque de tous les stéréotypes sociaux, à laquelle s'ajoute dans le cas des personnes âgées la peur de développer la maladie d'Alzheimer (très médiatisée aujourd'hui), les placent de fait dans une situation très problématique de nature à impacter leurs fonctionnements cognitifs.

À ce jour, plus d'une soixantaine d'études de laboratoire ont examiné l'effet de menace du stéréotype sur les performances cognitives ou physiques des personnes âgées saines. La grande majorité d'entre elles a porté sur les performances mnésiques et montre les effets délétères de la menace du stéréotype, que ce soit sur des tâches de rappel libre, de rappel indicé, de rappel immédiat ou différé, ou encore sur des tâches de reconnaissance [14, 15]. En situation de menace du stéréotype, la capacité en mémoire de travail et la composante contrôlée de la mémoire épisodique sont dégradées, et simultanément certains automatismes mnésiques inopportuns sont renforcés, avec pour conséquence une détérioration des

performances mnésiques [3]. Par ailleurs, la détérioration des performances est plus importante lorsque les stéréotypes négatifs sont activés avant la phase de récupération, plutôt qu'avant l'encodage [16]. Enfin, les effets de menace du stéréotype influencent également l'expérience subjective du souvenir, en augmentant le sentiment que l'on est incapable de se rappeler précisément d'un événement [4].

D'autres recherches ont montré que l'effet de menace du stéréotype influence les performances des personnes âgées dans un domaine de compétences pourtant considéré comme moins affecté par l'âge que ne l'est la mémoire. C'est le cas des compétences en arithmétique où les différences entre jeunes et âgés sont habituellement relativement faibles, voire inexistantes. Or, les résultats indiquent que lorsque l'importance des compétences mnésiques est mise en avant pour réussir la tâche, les personnes âgées résolvent non seulement moins de problèmes arithmétiques, mais sélectionnent aussi moins souvent la meilleure stratégie, persistent à utiliser la même stratégie d'un problème à l'autre (y compris lorsqu'elle n'est pas adaptée), et exécutent moins efficacement les stratégies disponibles [17]. Enfin, les quelques études qui se sont focalisées sur les performances physiques ont montré, notamment, que l'activation des stéréotypes négatifs liés à l'âge diminue, chez les personnes âgées, la force de préhension [18], la vitesse et la qualité de la marche [19] dès lors que les tâches à effectuer sont suffisamment difficiles, et leurs performances de conduite automobile [20].

Dans certaines études, les stéréotypes négatifs du vieillissement ont été activés explicitement, comme en faisant lire aux participants des articles scientifiques sur le déclin cognitif lié à l'âge [21] ou en insistant sur les différences de performances entre jeunes et âgés sur le test utilisé dans l'étude [15]. D'autres recherches ont utilisé des activations plus subtiles ou implicites des stéréotypes, très comparables voire identiques à ce qui peut se produire en situation réelle d'évaluation. Par exemple, mettre l'accent sur la composante mnésique du test [22] ou simplement évoquer la présence de jeunes dans l'étude [3, 4, 23], suffisent à affaiblir les performances des personnes âgées comparativement à une condition où la menace du stéréotype est réduite ou annulée grâce à des consignes spécifiques (*cf. infra* pour une revue de ces consignes). La méta-analyse réalisée par Lamont *et al.* [2] indique que la taille des effets de menace du stéréotype chez les personnes âgées est en moyenne petite à modérée (d de Cohen = 0,28), mais plus importante pour les performances cognitives ($d = 0,36$) que physiques ($d = 0,19$). Elle est également plus importante lorsque l'activation des stéréotypes est subtile ($d = 0,52$) plutôt qu'explicite ($d = 0,09$), probablement parce que l'activation subtile génère davantage d'incertitude et donc davantage de pensées interférentes susceptibles de consommer les ressources cognitives. Enfin, d'autres modérateurs relèvent plus de facteurs individuels. Ainsi, les personnes âgées sont d'autant plus vulnérables aux effets de menace du stéréotype qu'elles sont inquiètes vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer [24], ou qu'elles manquent de confi-

ance dans leurs capacités mnésiques [22]. En revanche, les personnes âgées qui rapportent des relations positives avec des jeunes (comme avec leurs petits-enfants par exemple) semblent moins sensibles aux effets de menace [25].

■ Mécanismes explicatifs

L'hypothèse initiale de Steele et Aronson [7] est que la pression évaluative générée par l'activation d'un stéréotype menaçant perturbe le fonctionnement cognitif de l'individu, le rendant ainsi moins efficace pour réussir le test. Les résultats indiqués antérieurement dans cet article valident largement cette hypothèse, et ont mis en évidence auprès de divers groupes l'intervention de plusieurs mécanismes impliquant des variables affectives, motivationnelles, et cognitives [1, 2]. Les médiateurs affectifs sont principalement le stress, l'anxiété, et l'appréhension de l'évaluation, qui sont exacerbés par la crainte de confirmer le stéréotype négatif. Sur le plan motivationnel, l'activation du stéréotype menaçant augmente la motivation à éviter les erreurs et infirmer le stéréotype. Ces deux motivations s'avèrent cependant contre-productives, car associées à une exacerbation de la pression évaluative et/ou à un surcroît de contrôle attentionnel sur soi et sa performance. Quant aux médiateurs cognitifs, les travaux indiquent que l'effet de menace du stéréotype induit une contre-performance via une augmentation des pensées interférentes négatives (qu'elles soient liées ou non à la tâche), une augmentation des processus de contrôle de la performance, et une diminution de la capacité en mémoire de travail. Schmader, Johns, et Forbes [26] ont proposé un modèle intégratif permettant de comprendre que ces médiateurs sont interdépendants et consomment, soit seuls, soit en combinaison les uns avec les autres, une partie des ressources cognitives habituellement utilisées pour exécuter la tâche, conduisant ainsi à une contre-performance.

Il existe actuellement un débat au sujet des mécanismes sous-jacents à l'effet de menace du stéréotype chez les personnes âgées [1] : sont-ils ou non les mêmes que ceux mis en évidence chez les jeunes ? Les résultats contradictoires obtenus sur les médiateurs affectifs et cognitifs sont à la source de ce débat. Alors que certaines études ont répliqué le rôle médiateur du stress et de l'anxiété chez les personnes âgées [27], d'autres non [14]. De même, bien que certaines études montrent une détérioration de la mémoire de travail des personnes âgées en condition de menace du stéréotype [3], d'autres ne retrouvent pas cet effet [15, 28]. L'inconsistance de ces résultats a conduit plusieurs auteurs [1, 28] à considérer que, contrairement à ce qui se passe chez les jeunes, la menace du stéréotype ne consommerait pas nécessairement les ressources cognitives des personnes âgées, probablement parce qu'elles auraient appris à mieux réguler leurs états émotionnels.

Selon les mêmes auteurs, le mécanisme à l'œuvre chez les personnes âgées serait plutôt lié à un conflit motivationnel. Cette explication s'appuie sur le modèle dit du

focus régulateur d'Higgins [29]. Ce modèle distingue la motivation dite de « promotion » (recherche du succès et des gains) et la motivation dite de « prévention » (évitement des échecs et des pertes), et prédit que les individus sont plus motivés et plus performants lorsqu'il y a congruence (plutôt qu'incongruence) entre leur état motivationnel et celui induit par la tâche à réaliser. Or, une situation de menace du stéréotype induit de fait une motivation de prévention (*i.e.*, volonté d'éviter l'échec et les erreurs au test), alors que le test focalise plutôt sur le nombre de bonnes réponses à obtenir et donc induit une motivation de promotion [30]. C'est ce conflit motivationnel qui serait à l'origine des moins bonnes performances des personnes âgées en situation de menace du stéréotype. Les résultats de plusieurs études [1, 28] permettent de soutenir cette hypothèse. Ils montrent que, comparativement à une condition de non-menace, la condition de menace du stéréotype détériore les performances des âgés lorsque la structure de récompense du test focalise leur attention sur les bonnes réponses (incongruence motivationnelle), mais ne les diminue pas, voire même les améliorent lorsque le test est orienté vers l'évitement des erreurs (congruence motivationnelle).

Cela signifie-t-il que les mécanismes explicatifs de l'effet de menace du stéréotype sont différents chez les jeunes (interférence cognitive) et les personnes âgées (conflit motivationnel) ? Probablement pas. Tout d'abord, le conflit motivationnel permet aussi d'expliquer les effets de menace du stéréotype chez les jeunes [31]. Ensuite, les résultats inconsistants obtenus sur les médiateurs affectifs concernent tout autant les études sur les jeunes que sur les personnes âgées, indépendamment du type de mesures utilisées (auto-rapportées ou physiologiques [11]), et traduisent plutôt l'action de variables modératrices susceptibles de nuancer les effets sur l'anxiété et le stress. Concernant la détérioration ou non de la mémoire de travail, la méta-analyse de Armstrong *et al.* [32] réalisée chez les personnes âgées confirme l'impact négatif de la menace du stéréotype, avec une taille d'effet modérée ($d = 0,38$). Cette méta-analyse précise également que cette détérioration est observée lorsque les stéréotypes sont activés de façon subtile ou implicite, mais pas lorsqu'une activation explicite est utilisée ; ce qui permet de comprendre l'inconsistance des résultats dans les études précédentes. Enfin, des études récentes utilisant une activation subtile du stéréotype apportent des éléments compatibles avec l'explication en termes d'interférence cognitive chez les personnes âgées en situation de menace du stéréotype [17, 33]. D'une part, ces études montrent qu'en condition de menace, les personnes âgées sélectionnent moins la stratégie pourtant la plus efficace (et souvent la plus coûteuse cognitivement) pour réussir le test, ce qui en retour détériore leurs performances cognitives. D'autre part, conformément aux résultats trouvés chez les jeunes [34], les personnes âgées résistent mieux aux effets de menace du stéréotype dès lors qu'elles ont des ressources cognitives plus élevées pour réaliser la tâche [17]. Par conséquent, il paraît plus raisonnable de penser que l'interférence cognitive et le conflit

motivationnel sont deux mécanismes sous-jacents aux effets de menace du stéréotype, à la fois chez les jeunes et chez les personnes âgées, et que ces mécanismes sont même probablement liés. Il serait intéressant, dans des études futures, de tester directement les conséquences négatives du conflit motivationnel sur les performances en relation avec la consommation des ressources cognitives.

■ Interventions pour réduire les effets de menace du stéréotype

La menace du stéréotype étant une menace situationnelle, il est possible de contrer ses effets en agissant sur la situation. Cette notion d'action pour réduire l'effet de menace est fondamentale. Pourtant, une erreur importante est parfois commise à ce sujet. L'erreur consiste à considérer qu'une condition de menace du stéréotype n'existerait pas dans les situations naturelles, réelles d'évaluation, et nécessiterait l'activation explicite du stéréotype par des consignes ou autres interventions propres aux expériences de laboratoire. La situation naturelle d'évaluation, exempte de toute intervention du chercheur, est alors considérée comme la condition contrôle, sans menace du stéréotype. Or, comparer ces deux conditions revient en fait à comparer deux conditions de menace du stéréotype, l'une explicite et l'autre implicite [35]. En effet, les situations naturelles de test sont à elles seules suffisantes pour induire implicitement un effet de menace, en raison notamment des mots utilisés pour présenter les tests. Par conséquent, s'il n'est pas nécessaire de modifier les conditions standards de passation d'un test pour induire un effet de menace, il est en revanche indispensable de les modifier pour réduire voire neutraliser cet effet. Plusieurs interventions, fondées sur ce principe, ont montré leur efficacité [36].

Certaines interventions ont pour but de permettre aux individus de percevoir la situation comme moins menaçante. Par exemple, de nombreuses études ont montré que présenter le test comme évaluant des compétences autres que celles ciblées par le stéréotype négatif est favorable aux femmes et aux minorités ethniques. De même, préciser qu'il n'y a pas de différence de performance entre hommes et femmes sur le test de mathématiques à venir (consigne dite de falsification du stéréotype) permet aux étudiantes d'obtenir des résultats tout aussi élevés que leurs homologues masculins. Inciter les étudiants afro-américains à concevoir l'intelligence comme malléable plutôt que fixe améliore leurs performances. Ou encore, mettre en avant des modèles de réussite issus du même groupe, en suscitant une identification positive, permet de mieux concevoir que la réussite académique est possible dans le domaine stéréotypé. Enfin, expliquer aux individus stigmatisés les effets de menace du stéréotype sur leurs performances permet d'en limiter l'expression, comme cela a été montré pour les femmes en mathématiques [37].

D'autres interventions consistent à fournir aux individus stigmatisés des stratégies de coping, comme l'auto-affirmation ou l'écriture expressive, pour les aider à gérer la pression et l'anxiété générées par la situation de menace du stéréotype. L'auto-affirmation consiste pour l'individu à lister ses points forts et ses qualités, ce qui a pour conséquence de compenser l'inconfort psychologique créé par la situation de menace du stéréotype. Plusieurs études ont montré que l'auto-affirmation permettait aux femmes de mieux réussir à un test de mathématiques et contribuait aussi à réduire l'écart de performance entre les collégiens d'origine afro-américaine et leurs homologues d'origine caucasienne [38]. Quant à l'écriture expressive, il s'agit de demander aux individus d'écrire pendant plusieurs minutes toutes les pensées qui leur viennent à l'esprit à propos du test à venir et ce, afin de limiter les ruminations et pensées interférentes pendant la réalisation du test. Utilisée à l'origine dans le cadre thérapeutique, cette technique s'est révélée également bénéfique dans le domaine académique pour les étudiantes confrontées à un test complexe de mathématiques [39].

Plusieurs de ces interventions ont été adaptées à la problématique des stéréotypes négatifs du vieillissement et se sont montrées efficaces pour en réduire les effets délétères sur les performances des personnes âgées. Ainsi, minimiser la composante mnésique du test en le présentant comme évaluant une compétence moins ciblée par les stéréotypes liés à l'âge (e.g., le vocabulaire ou l'orientation spatiale) est bénéfique à la performance des personnes âgées [22, 34]. De même, préciser avant l'épreuve qu'il n'y a pas de différence de performance entre jeunes et âgés (consigne de falsification, [3, 4]), ou donner des informations positives sur le vieillissement (e.g., le déclin cognitif n'est pas inévitable mais contrôlable [14, 21]), réduit l'écart de performance entre les deux groupes. Enfin, une étude récente [40] a montré que l'auto-affirmation, via la mise en avant des traits de personnalité et des valeurs individuelles, permet aux personnes âgées de produire une performance à un test de mémoire tout aussi élevée que celle des jeunes.

Il est important de souligner que, dans plusieurs études, ces interventions ont contribué à améliorer la performance des personnes âgées au point de réduire substantiellement les écarts de performance entre jeunes et âgés, voire parfois de les annuler. Sans remettre en question la réalité d'un

déclin cognitif avec l'âge, ces résultats suggèrent que les différences jeunes/âgés ont pu être surestimées dans la recherche classique sur l'étude du vieillissement cognitif normal. Le recours à l'une ou l'autre des interventions décrites ci-dessus paraît indispensable pour réduire les effets de menace du stéréotype pendant les évaluations. C'est à cette condition que les personnes âgées pourront produire des performances à la hauteur de leurs compétences réelles, condition nécessaire pour produire une estimation fiable et valide du vieillissement cognitif.

Conclusion

Les recherches réalisées ces 20 dernières années sur l'effet de menace du stéréotype ont permis de montrer que les stéréotypes négatifs du vieillissement sont implicitement activés par les conditions standard d'évaluation des compétences cognitives des personnes âgées, et détériorent leurs performances. Cet effet de menace du stéréotype, longtemps négligé dans l'évaluation des performances cognitives des personnes âgées et encore mal connu de certains spécialistes du vieillissement, est désormais considéré comme un biais potentiel dans l'évaluation du vieillissement cognitif normal. Se pose désormais la question de l'intervention de ce phénomène en situation clinique, au moment de l'évaluation neuropsychologique du vieillissement cognitif pathologique, là où la frontière entre le normal et pathologique est encore mal définie. L'article de Morand *et al.* [5] dans ce numéro est consacré à cette question et interroge notamment le rôle potentiel des effets de menace du stéréotype dans le diagnostic précoce des troubles cognitifs et tout particulièrement de la maladie d'Alzheimer. ■

Remerciements

Financement de l'Agence nationale de la recherche (ANR-16-CE36-0005-01) et de la Région Sud Provence-Alpes Côte d'Azur.

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Barber SJ. An Examination of Age-Based Stereotype Threat About Cognitive Decline: Implications for Stereotype-Threat Research and Theory Development. *Perspect Psychol Sci* 2017; 12: 62-90.
2. Lamont RA, Swift HJ, Abrams D. A review and meta-analysis of age-based stereotype threat: Negative stereotypes, not facts, do the damage. *Psychol Aging* 2015; 30: 180-93.
3. Mazerolle M, Régner I, Morisset P, *et al.* Stereotype Threat Strengthens Automatic Recall and Undermines Controlled Processes in Older Adults. *Psychol Sci* 2012; 23: 723-7.
4. Mazerolle M, Régner I, Rigalleau F, *et al.* Stereotype Threat Alters the Subjective Experience of Memory. *Exp Psychol* 2015; 62: 395-402.
5. Morand A, Gauthier K, Mazerolle M, *et al.* L'effet de menace du stéréotype en situation d'évaluation neuropsychologique : Enjeux cliniques. *Rev neuropsychol* 2020; 12: 358-66.
6. Steele CM. A threat in the air: How stereotypes shape intellectual identity and performance. *Am Psychol* 1997; 52: 613-29.
7. Steele CM, Aronson J. Stereotype threat and the intellectual test performance of African Americans. *J Pers Soc Psychol* 1995; 69: 797-811.
8. Benbow CP, Stanley JC. Sex differences in mathematical ability: Fact or artifact? *Science* 1980; 210: 1262-4.

9. Spencer SJ, Steele CM, Quinn DM. Stereotype Threat and Women's Math Performance. *J Exp Soc Psychol* 1999; 35: 4-28.
10. Smeding A, Dumas F, Loose F, et al. Stereotype Threat and Order of Test Administration: An Ecological Intervention to Improve Girls' Math Performance. *J Educ Psychol* 2013; 105: 850-60.
11. Pennington CR, Heim D, Levy AR, et al. Twenty Years of Stereotype Threat Research: A Review of Psychological Mediators. *PLoS One* 2016; 11: e0146487.
12. Huguet P, Régner I. Stereotype threat among school girls in quasi-ordinary classroom circumstances. *J Educ Psychol* 2007; 99: 545-60.
13. Aronson J, Lustina MJ, Good C, et al. When White Men Can't Do Math: Necessary and Sufficient Factors in Stereotype Threat. *J Exp Soc Psychol* 1999; 35: 29-46.
14. Hess TM, Auman C, Colcombe SJ, et al. The Impact of Stereotype Threat on Age Differences in Memory Performance. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003; 58: 3-11.
15. Hess TM, Emery L, Queen TL. Task demands moderate stereotype threat effects on memory performance. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2009; 64: 482-6.
16. Krendl AC, Ambady N, Kensinger EA. The dissociable effects of stereotype threat on older adults' memory encoding and retrieval. *J Appl Res Mem Cogn* 2015; 4: 103-9.
17. Nicolas P, Lemaire P, Régner I. When and how stereotype threat influences older adults' arithmetic performance: Insight from a strategy approach. *J Exp Psychol Gen* 2020; 149: 343-67.
18. Swift HJ, Lamont RA, Abrams D. Are they half as strong as they used to be? An experiment testing whether age-related social comparisons impair older people's hand grip strength and persistence. *BMJ Open* 2012; 2: 1-6.
19. Barber SJ, Hamel K, Ketcham C, et al. The effects of stereotype threat on older adults' walking performance as a function of task difficulty and resource evaluations. *Psychol Aging* 2020; 35: 250-66.
20. Lambert AE, Watson JM, Stefanucci JK, et al. Stereotype threat impairs older adult driving. *Appl Cogn Psychol* 2016; 30: 22-8.
21. Hess TM, Hinson J T. Age-related variation in the influences of aging stereotypes on memory in adulthood. *Psychol Aging* 2006; 21: 621-5.
22. Desrichard O, Köpetz C. A threat in the elder: The impact of task-instructions, self-efficacy and performance expectations on memory performance in the elderly. *Eur J Soc Psychol* 2005; 35: 537-52.
23. Mazerolle M, Régner I, Barber SJ, et al. Negative Aging Stereotypes Impair Performance on Brief Cognitive Tests Used to Screen for Predementia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2017; 72: 932-6.
24. Fresson M, Dardenne B, Geurten M, et al. The effect of stereotype threat on older people's clinical cognitive outcomes: investigating the moderating role of dementia worry. *Clin Neuropsychol* 2017; 31: 1306-28.
25. Abrams D, Crisp RJ, Marques S, et al. Threat inoculation: Experienced and imagined intergenerational contact prevents stereotype threat effects on older people's math performance. *Psychol Aging* 2008; 23: 934-9.
26. Schmader T, Johns M, Forbes C. An integrated process model of stereotype threat effects on performance. *Psychol Rev* 2008; 115: 336-56.
27. Von Hippel C, Kalokerinos EK, Haantera K, et al. Age-based stereotype threat and work outcomes: Stress appraisals and rumination as mediators. *Psychol Aging* 2019; 34: 68-84.
28. Popham LE, Hess TM. Age differences in the underlying mechanisms of stereotype threat effects. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2013; 70: 225-34.
29. Higgins ET. Making a good decision: Value from fit. *Am Psychologist* 2000; 55: 1217-30.
30. Grimm LR, Markman AB, Maddox WT, et al. Stereotype Threat Reinterpreted as a Regulatory Mismatch. *J Pers Soc Psychol* 2009; 96: 288-304.
31. Seibt B, Förster J. Stereotype Threat and Performance: How Self-Stereotypes Influence Processing by Inducing Regulatory Foci. *J Pers Soc Psychol* 2004; 87: 38-56.
32. Armstrong B, Gallant SN, Li L, et al. Stereotype Threat Effects on Older Adults' Episodic and Working Memory: A Meta-Analysis. *Gerontologist* 2017; 57: 193-205.
33. Lemaire P, Brun F, Régner I. Negative Aging Stereotypes Disrupt both the Selection and Execution of Strategies in Older Adults. *Gerontology* 2018; 64: 373-81.
34. Régner I, Smeding A, Gimmig D, et al. Individual Differences in Working Memory Moderate Stereotype-Threat Effects. *Psychol Sci* 2010; 21: 1646-8.
35. Steele CM, Davies PG. Stereotype Threat and Employment Testing: A Commentary. *Hum Perform* 2003; 16: 311-26.
36. Spencer SJ, Logel C, Davies PG. Stereotype Threat. *Annu Rev Psychol* 2016; 67: 415-37.
37. Johns M, Schmader T, Martens A. Knowing is half the battle: teaching stereotype threat as a means of improving women's math performance. *Psychol Sci* 2005; 16: 175-9.
38. Cohen GL, Garcia J, Apfel N, Master A. Reducing the racial achievement gap: a social-psychological intervention. *Science* 2006; 313(5791): 1307-10.
39. Ramirez G, Beilock SL. Writing about testing worries boosts exam performance in the classroom. *Science* 2011; 331(6014): 211-3. Erratum in: *Science* 2014 Apr 11; 344(6180): 151.
40. Follenfant A, Atzeni T. True performance: reducing stereotype threat effect in older adults' clinical assessment of memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2019; 1-14. <https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1703893>.

1.3. L'effet de menace en situation d'évaluation neuropsychologique

Comme nous l'avons abordé, la menace du stéréotype, biais psychosocial longtemps négligé, a un effet sur les performances cognitives des personnes âgées. Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de ce biais chez les sujets âgés sains sur des tests neuropsychologiques proposés classiquement en clinique. L'effet de la menace du stéréotype en situation d'évaluation neuropsychologique a fait l'objet d'une revue de la littérature parue dans *la Revue de Neuropsychologie* (Morand, Gauthier, Mazerolle, Pèlerin, Rigalleau, de La Sayette, Eustache, Desgranges, Huguet, Régner, 2020).

L'effet de menace du stéréotype en situation d'évaluation neuropsychologique : enjeux cliniques

The stereotype threat effect during neuropsychological assessment: Clinical issues

Alexandrine Morand¹, Kim Gauthier², Marie Mazerolle³, Alice Pélerin¹, François Rigalleau⁴, Vincent de La Sayette¹, Francis Eustache¹, Béatrice Desgranges¹, Pascal Huguet⁵, Isabelle Régner²

¹ Normandie Université, UniCaen, PSL Université Paris, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, GIP Cyceron, 14000 Caen, France

² Aix Marseille Univ, CNRS, LPC, Site Saint-Charles, 3 place Victor-Hugo, Case D, 13331 Marseille cedex 3, France <isabelle.regner@univ-amu.fr>

³ Département et laboratoire de psychologie, MSHE, Université Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France

⁴ Centre de recherches sur la cognition et l'apprentissage (Cerca), CNRS, Université de Poitiers, Université de Tours, Poitiers, France

⁵ Université Clermont Auvergne et CNRS, LAPSCO, F-63000 Clermont-Ferrand, France

Pour citer cet article : Morand A, Gauthier K, Mazerolle M, Pélerin A, Rigalleau F, de La Sayette V, Eustache F, Desgranges B, Huguet P, Régner I. L'effet de menace du stéréotype en situation d'évaluation neuropsychologique : enjeux cliniques. *Rev Neuropsychol* 2020 ; 12 (4) : 358-66 doi:10.1684/nrp.2020.0607

Résumé

De plus en plus d'individus sont concernés par les effets du vieillissement sur leurs facultés mentales (e.g., déclin de la mémoire) et la crainte de développer une maladie d'Alzheimer. Si leur plainte mnésique est confirmée par des performances de mémoire inférieures à celles de sujets sains de même âge, ces personnes reçoivent le diagnostic de trouble cognitif léger (MCI, *Mild Cognitive Impairment*), un syndrome qui évolue parfois vers la maladie d'Alzheimer. Toutefois, tous les patients MCI ne développent pas de maladie d'Alzheimer, certains restent stables et d'autres reviennent même à la normale. Un des facteurs explicatifs pourrait être l'effet de menace du stéréotype qui conduirait les patients à produire une contre-performance lors des bilans neuropsychologiques, amenant ainsi, à tort, à un diagnostic de trouble cognitif léger. Plusieurs études en laboratoire ont montré que les stéréotypes négatifs sur le vieillissement (croyances que le vieillissement entraîne inévitablement un déclin cognitif) peuvent perturber le fonctionnement cognitif normal des personnes âgées en bonne santé, les amenant à obtenir des performances en dessous de leurs véritables capacités. Cet effet délétère des stéréotypes sur les performances est connu sous le nom de « menace du stéréotype ». Quelques études seulement ont examiné l'effet de menace du stéréotype sur les performances de personnes âgées à des tests neuropsychologiques classiquement utilisés en clinique, mais uniquement en situation de laboratoire. Cet article présente ces études ainsi que le protocole d'une expérimentation qui vise à tester, pour la première fois, l'effet de menace du stéréotype lors d'un examen neuropsychologique en situation clinique chez des patients venant pour une première consultation mémoire. Les enjeux cliniques d'une telle étude sont discutés.

Mots clés : menace du stéréotype • vieillissement • maladie d'Alzheimer • tests neuropsychologiques • mémoire

Abstract

Due to longer life expectancy, many people are concerned about the effects of aging on their mental faculties (e.g., decline in memory) and the possibility of developing Alzheimer's disease, and they are therefore more likely to undergo neuropsychological testing. If their cognitive complaint is confirmed by a performance below the level of healthy older adults, these people are diagnosed as having mild cognitive impairment (MCI), a syndrome that sometimes progresses to Alzheimer's disease. The number of older people diagnosed with MCI after a memory assessment continues to increase. However, not all MCI patients develop Alzheimer's disease, with some remaining stable and others even reverting back to normal. A possible explanation could be that stereotype threat permeates the clinical testing situation and lowers patients' performance, resulting in a false-positive detection of MCI. Several laboratory studies have shown that negative stereotypes of aging (beliefs that aging

Correspondance :
I. Régner

inevitably causes cognitive decline) can disrupt normal cognitive functioning in healthy older adults, leading them to perform below their true abilities. This deleterious effect of stereotypes on performance is known as the “stereotype threat effect.” Only a few studies have examined, in a laboratory setting, age-based stereotype threat effects on neuropsychological testing, and none of them were conducted in a real clinical setting. The present article reviews these studies and presents the protocol of an ongoing experiment examining, for the first time, stereotype threat effects during real neuropsychological testing among patients coming for their first memory assessment. The protocol is composed of either a standard test-administration condition, which is assumed to implicitly activate negative stereotypes of aging, or a threat-reduction condition, with instructions designed to alleviate anxiety related to these stereotypes. This innovative protocol is likely to offer new recommendations to improve the assessment conditions and accuracy of the early diagnosis of Alzheimer’s disease, with positive consequences for the well-being of patients and their caregivers.

Key words: stereotype threat • aging • Alzheimer’s disease • neuropsychological assessment • memory

■ Introduction

L’article précédent de Gauthier *et al.* [1] dans le présent numéro de la *Revue de neuropsychologie*, a explicité les origines de la menace du stéréotype et ses effets sur les performances cognitives des personnes âgées. Dans la continuité de celui-ci, cet article aborde plus particulièrement l’impact des stéréotypes négatifs du vieillissement chez les personnes âgées en situation d’évaluation neuropsychologique en milieu expérimental et en situation d’évaluation clinique, c’est-à-dire au sein même des consultations mémoire.

■ Le paradoxe du vieillissement dans la population occidentale

Alors que l’espérance de vie ne dépassait pas 45 ans au XIX^e siècle, elle a presque doublé au cours du XX^e siècle (Institut national d’études démographiques, 2018). Si auparavant le vieillissement était considéré comme un état de sagesse et d’expérience, la pensée occidentale actuelle associe cette avancée en âge à des défaillances physiques et cognitives. Le terme *démence* est le plus redouté chez les personnes âgées [2]. La démence caractérise plusieurs maladies neurodégénératives et notamment la maladie d’Alzheimer. Le risque de développer une démence augmente avec l’âge. L’espérance de vie des populations occidentales augmentant, le nombre de patients atteints de démence d’Alzheimer s’accroît parallèlement. Ainsi, l’Organisation mondiale de la santé prédit que le nombre de personnes diagnostiquées Alzheimer excédera 100 millions d’ici 2050, ce qui en fait un problème de santé publique prioritaire. C’est pourquoi les politiques publiques financent, depuis plusieurs années, la recherche sur la maladie d’Alzheimer et d’autres maladies neurodégénératives,

avec l’espoir de développer un médicament ou un vaccin (plan Alzheimer 2008-2012, plan maladies neurodégénératives 2014-2019). Ces plans ont notamment pour but d’identifier précocement le plus de personnes souffrant de troubles de la mémoire légers qui pourraient être prédictors d’une maladie d’Alzheimer. L’identification selon des critères précis se fait par la réalisation de tests cognitifs lors de bilans neurologiques et neuropsychologiques au sein d’une consultation mémoire. Les tests sont construits pour être sensibles de manière à détecter des troubles, même chez les personnes d’un haut niveau socioculturel, afin d’éviter un risque de faux-négatifs. En revanche, les tests étant très sensibles, cette démarche augmente le risque de faux-positifs. En conséquence un patient qui présente un résultat faible à un test de mémoire peut être suspecté, à tort, de développer une maladie d’Alzheimer.

■ Hausse des diagnostics pour le stade *Mild Cognitive Impairment*

La forte médiatisation de la maladie d’Alzheimer ainsi que les campagnes de dépistage (e.g., campagne de dépistage via les boîtes aux lettres à partir de 60 ans) conduisent à assimiler vieillesse et pathologies. Les moindres petits oublis (« Où sont mes clés ? Qu’étais-je en train de dire ? ») créent une hypervigilance anxieuse et conduisent la personne à consulter son médecin traitant. Le nombre de patients diagnostiqués *Mild Cognitive Impairment*, à l’issue de leur consultation neurologique et neuropsychologique, est en augmentation au fil des années. Un certain nombre de patients ayant reçu un diagnostic de MCI développent ensuite une maladie d’Alzheimer ou une maladie apparentée, tandis que d’autres vont rester stables et que d’autres encore vont même revenir à la normalité sur le plan cognitif [3-5]. Ainsi, Summers et Saunders [3] ont

constaté vingt mois après une première évaluation que sur 81 patients MCI de formes diverses, 51 patients sont restés stables, 20 patients sont revenus à la normale, et seulement 10 patients ont évolué vers une maladie d'Alzheimer. La proportion de patients n'évoluant pas vers une maladie d'Alzheimer peut varier de 4,5 % à 53 % [6], ce qui questionne la communauté médicale et scientifique. Une étude de Olazarán *et al.* [7] montre que ce taux peut monter jusqu'à 59 %. En effet, sur 81 patients ayant reçu le diagnostic de MCI, seulement 8 patients (soit 10 %) ont développé une démence alors que 25 patients (soit 39 %) sont restés stables et 48 patients (soit 59 % de l'échantillon) n'ont plus d'atteinte cognitive et sont revenus à la normale un an plus tard.

Les explications les plus fréquemment avancées de ce taux de réversion vers une cognition normale reposent sur les états émotionnels et motivationnels des patients au moment de l'évaluation. Il est possible en effet que les patients aient été évalués à un moment non propice, où leurs performances cognitives étaient faibles, comme durant un épisode dépressif [8]. De même, le manque de motivation et/ou la forte anxiété générée par ces tests constituent des facteurs pouvant amener le patient à ne pas obtenir les performances attendues à l'évaluation cognitive et neuropsychologique [6], se traduisant par la production de réponses qui ne sont pas conformes à leurs compétences. Les résultats des recherches sur l'effet de menace du stéréotype chez les personnes âgées en bonne santé ont conduit à faire l'hypothèse qu'une autre source de stress pourrait provenir des stéréotypes négatifs du vieillissement qui infiltrent les situations de tests en contexte clinique, affectant ainsi les performances des patients.

■ Effets délétères de la menace du stéréotype sur les tests neuropsychologiques

Les situations d'examen sont des situations à fort enjeu, favorisant l'émergence de menaces, sociales et/ou évaluatives [9-11]. De la même manière, les situations d'évaluation neuropsychologique sont particulièrement propices à l'apparition d'effets de menace du stéréotype. Les tests neuropsychologiques sont en effet susceptibles de rendre saillants les stéréotypes négatifs à propos du vieillissement, par le simple fait qu'ils évaluent, entre autres, la mémoire. Une fois activés par la situation de test, les stéréotypes interfèrent avec le fonctionnement cognitif, et en particulier avec les ressources exécutives, en générant des pensées intrusives (peur de l'échec, crainte d'un diagnostic) et/ou de l'anxiété. Ces pensées négatives et ce stress supplémentaire consomment des ressources attentionnelles, lesquelles ne seront plus entièrement allouées à la tâche cognitive à résoudre, conduisant ainsi à une baisse de performance. Il semble donc pertinent de s'intéresser à l'influence des facteurs sociaux dans les situations

d'examen neuropsychologique, et en particulier à la potentielle surestimation des difficultés cognitives qu'ils peuvent engendrer chez les personnes âgées.

À notre connaissance, seules cinq études expérimentales ont à ce jour investigué l'effet des stéréotypes négatifs du vieillissement sur les performances aux tests cognitifs couramment utilisés en pratique clinique dans le diagnostic pré-démontiel. L'étude de Haslam *et al.* [12] a été la première à explorer, en laboratoire, l'effet de la catégorisation de soi en fonction de l'âge ainsi que l'impact des attentes à propos du déclin cognitif des personnes âgées sur leurs performances cognitives. Les auteurs ont testé l'hypothèse selon laquelle les personnes âgées obtiendraient de moins bons scores dès lors qu'elles sont amenées à se percevoir comme faisant partie des participants les plus âgés de l'étude (plutôt que les plus jeunes) et/ou attendent que l'âge altère le fonctionnement cognitif (de manière globale *versus* spécifique). La première manipulation de cette étude consistait à ce que les participants se catégorisent soit parmi les plus âgés, soit parmi les plus jeunes. Pour cela, l'expérimentateur indiquait à la moitié des participants que l'âge des sujets de l'étude s'étalait de 40 à 70 ans et qu'ils faisaient donc partie des plus âgés (condition groupe « âgés »), tandis que l'on indiquait à l'autre moitié des participants que l'âge des sujets s'étalait de 60 à 90 ans et qu'ils faisaient partie des plus jeunes (condition groupe « jeunes »). La seconde manipulation consistait ensuite à faire lire aux participants un faux article de presse permettant de façonner les attentes des participants concernant les déficits cognitifs causés par le vieillissement. La moitié des participants lisait un article qui insistait sur le déclin spécifique des capacités mnésiques avec le vieillissement, tandis que l'autre moitié des participants lisait un article sur le déclin cognitif global lié au vieillissement. Les 68 participants âgés (de 60 à 70 ans, âge moyen 65,1 ans) réalisaient ensuite quatre tests cognitifs classiquement utilisés en évaluation clinique. Deux tests servaient de mesure de base, le *Mini Mental State Examination* (MMSE) [13] et le *National Adult Reading Test* (NART) [14], et deux tests permettaient d'évaluer l'impact des conditions expérimentales : le test de mémoire logique [15] inclus dans l'échelle de Wechsler pour évaluer spécifiquement les capacités mnésiques et le test *Addenbrooke's Cognitive Examination Revised* (ACE-R [16]) destiné à évaluer la cognition générale dans cinq domaines cognitifs. Les résultats ont montré que les participants amenés à se catégoriser comme « âgés » ont eu des performances plus faibles que les participants amenés à se catégoriser comme plus « jeunes ». Cet effet était modéré par le type d'attente à propos du déclin cognitif. Ainsi, les participants amenés à se catégoriser comme « âgés », qui avaient lu l'article sur les déficits spécifiques de mémoire, ont obtenu de moins bonnes performances au test de mémoire logique par rapport aux participants ayant lu l'article sur le déclin cognitif général. À l'inverse, les participants ayant lu l'article sur le déclin cognitif global obtenaient une moins bonne performance cognitive générale au test ACE-R,

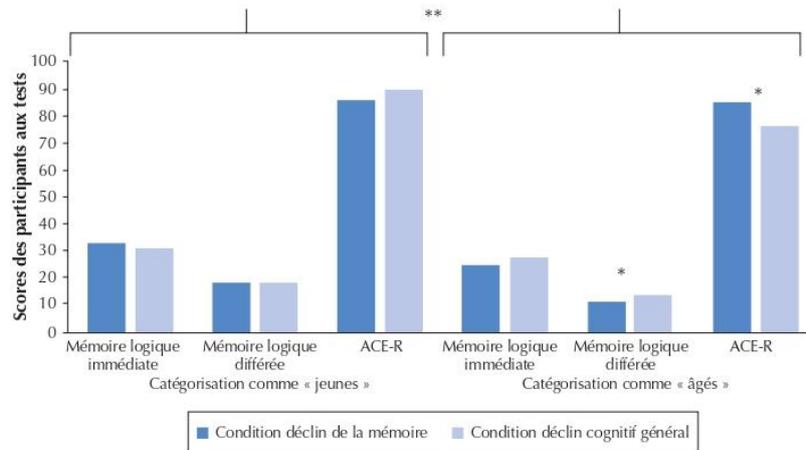


Figure 1. Scores des participants au test de mémoire logique et au test ACE-R en fonction de la manipulation de la catégorisation (jeunes versus âgés) et de la condition expérimentale (déclin de la mémoire versus déclin cognitif général). Figure inspirée de Haslam *et al.* [12].
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

par rapport aux participants ayant lu l'article sur le déclin mnésique (voir *figure 1*). De manière intéressante, les auteurs ont également observé que 70 % des participants amenés à se catégoriser comme « âgés » et attendant un déclin cognitif global obtenaient un score en deçà du cut-off utilisé pour détecter un risque de démence, contre une moyenne de 14 % des participants dans les 3 autres conditions expérimentales. Cet article est ainsi le premier à avoir mis en évidence l'importance des processus de catégorisation de soi et des attentes quant aux effets du vieillissement sur les performances cognitives des séniors.

En 2015, Barber *et al.* [17] ont examiné le rôle de la motivation, et plus particulièrement de l'ajustement entre les buts de la tâche et le focus de régulation adopté par les participants en situation de menace du stéréotype (hypothèse du focus de régulation). Cette étude se base sur de précédents travaux qui ont montré une baisse des performances en situation de menace du stéréotype lorsque les participants sont incités à donner le plus de bonnes réponses possibles, comparativement aux participants incités à éviter les erreurs. L'hypothèse du focus de régulation prédit une diminution des performances en cas de conflit entre le focus de prévention induit par l'activation de stéréotypes négatifs [18] et la motivation de promotion classiquement induite par les tests cognitifs [19]. L'hypothèse du focus de régulation prédit également que les individus menacés devraient obtenir de meilleures performances lorsque leur focus de régulation correspond à la structure de récompense de la tâche. En d'autres termes, les performances sont améliorées lorsque les individus ayant un focus de promotion (c'est-à-dire concernées par la présence ou l'absence de gains) rencontrent une tâche dans laquelle elles reçoivent

des récompenses (par exemple, gagner de l'argent pour des réponses correctes) ; ou lorsque les personnes ayant un focus de prévention (c'est-à-dire concernées par la présence ou l'absence de pertes, par exemple en situation de menace du stéréotype) accomplissent une tâche dans laquelle elles doivent éviter les pertes (par exemple, perdre de l'argent pour des réponses erronées). Barber et Mather [20] ont fourni une illustration claire de ce phénomène, en démontrant que les personnes âgées menacées présentaient une meilleure performance de rappel lorsqu'on leur indiquait qu'elles perdraient de l'argent pour chaque mot oublié, tandis que leur performance se détériorait lorsqu'on leur indiquait qu'elles recevraient de l'argent pour chaque mot correctement rappelé.

En se basant sur la théorie du focus de régulation, Barber *et al.* [17] ont ainsi évalué les performances de 80 sujets âgés (61-80 ans, âge moyen de 69,5 ans) au MMSE [13], comme mesure de base des capacités cognitives avant la manipulation de la menace du stéréotype, puis au test « *Word List Memory Test* » issu du *Consortium to Establish a Registry on Alzheimer's Disease* (CERAD) [21], et à l'ACE-R [16]. Afin de manipuler la menace du stéréotype, le test de mémoire des mots et l'ACE-R ont été précédés par la lecture d'un article de presse fictif. Dans la condition de menace, l'article précédent le test de mémoire portait sur le déclin des capacités mnésiques avec l'âge, puis l'article précédant le test ACE-R portait sur le déclin général des fonctions cognitives à partir de 45 ans, et son accélération après 60 ans. Dans la condition de réduction de la menace, le premier article portait sur la préservation de la mémoire des mots, tandis que le second décrivait un déclin minime de la cognition avec l'âge et mettait en avant la préservation

du raisonnement et des capacités intellectuelles et verbales après 85 ans. La motivation induite par les tests était également manipulée en invitant la moitié des participants à se focaliser sur les bonnes réponses (*i.e.*, gains d'argent à chaque réponse correcte), tandis que l'autre moitié des participants se focalisait sur l'évitement des erreurs (*i.e.*, perte d'argent à chaque erreur). Les chercheurs s'attendaient ainsi à observer une diminution des performances chez les personnes âgées menacées lorsque la tâche était basée sur les gains, plutôt que sur les pertes, en raison du conflit entre le focus de prévention induit par la menace du stéréotype et le focus de promotion induit par la recherche de gains.

Comme attendu, lorsque les participants étaient incités à se focaliser sur les bonnes réponses (condition gains), la menace du stéréotype altérait les performances aux tests cognitifs, avec un effet plus important encore sur le test de mémoire que sur le test global des fonctions cognitives. En revanche, l'effet de menace n'était pas observé lorsque les participants étaient incités à éviter les erreurs (condition pertes). Cette étude illustre l'importance des facteurs motivationnels lors de la réalisation de tests cognitifs chez des personnes âgées. Tandis que la structure classique des tâches (orientée vers les gains, la promotion) altère les performances des personnes âgées menacées (ayant un focus orienté vers la prévention et l'évitement des erreurs), une simple restructuration des tâches vers la prévention et l'évitement des erreurs semble permettre aux personnes âgées de surmonter l'effet de menace et d'obtenir de meilleures performances.

En 2017, l'étude de Fresson *et al.* [22] a documenté le rôle modérateur de la peur de la maladie d'Alzheimer sur l'effet de menace du stéréotype chez des seniors réalisant une évaluation neuropsychologique de la mémoire et des fonctions exécutives. Soixante-douze participants âgés (59-70 ; âge moyen 64,04) ont réalisé le *California verbal Learning test* [23], l'empan des chiffres [15] et le test des fluences verbales [24]. Les fonctions exécutives ont été évaluées avec la tâche de Stroop [24], une tâche d'attention divisée [25] et le *Trail Making Test* [24]. Le protocole était divisé en deux sessions séparées d'une semaine. Au cours de la première, les participants remplissaient divers questionnaires dont celui concernant la peur de la maladie d'Alzheimer (*Fear of Alzheimer Disease Scale*, FADS [26]). Lors de la seconde session, les participants étaient assignés à l'une des deux conditions de menace, et lisaient deux articles de presse fictifs à propos du vieillissement. Dans la condition de non-menace, les deux articles abordaient le vieillissement de manière positive en expliquant que le cerveau ne se détériore pas uniformément avec l'âge, et que les capacités mnésiques, la concentration et la vitesse de traitement sont relativement bien préservées. Dans la condition de menace du stéréotype, les deux articles présentaient le vieillissement de manière négative en expliquant qu'avec l'âge, le cerveau se détériore avec pour conséquence la dégradation de la mémoire, de l'attention et de la vitesse de traitement. Les résultats de l'étude n'ont pas indiqué d'effet de la condition de menace sur la mémoire. En revanche,

les participants exposés aux articles négatifs à propos du vieillissement obtenaient de moins bonnes performances sur l'ensemble des tests des fonctions exécutives que les participants qui avaient lu des articles positifs. De manière intéressante, l'effet de menace n'apparaissait que chez les participants qui présentaient un haut niveau de crainte face à la maladie d'Alzheimer (plus un écart-type sur l'échelle FADS). Cette étude invite ainsi à porter une attention particulière à l'anxiété des personnes âgées à propos de la maladie d'Alzheimer lorsque leur fonctionnement cognitif est évalué. Les effets modestes obtenus par Fresson *et al.* [22] soulignent également l'importance des inductions de menace utilisées. Dans leur étude, les faux articles de presse portaient davantage sur la cognition générale que sur le déclin de la mémoire en tant que telle. Comme observé dans les études d'Haslam *et al.* [12, 17] et de Barber *et al.* [17], il semble donc que les effets de menace du stéréotype apparaissent sur les capacités ciblées directement par les faux articles de presse.

Mazerolle *et al.* [27] ont proposé une étude permettant, d'une part d'évaluer l'influence de la menace du stéréotype et, d'autre part d'en réduire les effets sur deux tests classiquement utilisés en première intention pour le diagnostic du stade prodromal de la maladie d'Alzheimer (stade MCI, *mild cognitive impairment*; plainte cognitive accompagnée d'un ou plusieurs trouble(s) cognitif(s) objectif(s)) [28]. Quarante participants âgés (60 à 93 ans, âge moyen 75 ans) ont été évalués au moyen du MMSE et de la MoCA et assignés aléatoirement à l'une des deux conditions expérimentales. Dans la condition menace forte, les tests étaient présentés comme évaluant la mémoire et l'on précisait aux sujets âgés que des jeunes participaient également à l'étude. L'autre moitié des participants était assignée à la condition de menace réduite, où les mêmes instructions étaient données mais où l'on ajoutait qu'aucune différence de performance entre âgés et jeunes n'était attendue sur les tests utilisés dans l'étude. Le but de cette consigne était de rendre le stéréotype non pertinent sur le test à venir. Les résultats obtenus montrent que 40 % des personnes âgées en condition de menace forte obtiennent un score qui aurait conduit à un diagnostic de MCI (*cut-off* à 26) en situation clinique, contre seulement 10 % des participants en condition de menace réduite. De manière originale, après avoir réalisé le premier test cognitif (soit le MMSE, soit la MoCA), l'expérimentateur prenait quelques minutes pour informer les participants de l'existence du phénomène de menace du stéréotype et de ses effets sur les performances. Cette intervention éducative (inspirée de Johns, Schmader, & Martens [29]), visait à ce que les participants soient conscients que leur sentiment de difficulté ou leur anxiété face aux tests pouvaient être liés non pas à un manque de capacité, mais plutôt à la pression sociale exercée par les stéréotypes à propos du vieillissement. Les participants réalisaient ensuite un second test cognitif (le MMSE ou la MoCA, en fonction du premier test réalisé), sur lequel on n'observait plus d'effet de menace (voir *figure 2*). Les résultats de cette étude invitent à une grande prudence lors de l'utilisation des tests rapides

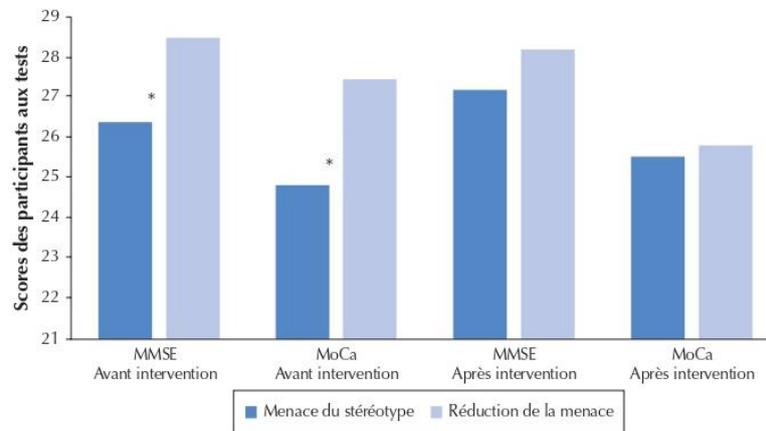


Figure 2. Scores des participants (/30) aux tests du MMSE et de la MoCa avant et après intervention éducative selon la condition de menace (menace versus réduction de la menace). Figure inspirée de Mazerolle et al. [27]. * $p < 0,05$.

d'évaluation du fonctionnement cognitif, qui apparaissent facilement biaisés par les stéréotypes négatifs du vieillissement. L'étude indique également que l'impact délétère de la menace du stéréotype semble pouvoir être réduit en utilisant des interventions appropriées, par exemple en réduisant la pression évaluative, ou en expliquant aux participants l'influence des stéréotypes sur la performance.

Enfin, Follenfant et Atzeni [30] ont testé deux nouvelles interventions pour réduire l'effet de menace du stéréotype sur le test de mémoire RI48 [31] souvent utilisé en évaluation clinique : l'individuation et l'auto-handicap. Quarante-cinq sujets jeunes et 40 sujets âgés (âge moyen 67 ans) ont participé à l'étude qui comprenait les trois conditions expérimentales suivantes auxquelles les participants étaient assignés au hasard :

– *Condition individuation* : les participants remplissaient un questionnaire anonyme sur eux-mêmes afin de mettre en avant leurs traits de personnalité, leurs valeurs, ou leurs activités. Le but de cette intervention était de déconnecter momentanément les personnes âgées d'une identité sociale habituellement stigmatisée du fait des stéréotypes négatifs du vieillissement, et de les centrer sur leur identité personnelle, plus positive, pour ainsi réduire l'effet de la menace sur leurs performances.

– *Condition auto-handicap* : les participants répondaient à des questions portant sur leur style de vie : par exemple « Au cours de la semaine écoulée, en moyenne, combien d'heures avez-vous dormi par nuit ? ». Dans le but de fournir une excuse potentielle au participant en cas d'échec au test, l'expérimentateur fournissait un faux retour sur leur réponse : « D'après vos résultats, je constate que vous n'êtes pas dans les meilleures conditions pour passer ce test de mémoire, et vos performances ne seront sûrement pas bonnes mais ce ne sera pas le reflet exact de vos

compétences. Il est presque certain qu'en réalité, votre performance serait supérieure à ce que mon collègue mesurera aujourd'hui. Je lui transmettrai cette information pour qu'il en tienne compte pour l'analyse des résultats ». Cette condition avait pour objectif de fournir au participant une attribution externe, c'est-à-dire une excuse, en cas de faible performance au test, permettant ainsi d'alléger la pression durant la réalisation du test.

– *Condition sans intervention* : cette condition, supposée proche des conditions standard cliniques de passation d'un test de mémoire, ne comprenait aucune intervention destinée à réduire les effets de menace du stéréotype.

La menace du stéréotype influençait les performances des sujets âgés dans la condition sans intervention et aussi dans la condition d'auto-handicap. Contrairement aux attentes, l'intervention sur l'auto-handicap ne permettait pas de réduire l'effet de la menace. Selon les auteurs, cette intervention, qui consistait finalement à déconnecter l'individu de ses performances au test, n'était peut-être pas adaptée aux situations d'évaluation neuropsychologique des personnes âgées. En revanche, les performances étaient équivalentes à celles des sujets jeunes dans la condition d'individuation. Ce résultat suggère que l'individuation, par le renforcement des traits individuels positifs (*i.e.*, auto-affirmation), permet de réduire l'effet de menace du stéréotype en recentrant les sujets sur leur identité individuelle plutôt que sur leur identité sociale/groupale.

L'ensemble de ces travaux s'accorde sur un même constat : l'impact de la menace du stéréotype affecte les performances des sujets âgés sur des tests cliniques dans un contexte non hospitalier. Ils suggèrent également que l'effet de menace peut être réduit par différentes interventions. La menace peut être réduite en agissant sur la catégorisation de soi. Plus la personne se voit comme un individu

plutôt qu'un membre d'un groupe stigmatisé, moins l'effet de la menace est important. L'impact de la motivation est également un élément intéressant à prendre en compte, toutefois, l'induction d'une motivation basée sur la récompense semble difficilement applicable en contexte clinique. Enfin, le dernier facteur qui semble adapté aux bilans neuropsychologiques, est l'intervention éducationnelle, visant à informer les patients sur le phénomène de menace du stéréotype.

Il est cependant à noter que l'ensemble des études présentées précédemment ont été conduites en laboratoire. La question de l'impact de la menace du stéréotype en contexte réel d'évaluation neuropsychologique, ainsi que celle des instructions permettant de la réduire semblent maintenant importantes à explorer en contexte hospitalier. C'est dans le cadre de cette problématique qu'a été mis en place le projet multicentrique AGING.

■ Étude clinique AGING : impact potentiel des stéréotypes du vieillissement sur l'évaluation des déficits mnésiques et le repérage de l'état prodromal de la maladie d'Alzheimer

L'étude des effets des stéréotypes liés à l'âge sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en phase prodromale s'inscrit au cœur d'un projet national : le projet AGING. Cette étude, promue par l'AP-HM de Marseille, est réalisée en collaboration avec des laboratoires du CNRS, de l'Inserm et de plusieurs hôpitaux français. L'étude se base sur l'hypothèse de l'effet délétère de la menace du stéréotype en milieu clinique, entraînant une diminution des performances cognitives des patients. Comme nous l'avons vu, de nombreuses études ont pu mettre en évidence ce phénomène en milieu expérimental mais jamais en milieu clinique.

Ainsi, le protocole AGING prévoit d'inclure au total 260 participants sur cinq sites hospitaliers. Cette étude comprend un bilan neurologique et neuropsychologique et des examens de neuroimagerie anatomique et métabolique (IRM morphologique pour mesurer les volumes hippocampiques, TEP amyloïde pour mettre en évidence le biomarqueur amyloïde). Les patients sont revus neuf mois plus tard au cours d'un second bilan neuropsychologique. Au début du premier bilan neuropsychologique, les patients inclus sont assignés, de façon aléatoire, à l'une des deux situations suivantes : situation standard ou situation de réduction de la menace. La situation standard correspond aux conditions classiques de passation d'un bilan neuropsychologique qui, malgré la conduite bienveillante envers le/la patient.e (e.g., réassurance face aux tests) du/de la neuropsychologue, est propice à l'activation implicite de la menace du stéréotype. Afin de réduire cette

menace, nous avons utilisé des instructions spécifiques appelées « intervention éducative », consistant à informer les patients sur l'existence du phénomène de menace du stéréotype et à les rassurer quant aux effets sur leurs propres résultats. L'effet de l'intervention éducative a déjà été montré dans d'autres études [29, 32]. De la même manière, ce type d'intervention semble avoir permis de limiter les effets de menace du stéréotype chez des personnes âgées réalisant une évaluation globale du fonctionnement cognitif [27].

Dans l'étude AGING, une courte vidéo tournée avec des acteurs a été créée afin que l'intervention éducative soit standardisée dans tous les centres impliqués dans l'étude. Elle met en scène une personne âgée qui vient à l'hôpital pour une première consultation mémoire. Afin que le/la patient.e s'identifie plus facilement au personnage, le protagoniste jouant le rôle du patient est soit un homme, soit une femme, en fonction du genre du patient. La vidéo met également en scène un médecin et une neuropsychologue. La personne âgée évoque ses troubles de la mémoire dans son quotidien et sa peur qu'ils soient des signes de la maladie d'Alzheimer. Le neurologue rassure la personne en lui expliquant qu'il y a d'autres raisons que la maladie d'Alzheimer pouvant expliquer les troubles de la mémoire, que c'est souvent le stress ressenti pendant les tests qui réduit les performances, et qu'il sera tenu compte de ce stress éventuel dans le cadre de l'évaluation. La vidéo continue avec le/la patient.e accueilli.e quelques jours plus tard par la neuropsychologue pour passer les tests du bilan neuropsychologique. Celle-ci rappelle qu'il est normal de faire des erreurs quand on passe des tests, et que si certaines questions posent problème, cela ne signifie pas nécessairement qu'il s'agit de la maladie d'Alzheimer. La vidéo se termine avec le ou la patiente qui déclare que les explications sur le stress données par le neurologue et la neuropsychologue l'ont beaucoup aidé.e durant les examens neuropsychologiques, et qui repart soulagé.e.

L'objectif premier de l'étude AGING est de comparer les performances cognitives des patients MCI (ou SCL, *subjective cognitive impairment* ; plainte de mémoire uniquement) inclus dans la condition menace (condition standard, sans intervention) à ceux inclus dans la condition de réduction de la menace du stéréotype (intervention éducative via la vidéo). Les participants qui n'auront pas visionné la vidéo devraient obtenir des performances plus faibles aux tests neuropsychologiques que les participants qui l'auront visionnée. On devrait donc observer un pourcentage plus important de patients recevant le diagnostic de MCI dans la condition standard que dans la condition avec réduction de la menace. À l'inverse, un pourcentage plus important de patients diagnostiqués MCI dans la condition réduction de la menace devrait présenter les biomarqueurs de la maladie (réduction du volume hippocampique, amyloïdopathie) en imagerie, en comparaison aux patients de la condition standard. La méthodologie de cette étude a été décrite dans *BMJ Open* [33].

Conclusion

Les recherches réalisées ces huit dernières années sur l'effet de menace du stéréotype en milieu non hospitalier ont permis de montrer l'impact des stéréotypes négatifs en rapport avec le vieillissement sur les performances cognitives des personnes âgées confrontées à des tests cliniques. Une partie de ces personnes pourraient ainsi être considérées à tort comme des patients MCI. Ces travaux soulignent le besoin de développer une méthode efficiente comme l'intervention éducative afin de réduire l'influence des stéréotypes négatifs durant les bilans cliniques et ainsi fournir de nouvelles recommandations pour améliorer le diagnostic au stade prodromal de la maladie d'Alzheimer. Agir sur la menace lors des situations d'examen représente un enjeu clinique où l'amélioration du diagnostic aura des conséquences importantes pour les personnes évaluées et

leur entourage. Elle représente également un enjeu pour la recherche scientifique où l'amélioration du diagnostic devrait permettre d'homogénéiser les patients inclus dans des protocoles de recherche, et éviter d'inclure des sujets dont les faibles performances cognitives reflètent essentiellement des effets de menace. ■

Remerciements

Financement de l'Agence nationale de la recherche (ANR-16-CE36-0005-01) et de la Région Sud Provence-Alpes Côte d'Azur.

Liens d'intérêt

les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Gauthier K, Morand A, Mazerolle M, et al. Effet de menace du stéréotype : historique, mécanismes, et conséquences sur les performances cognitives des personnes âgées. *Rev Neuropsychol* 2020 ; 12 : 351-357.
- Comer L, Bond J. Being at risk of dementia: Fears and anxieties of older adults. *J Aging Stud* 2004 ; 18 : 143-55.
- Summers MJ, Saunders NLJ. Neuropsychological measures predict decline to alzheimer's dementia from mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 2012 ; 26 : 498-508.
- Petersen RC, Aisen P, Boeve BF, et al. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease in the community. *Ann Neurol* 2013 ; 74 : 199-208.
- Edmonds EC, Delano-Wood L, Clark LR, et al. Susceptibility of the conventional criteria for mild cognitive impairment to false-positive diagnostic errors. *Alzheimer's Dement* 2015 ; 11 : 415-24.
- Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, et al. Factors Predicting Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognitive Functioning: A Population-Based Study. *PLoS One* 2013 ; 8 : 1-10.
- Olazarán J, Torrero P, Cruz I, et al. Mild cognitive impairment and dementia in primary care: The value of medical history. *Fam Pract* 2011 ; 28 : 385-92.
- Kumar R, Jorm AF, Parslow RA, et al. Depression in mild cognitive impairment in a community sample of individuals 60-64 years old. *Int Psychogeriatrics* 2006 ; 18 : 471-80.
- Aronson J, Steele CM. Stereotype Threat and the Intellectual Test Performance of African Americans. *J Pers Soc Psychol* 1995 ; 69 : 797-811.
- Spencer SJ, Steele CM, Quinn DM. Stereotype Threat and Women's Math Performance. *J Exp Soc Psychol* 1999 ; 35 : 4-28.
- Pennington CR, Heim D, Levy AR, et al. Twenty years of stereotype threat research: A review of psychological mediators. *PLoS One* 2016 ; 11 : 1-25.
- Haslam C, Morton TA, Haslam AS, et al. "When the age is in, the wit is out": Age-related self-categorization and deficit expectations reduce performance on clinical tests used in dementia assessment. *Psychol Aging* 2012 ; 27 : 778-84.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 ; 12 : 189-98.
- Blair JR, Spreen O. Predicting premorbid IQ: A revision of the national adult reading test. *Clin Neuropsychol* 1989 ; 3 : 129-36.
- Wechsler D. *Wechsler Memory Scale*. Third Edition Abbreviated (Manual). San Antonio : NCS Pearson, 1997.
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006 ; 21 : 1078-85.
- Barber SJ, Mather M, Gatz M. How Stereotype Threat Affects Healthy Older Adults' Performance on Clinical Assessments of Cognitive Decline: The Key Role of Regulatory Fit. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci* 2015 ; 70 : 891-900.
- Seibt B, Förster J. Stereotype threat and performance: How self-stereotypes influence processing by inducing regulatory foci. *J Pers Soc Psychol* 2004 ; 87 : 38-56.
- Grimm LR, Markman AB, Maddox WT, et al. Stereotype Threat Reinterpreted as a Regulatory Mismatch. *J Pers Soc Psychol* 2009 ; 96 : 288-304.
- Barber SJ, Mather M. Stereotype Threat Can Both Enhance and Impair Older Adults' Memory. *Psychol Sci* 2013 ; 24 : 2522-9.
- Welsh K, Butters N, Hughes J, et al. Detection of Abnormal Memory Decline in Mild Cases of Alzheimer's Disease Using CERAD Neuropsychological Measures. *Arch Neurol* 1991 ; 48 : 278-81.
- Fresson M, Dardenne B, Geurten M, et al. The effect of stereotype threat on older people's clinical cognitive outcomes: investigating the moderating role of dementia worry. *Clin Neuropsychol* 2017 ; 31 : 1306-28.
- Delis DC, Freeland J, Kramer JH, et al. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: Construct validation of the California Verbal Learning Test. *J Consult Clin Psychol* 1988 ; 56 : 123-30.
- Godefroy O, Greffex O. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Évaluation en pratique clinique*. Marseille : Solal DeBoeck, 2008.
- Zimmermann P, Fimm B. Test of attentional performance, version 2.3. *Herzogenrath, Ger Psychol Testsysteme* 2010.
- French SL, Floyd M, Wilkins S, et al. The Fear of Alzheimer's Disease Scale: a new measure designed to assess anticipatory dementia in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012 ; 27 : 521-8.
- Mazerolle M, Régner I, Barber SJ, et al. Negative Aging Stereotypes Impair Performance on Brief Cognitive Tests Used to Screen for Pre-dementia. *Journals Gerontol - Ser B Psychol Sci Soc Sci* 2017 ; 72 : 932-6.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005 ; 53 : 695-9.
- Johns M, Schmader T, Martens A. Knowing Is Half the Battle Women's Math Performance. *Psychol Sci* 2015 ; 16 : 175-9.

Article de synthèse

30. Follenfant A, Atzeni T. True performance: reducing stereotype threat effect in older adults' clinical assessment of memory. *Aging Neuropsychol Cogn* 2020; 27: 935-48.

31. Adam S, Van der Linden M, Poitrenaud J, et al. L'épreuve de rappel indicé à 48 items (RI-48). L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests mémoire épisodique avec leur étalonnage. Marseille : Solal, 2004, p. 49-67.

32. Chasteen A, Kang S, Remedios J. "Aging and stereotype threat: Development, process, and interventions". In: Inzlicht M & Schmader T (eds). *Stereotype Threat Theory, Process, Appl.* New York : Oxford University Press, 2012. pp. 202-16.

33. Gauthier K, Morand A, Dutheil F, et al. Ageing stereotypes and prodromal Alzheimer's disease (AGING): Study protocol for an ongoing randomised clinical study. *BMJ Open* 2019; 9: 1-10.

L'enjeu clinique est désormais de s'intéresser à l'intervention de ce phénomène psychosocial en situation clinique, lors d'une évaluation neuropsychologique, chez des personnes venant avec une plainte cognitive. Les politiques publiques et les médias perpétuent les stéréotypes négatifs liés au vieillissement poussant les personnes à consulter au moindre oubli, par crainte de développer une maladie d'Alzheimer. Si leur plainte mnésique est confirmée par des scores inférieurs à ceux de sujets sains de même âge, à condition qu'ils n'aient pas d'autres troubles, ces personnes reçoivent le diagnostic de trouble cognitif léger (MCI, *Mild Cognitive Impairment*). Le MCI correspond à un stade intermédiaire entre le vieillissement normal et le vieillissement pathologique à un stade très précoce, notamment la maladie d'Alzheimer (Petersen, 2004). Le stade MCI est caractérisé par une plainte subjective rapportée par l'individu, et objectivée par des performances s'écartant des normes établies sur les tests psychométriques. Le MCI se divise en plusieurs sous-types tels que le MCI dit *single domain* dans lequel un déficit sur un seul domaine cognitif est objectivé (e.g., un déficit mnésique isolé) ou le MCI dit *multiple domains* dans lequel des déficits sont objectivés dans plusieurs domaines cognitifs (e.g., un déficit mnésique avec un déficit exécutif). Une autre distinction est possible au sein du sous-type *single domain* en différenciant le MCI amnésique pour lequel un déficit mnésique est isolé, du MCI non-amnésique pour lequel un déficit sur une autre fonction autre que mnésique est constaté.

L'évolution du MCI est variable. Tous les patients MCI ne développent pas la maladie d'Alzheimer, certains restent stables pendant plusieurs années et d'autres reviennent à des scores normaux (Duara et al., 2011; Olazarán et al., 2011). Ainsi, nous pouvons nous demander si ce que nous mesurons lors des tests cliniques est vraiment une mesure fidèle de ce que nous croyons mesurer. L'étude de l'effet de menace du stéréotype en situation clinique pourrait permettre de mieux définir la frontière entre le vieillissement normal et le vieillissement pathologique. La menace du stéréotype induite par les stéréotypes négatifs pourrait conduire les patients à produire une contre-performance lors de la réalisation des tests neuropsychologiques, amenant ainsi, à tort, à un diagnostic de MCI.

Chapitre 2 : Partie expérimentale

Etude AGING : Impact potentiel des stéréotypes du vieillissement sur l'évaluation des déficits mnésiques et le repérage de l'état prodromal de la maladie d'Alzheimer

L'étude AGING avait pour objectif d'évaluer si les stéréotypes négatifs du vieillissement diminuent les performances cognitives et conduisent à des faux-positifs MCI chez les personnes âgées venant pour une première consultation neuropsychologique. La méthodologie du protocole AGING a fait l'objet d'une publication dans la revue *BMJ Open* (Gauthier[†], Morand[†], Dutheil, Alescio-Lautier, Boucraut, Clarys, Eustache, Girard, Guedj, Mazerolle, Paccalin, de La Sayette, Zaréa, Huguet, Michel, Desgranges, AGING consortium, Régner, 2019).

BMJ Open Ageing stereotypes and prodromal Alzheimer's disease (AGING): study protocol for an ongoing randomised clinical study

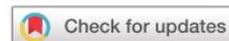
Kim Gauthier,¹ Alexandrine Morand,² Frederic Duthiel,^{3,4} Béatrice Alescio-Lautier,⁵ José Boucraut,^{6,7} David Clarys,⁸ Francis Eustache,² Nadine Girard,⁹ Eric Guedj,¹⁰ Marie Mazerolle,¹¹ Marc Paccalin,¹² Vincent de la Sayette,² Aline Zaréa,¹³ Pascal Huguet,³ Bernard F Michel,¹⁴ Béatrice Desgranges,² AGING consortium, Isabelle Régner ¹

To cite: Gauthier K, Morand A, Duthiel F, *et al.* Ageing stereotypes and prodromal Alzheimer's disease (AGING): study protocol for an ongoing randomised clinical study. *BMJ Open* 2019;**9**:e032265. doi:10.1136/bmjopen-2019-032265

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032265>).

KG and AM contributed equally.

Received 12 June 2019
Revised 29 August 2019
Accepted 05 September 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Isabelle Régner;
isabelle.regner@univ-amu.fr

ABSTRACT

Introduction The number of older people diagnosed with amnesic mild cognitive impairment (aMCI), the prodromal state of Alzheimer's disease (AD), is increasing worldwide. However, some patients with aMCI never convert to the AD type of dementia, with some remaining stable and others reverting to normal. This overdiagnosis bias has been largely overlooked and gone unexplained. There is ample evidence in the laboratory that negative ageing stereotypes (eg, the culturally shared belief that ageing inescapably causes severe cognitive decline) contribute to the deteriorating cognitive performances of healthy older adults, leading them to perform below their true abilities. The study described here is intended to test for the first time whether such stereotypes also impair patients' cognitive performances during neuropsychological examinations in memory clinics, resulting in overdiagnosis of aMCI.

Methods and analysis The ongoing study is a 4-year randomised clinical trial comparing patients' physiological stress and cognitive performances during neuropsychological testing in memory clinics. A total of 260 patients attending their first cognitive evaluation will be randomised to either a standard condition of test administration, assumed here to implicitly activate negative ageing stereotypes or a reduced-threat instruction condition designed to alleviate the anxiety arising from these stereotypes. Both groups will be tested with the same test battery and stress biomarkers. For 30 patients diagnosed with aMCI in each group (n=60), biomarkers of neurodegeneration and amyloidopathy will be used to distinguish between aMCI with normal versus abnormal AD biomarkers. A 9-month follow-up will be performed on all patients to identify those whose cognitive performances remain stable, deteriorate or improve.

Ethics and dissemination This protocol has been approved by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety and the Sud-Est I French Ethics Committee (2017-A00946-47). Results will be published in peer-reviewed journals.

Trial registration number NCT03138018.

Strengths and limitations of this study

- This study represents the first experiment in memory clinics to examine the effects of negative ageing stereotypes on patients' neuropsychological performances.
- It applies a unique multidisciplinary approach to the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment (aMCI), combining neurology, neuropsychology, neuroimaging, biology and social psychology.
- This approach will yield a comprehensive picture of the sociopsychological factors liable to bias the diagnosis of aMCI.
- A longer follow-up period may be required than originally anticipated, to analyse conversion and reversion.
- An important next step, not possible with the present design, will be the analysis of how negative ageing stereotypes may prevent efficient activation of the task-relevant brain regions in patients.

INTRODUCTION

'Few diagnoses in modern medicine evoke deeper apprehension in patient and family than Alzheimer's disease (AD)'.¹ This fear of developing AD is quite understandable. It is a progressive and fatal degenerative disorder of the brain that occurs in middle or later life and robs us of our most human qualities and abilities. Its prevalence is generally estimated to be 2% before age 65 years, 2%–4% thereafter and around 15% at age 80 years.² Whereas the accuracy of AD diagnosis in its middle or advanced stage is no longer a real issue, achieving accurate early diagnosis is still a major challenge.³ As people are mainly worried about not being diagnosed at an early stage, underdiagnosis is often presented as the main problem.



However, the opposite error—overdiagnosis—is also likely. Some individuals diagnosed with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) never actually convert to AD, with some patients remaining stable and others even reverting to normal^{4–7} (4.5%–53% reversion to normal rate).⁸ The MCI construct^{9–10} designates an early stage of cognitive impairment that is supposed to precede clinically probable AD,^{11–13} and patients with subjective cognitive impairment (SCI) are sometimes considered to be pre-MCI, a stage that can precede AD by up to 15 years.

The diagnosis of aMCI relies on the neuropsychological testing of memory and cognitive functions to discriminate between normal and abnormal cognitive decline in ageing. It is, thus, essential that these standardised tests and their administration are as fair as possible. Here, we argue that an important source of bias during neuropsychological testing comes from negative ageing stereotypes and the related fear that severe memory decline and AD are inevitable in older people. These negative ageing stereotypes may exacerbate spontaneous demands by older adults for neuropsychological testing, but also impair their performances on these tests.^{14–16} In the field of social psychology, increasing experimental research conducted in the laboratory among healthy populations has demonstrated that members of groups whose abilities are negatively stereotyped typically underperform when the negative stereotypes are made relevant to the testing situation—a phenomenon called stereotype threat (ST). In addition to the normal anxiety associated with taking tests, the fear of confirming negative stereotypes creates extra pressure, which interferes with intellectual functioning and leads individuals to perform below their abilities.^{17,18}

While not denying that normal ageing is associated with cognitive decline, many studies have demonstrated that negative ageing stereotypes contribute to the differences observed in healthy populations between younger and older adults on memory tasks (for reviews, see refs 19–21). ST has been proven to impair older adults' memory performance when differences in abilities between younger and older adults are highlighted,^{15–22–23} or when the ageing stereotype is implicitly activated using priming techniques.^{24–27} Likewise, merely informing older adults of the presence of younger participants (without mentioning any expected age-related differences in performance) is enough to decrease their controlled access to memory and intensify their automatic responses.^{28–29} ST effects on older adults' memory performances are readily observable and fairly easy to induce with basic instructions of the type typically used in clinics during memory testing. Simply emphasising the memory component of the test can generate performance differences between older and younger adults.^{30–31} Interestingly, age-based ST effects can be alleviated and sometimes removed when the memory component of the test is de-emphasised,^{31–32} when the test is presented as age fair,²⁹ or when older adults are exposed to positive ageing stereotypes.^{15–22–23}

Several studies have investigated age-based ST effects with classic clinical tests that are typically used for the diagnosis of predementia.^{33–36} Mazerolle *et al*³⁶ found that ST impaired older adults' performances on both the Mini-Mental State Examination (MMSE³⁷ and the Montreal Cognitive Assessment,³⁸ resulting in 40% of older adults meeting the criteria for predementia, compared with 10% in a reduced-ST condition. Using a comprehensive test battery comparable to those used in clinical settings, Fresson *et al*³⁴ found that performances on executive cognitive tasks were impaired in an ST condition, leading to 28% of older adults meeting the clinical criteria, compared with 8% in a reduced-ST condition. A recent meta-analysis²¹ revealed that age-based ST effects are robust, with significant effect sizes for older adults' memory ($d=0.21$, 95% CI .020 to .385) and cognitive performance ($d=0.68$, 95% CI .399 to .845) that can be even larger when the threat is more subtly induced by the situation ($d=0.52$, 95% CI .248 to .717). Nonetheless, these were experimental laboratory studies conducted among healthy older adults and relying on ST and/or reduced-ST instructions that do not correspond to the clinical context in which older adults with cognitive complaints seek a diagnosis. The present study is, therefore, the first to test age-based ST effects among patients in a clinical setting and during neuropsychological testing for aMCI. It is based on the assumption that negative ageing stereotypes implicitly permeate neuropsychological testing in memory clinics and thus impair older adults' performance, potentially resulting in the overdiagnosis of aMCI.

METHODS

Aim and objectives

AGING is a multicentre two-armed randomised controlled trial designed to compare older adults' performances on a comprehensive neuropsychological test battery (the same for all patients) under either a standard (ST condition) or reduced-ST condition. The standard condition replicates the one in which testing is routinely conducted in memory clinics. It tests the assumption that routine tests administration implicitly activates negative ageing stereotypes and the fear of having AD. If this assumption is correct, cognitive performances will be poorer in this standard condition than in a condition where ST is reduced via so-called teaching instructions, where a video gives participants an explanation of ST that has been shown to efficiently alleviate anxiety arising from negative stereotypes.^{36–39}

Primary objective

The study's primary objective is to test whether fewer patients meet the aMCI criteria in the reduced-ST condition than in the standard condition, by comparing their cognitive performances. For some of those diagnosed with aMCI in each condition, biomarkers of neurodegeneration (MRI hippocampal volume, perfusion positron

emission tomography (PET) imaging, cerebrospinal fluid (CSF) levels of β -amyloid, total-tau and phospho-tau) and amyloidopathy (PET imaging) will be used to improve diagnostic accuracy, by distinguishing between aMCI with abnormal AD biomarkers (ie, aMCI due to AD) and aMCI with normal AD biomarkers.

Secondary objectives

1. Examine, through the use of biomarkers of stress (heart rate variability (HRV), skin conductance and salivary biomarkers), the extent to which age-based ST induces acute physiological stress during the neuropsychological assessment.
2. Conduct a 9-month follow-up to identify participants whose cognitive performances remain stable, deteriorate or improve.
3. Administer a questionnaire, to pinpoint the individual characteristics (vulnerability factors) that can make older people more or less susceptible to ST bias during neuropsychological testing (eg, stereotypical perceptions of ageing, memory complaints, anxiety about ageing and subjective age).
4. Develop an efficient method for deactivating the influence of negative ageing stereotypes during neuropsychological testing and provide new recommendations to improve the diagnosis accuracy of aMCI due to AD.
5. Study the brain substrate of memory evaluation under ST versus reduced-ST conditions using MR volumetry and PET perfusion.

Procedure overview

This protocol follows the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) guidelines (see SPIRIT checklist in online supplementary file).⁴⁰ Over a period lasting from July 2018 to December

2020, the aim is to recruit 260 participants among individuals with memory complaints but without probable AD attending a memory clinic for their first cognitive assessment. **Figure 1** indicates the four visits planned in the study. Consistent with the traditional clinical procedure, the first visit consists of a brief screening test conducted by a neurologist, who decide on this basis whether or not to pursue more in-depth cognitive testing. Patients selected for this in-depth testing are invited to take part in the study and receive the consent form and a questionnaire (ST vulnerability factors) to complete at home and bring on their next visit. During this second visit, within 2 months of the screening, a neuropsychologist administers a comprehensive neuropsychological test battery—the same for all of patients—under either standard or reduced-ST instructions (random assignment based on a computer-generated allocation sequence and controlled by the central site). In addition to cognitive performances, several biomarkers of stress are measured. The neuropsychological assessment leads to a diagnosis of SCI, aMCI or possibly AD. A proportion of the patients diagnosed with aMCI (n=60; 30 from each arm) are assigned to a third visit, during which biomarkers of neurodegeneration and amyloidopathy (MRI hippocampal volume, β -amyloid tracer) are used to distinguish between aMCI with abnormal versus normal AD biomarkers. Finally, at 9-month follow-up (fourth visit), all patients are tested in a reduced-ST condition (whatever their previous testing condition) with the same neuropsychological battery as before and physiological stress measures to identify patients whose cognitive performances have remained stable, worsened or improved. The neuropsychology testing is performed in four centres in France: Marseille Public Hospitals (central site), La Milétrie University

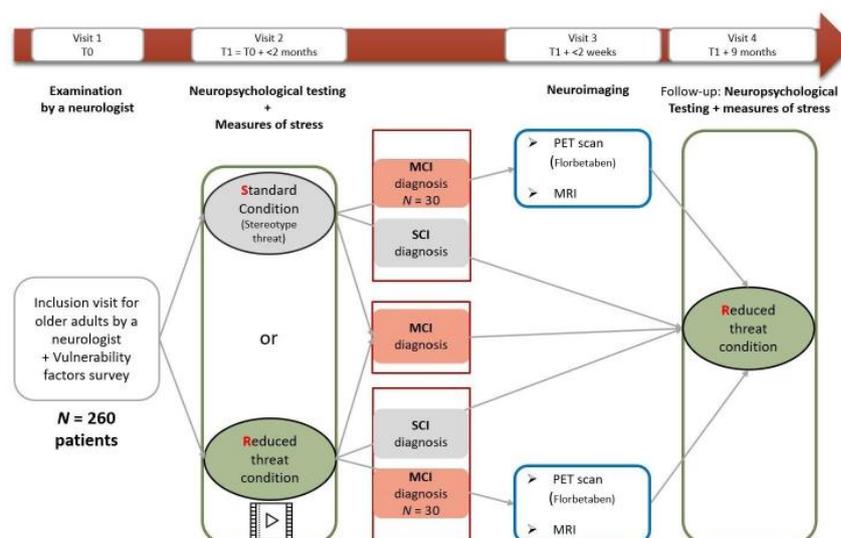


Figure 1 Flow chart of the main steps for patients. As a routine procedure, aMCI patients will be offered a lumbar puncture (included in the consent form). aMCI, amnesic mild cognitive impairment; MCI, mild cognitive impairment; PET, positron emission tomography; SCI, subjective cognitive impairment.



Hospital in Poitiers, Caen University Hospital and Charles Nicolle University Hospital in Rouen. The neuroimaging explorations (MRI, PET) are performed in Marseille (Hospital) and Caen (Cyceron neuroimaging centre). Risks to participating patients are minimal and linked mainly to the neuroimaging part of the research. Study staff in each hospital complete case report forms during each visit and notify the principal investigator and clinical investigators of any adverse events.

Inclusion and non-inclusion criteria

Inclusion in the cohort is offered to patients by a neurologist during the first medical examination (visit 1), based on their background and their responses to the following short cognitive tests: Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC),⁴¹ Geriatric Depression Scale (GDS),⁴² MMSE,³⁷ 5-word test⁴³ and Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale.⁴⁴ The patients targeted by the study are SCI (cognitive complaints without cognitive decline) and/or MCI patients (cognitive complaints with cognitive decline but without AD dementia). To be included, patients must be at least 50 years old, report cognitive complaints and meet the following criteria: QPC score ≥ 3 , GDS score ≤ 9 , MMSE score ≥ 24 , 5-word test score > 8 and IADL score $= 0$. Patients presenting signs of probable AD according to the NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) criteria are not enrolled in AGING. Other non-inclusion criteria include prior or current traumatic brain injury, neurological or cardiovascular disorders, psychiatric disorder (schizophrenia, bipolar disorder and major depression), use of psychotropic medication and alcohol abuse.

Study arms

At the beginning of visit 2, before taking the neuropsychological test battery, patients are randomly assigned to one of two arms: standard test instructions or reduced-ST instructions. The randomisation is computer generated, based on an Excel file (created by an independent coworker), and is performed using permuted blocks (size=4). Within each hospital, randomisation is performed according to the patients' age, sex and socioeconomic status, in order to ensure that the groups are balanced in terms of size and patient characteristics that are of potential importance for investigating susceptibility to age-based ST effects. Patients, neuroimaging staff and neurologists are all blinded to the conditions, except for the neuropsychologists, who need to know which instructions to use. To ensure the blinding of the diagnosis, neuropsychologists who were in charge of the neuropsychological evaluation will not participate in the diagnosis decision-making.

The standard test instructions replicate the instructions traditionally used in memory clinics during neuropsychological assessments. These instructions have simply been standardised across the four centres. Patients are informed by the neuropsychologist that they are about

to undergo a more in-depth assessment than they did during the consultation with the neurologist, in order to test their memory, language, and all the functions they use in daily life. The neuropsychologist emphasises that the testing includes tasks of varying difficulty, so it is normal not to be successful on all the tests. Finally, all the patients are encouraged to do their very best and the testing process then begins. While one might intuitively consider this standard condition to be a neutral condition that does not activate ST, we assume that it implicitly promotes ST effects and is self-threatening for patients.

The reduced-ST instructions are designed to reduce ST by using so-called teaching instructions, which consist in explaining ST to patients in order to alleviate any anxiety arising from negative ageing stereotypes. In order to standardise and optimise the effectiveness of these instructions, we have developed a 4 min video showing a female or male patient during an interview in a memory clinic. For identification purposes, the gender of the fictitious patient is matched to that of each participant. The video shows a patient coming to a memory clinic for an initial neuropsychological assessment because of memory concerns. Several scenes are enacted and represent the usual steps in the circuit of an MCI/AD diagnosis. The patient meets a neurologist first, then a neuropsychologist, who both give the following teaching instructions to reduce ST: 'In our societies, we are all exposed in the media to sensational and often fearful information about AD that inevitably induces a lot of stress. This stress can lead people to experience difficulties during the testing, which can impair performances. The tests themselves can be stressful. It is, thus, normal to make some mistakes due to stress, but these mistakes are not necessarily signs of AD'. We chose not to use a video in the standard (control) condition, in order to stay as close as possible to classic testing practices during neuropsychological assessments in memory clinics.

MEASURES

Sample size

The number of participants needed in the study was determined⁴⁵ on the basis of the anticipated effect size of the ST. Lamont *et al*²¹ conducted a meta-analysis of age-based ST and found an effect size of $d=0.52$ (95% CI .248 to .717, corresponding to $f^2=0.15$), when they manipulated ST as we do here. However, as ours is the first study of age-based ST in a clinical setting, we decided to use a lower effect size ($f^2=0.07$) to determine our target sample size, in order to have sufficient power to accurately detect a probably smaller effect in an ecologically valid field experiment. Using this smaller effect size, with the error rate set at 0.05, and power set at 0.80, a power analysis⁴⁶ indicated that a sample of 250 participants would be sufficient to detect the critical effects of the conditions and their potential interactions with several moderators in a multiple regression analysis (11 predictors: condition, age, physiological stress, 4 vulnerability factors and the

Table 1 Neuropsychological test battery used in the study for visits 2 and 4

	Test	Duration (min)	Domain assessed	Authors
1	16-item Free and Cued Selective Reminding Test, with parallel list for 9-month follow-up (Visit 4)	20	Episodic memory	Van der Linden <i>et al</i> ⁶²
2	Visuospatial focused attention task	5	Visuospatial attentional flexibility	Herrera <i>et al</i> ⁶²
3	Parts A and B of the Trail Making Test	5	Flexibility	Reitan ⁶³
4	Stroop task	10	Inhibition	Seo <i>et al</i> ⁶⁴
5	N-back task	5	Working memory	Adapted from Perlstein <i>et al</i> ⁶⁵
6	Category and lexical fluency task	5	Verbal fluency (language)	Cardebat <i>et al</i> ⁶⁶
7	Rey-Osterrieth Complex Figure (copy and delayed 3 min recall) for visit 2, and Taylor figure for visit 4	5–7	Visuoconstruction and memory	Osterrieth, Rey, Taylor ^{67–69}
8	Boston Naming test	5	Visual confrontation naming skills (language)	Kaplan <i>et al</i> ⁷⁰
9	MemPro test	15	Prospective memory	Adapted from Gonneaud <i>et al</i> ⁷¹

interaction terms between condition and these vulnerability factors). We added 10 participants as a safety margin ($n=260$), in order to ensure that at least 30 participants in each arm meet aMCI criteria for visit 3. Patients will be continuously recruited until the desired sample size is achieved, but not beyond December 2020, to allow sufficient time for the 9-month follow-up before September 2021. Since February 2019, strategies have been implemented to increase recruitment: communication on the AGING protocol has been improved (eg, poster displays in hospitals and general practices, call for participation in AGING on hospital websites) and appointment scheduling and reminders via post, email and/or telephone are being used to retain patients already enrolled in the trial.

Vulnerability factors to ST effects

In addition to demographic information (sex, date of birth, years of education, socioeconomic status, native language, etc), a questionnaire captures participants' reports of memory complaints Illness Perception Questionnaire-Memory⁴⁷ their stereotypical perceptions of ageing and AD,^{26,48} and their self-categorisation as older versus younger.³⁶ Participants complete this questionnaire at home and bring it back to the memory clinic at visit 2. These variables will be tested as potential moderators of ST effects on cognitive and stress outcomes.

Neuropsychological test battery (visits 2 and 3)

The same neuropsychological test battery (table 1) is used for all patients, whatever the condition to which they are randomly assigned (standard vs reduced-ST condition). All the tests are commonly used in memory clinics, except for the second one assessing visuospatial attentional flexibility and the last one assessing prospective memory.

To be categorised as having aMCI or non-aMCI (naMCI), participants have to meet the corresponding criteria of the revised NINCDS-ADRDA standards.^{49,50} Our MCI categorisation is based on the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (either total recall below or equal to 40/48, Sarazin *et al*,⁵¹ or scores below Van der Linden's pathological thresholds.⁵² The z-scores obtained for the other cognitive function tests are used to complete the diagnosis, conduct between-group comparisons (standard vs reduced-ST conditions), and perform within-participants comparisons based on the 9-month follow-up. These additional tests enable us to distinguish between aMCI affecting single versus multiple domains. For the patients with naMCI (if any), the diagnosis will be established at the end of the study. The raw scores are used for the tests without normative data (ie, visuospatial focused attention and MemPro). Participants who report memory complaints but have normal cognitive performances are categorised as having SCI.

Physiological stress measures

We use HRV, skin conductance and biomarkers of stress to measure physiological stress (table 2) during the neuropsychological testing at visit 2 under either standard or reduced-ST conditions, and during the follow-up visit. These three measures of physiological stress will be tested as potential mediators of the ST effect on cognitive performances and as complementary indicators of any potential progression of the disease.

Analysis of HRV

HRV data will first be examined according to Task Force recommendations.⁵³ Premature atrial and ventricular beats and the subsequent intervals will be automatically

Table 2 Characteristics of devices used to measure physiological stress

Measure	Device	Characteristics
Heart rate variability	Thin elasticated heart rate transmitter belt placed around the chest	Can detect heart rates of 25–240 beats per minute and respiratory rates of 3–70 breaths per minute
Skin conductance	Wristwatch placed around the wrist at the same time as the thin heart rate transmitter belt	Measures skin conductance in microsiemens, 64 Hz frequency and movements with a triaxial accelerometer
Stress biomarkers	Salivette. A synthetic cotton swab is removed from the Salivette and placed in the mouth of the participant to chew for about 1 min	The Salivette is stored at –80°C and then sent to a laboratory for analysis

discarded and visually checked. We will simultaneously explore HR data in time and frequency domains. In the time domain, we will analyse R-R intervals, the SD of R-R intervals, the square root of the mean squared difference of successive R-R intervals (rMSSD) and the number of adjacent N-N differing by more than 50 milliseconds, divided by the total number of N-N intervals (pNN50). The rMSSD and pNN50 are associated with high-frequency power (HF) and parasympathetic activity. In the spectral domain, we will analyse low-frequency power (LF; 0.04–0.15 Hz), an index of both sympathetic and parasympathetic activity, and HF (0.15–0.4 Hz), representing the most efferent vagal (parasympathetic) activity to the sinus node. The LF/HF ratio (ie, sympathovagal balance) will also be calculated.

Analysis of stress biomarkers

Biomarkers of stress include cortisol, dehydroepiandrosterone and its sulphated stable form from the HPA axis, and IgA. We perform assays of saliva samples taken at two time points (on arrival at the clinic and before leaving). For biomarkers of stress (cortisol, etc), sensitivity and intra-assay and interassay coefficients of variation are below 0.05 ng/mL, 8% and 10%, for all biomarkers.⁵⁴

Neurodegeneration and amyloidopathy biomarkers

For the patients diagnosed with aMCI after the neuropsychological examination (30 in the standard condition and 30 in the reduced-ST condition), neuroimaging biomarkers are used to identify those with a high likelihood of AD aetiology: those showing positive AD biomarkers of both neuronal injury (MRI: hippocampal atrophy) and β -amyloid deposition (florbetaben PET), as recommended by Dubois *et al.*⁵⁵ Early florbetaben PET acquisitions are conducted to evaluate brain perfusion.⁵⁶ The hospitals involved in the present study routinely use the CSF biomarkers β -amyloid and tau, owing to their high diagnostic accuracy in detecting early or even prodromal AD.⁴ A lumbar puncture is, therefore, offered as a routine procedure to all patients categorised as having aMCI (ie, at risk of AD conversion) on the basis of their neuropsychological performances at visit 2. It is notified in the consent form that some patients will be asked for their consent to use their CSF data within the AGING protocol (see in online supplementary file, appendix I).

Analysis of MRI data

Half the patients will undergo an MRI session at the Cyceron centre (Caen, France) with a Philips (Eindhoven, The Netherlands) Achieva 3.0 T scanner. A high-resolution T1-weighted anatomical image is acquired using a three-dimensional (3D) fast field echo sequence (sagittal; 20 ms repetition time; 4.6 ms echo time; 10° flip angle; 180 slices; 1 mm slice thickness; 256×256 mm² field of view; 256×256 matrix). The other half will undergo an MRI session at the imaging centre in Marseille with a Siemens (Erlangen, Germany) MAGNETOM Skyra syngo MR D13 3T scanner. The high-resolution T1-weighted images are obtained with the 3D magnetisation prepared rapid gradient echo sequence (sagittal; 2300 ms repetition time; 2.98 ms echo time; 9° flip angle; 900 ms inversion time; 176 slices; 1 mm slice thickness; 256×256 mm² field of view; 256×256 matrix). In both centres, participants are given earplugs and their head is stabilised with foam pads to minimise head motion.

Visual analyses will be independently performed by two experts who will be blinded to the clinical data and the experimental conditions. In the case of discrepancies between the two experts, an analysis will be performed by a third expert and the final result will be reached by consensus. Particular attention will be paid to the amygdala-hippocampal complex as a marker of neurodegeneration. A whole-brain voxel-based analysis will be also conducted on SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) after cortical segmentation, spatial normalisation and smoothing, to study correlations between memory performances in the standard versus reduced-ST condition and grey-matter density.

Analysis of PET data: amyloid load (florbetaben 18F)

Amyloid load is measured using florbetaben (18F) (NEURACEQ; Piramal Imaging, Cambridge, UK), a radiotracer with high sensitivity for β -amyloid deposition and a physical half-life (110 min) that makes it suitable for our laboratory setup. Participants are examined using whole-body PET/CT scanners: Dual-Gemini (Philips Medical Systems) in Caen and Discovery 710 (General Electric) in Marseille. A low-dose CT scan is performed first (600 mm scanning range, 5 mm increment, 3.2 mm cutting thickness; 75 s per rotation, 512×512 matrix, 120 kV, 80 mAs), followed by a brain scan lasting 20 min that



starts 90 min after injection of a dose of 300 MBq of florbetaben (18F) (minimum dose 240 MBq, maximum dose 360 MBq, recommended dose 300 MBq). An additional 5 min acquisition takes place 1 min after injection to assess brain perfusion.

Visual analyses will first be independently performed by two experts blinded to the clinical data and experimental conditions. In the case of discrepancies between the two experts, an analysis will be performed by a third expert and the final result will be reached by consensus. In order to validate the results of the visual analyses, the molecular imaging experts will assess the standard uptake value ratio (SUVr),⁵⁷ a semiquantitative index. An SUV will be obtained for each region of interest (ROI). As the cerebellum is reported to be free of fibrillar amyloid plaques in the AD brain, we will use the region-to-cerebellum SUVrs for the between-participants comparison, considering both the whole brain and ROIs. Each regional SUVr value will be expressed as the mean over the ROI. To evaluate florbetaben (18F) uptake, we will use 13 ROIs, with values averaged for each one (precuneus, anterior cingulate, posterior cingulate, frontal, temporal, parietal, occipital, hippocampus, centrum semiovale, anterior putamen, posterior putamen, caudate nucleus and pons, as defined in the MNI-AAL atlas). We will use neocortical SUVr florbetaben (18F) values to distinguish amyloid-positive patients from amyloid-negative patients, using a threshold florbetaben (18F) SUVr value of between 1.4 and 1.5, in agreement with previous studies using florbetaben (18F).^{58 59} We will reconstruct all PET sinograms with a 3D iterative algorithm, with corrections for randomness, dispersion, photonic attenuation and decomposition, imaging with an isotropic voxel of $2 \times 2 \times 2$ mm³ and a spatial resolution of approximately 2–3 mm wide at mid-height of the central field of view. A whole-brain voxel-based analysis will be also conducted on SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) after spatial normalisation and smoothing, to study correlations between memory performances in the standard or reduced-ST condition and brain perfusion and A β burden.

Analysis of CSF data

CSF data collected in routine practice will be integrated into AGING data.

The CSF-based diagnosis of aMCI due to AD relies on a combination of lowered β -amyloid peptide (1–42 and 1–40) and increased tau and phospho-tau protein curves.

Statistical analyses

Analyses will be conducted in a blinded way, with codes assigned to conditions (A vs B) and diagnostic categories (numbers). The characteristics of all the demographic, clinical and biological data that are collected, both at baseline and at each visit, will be reported using descriptive statistics. The continuous data will be summarised using mean, SD, median and range values, and the normality assumption will be systematically checked. The

categorical data will be presented in frequency tables (n, %). Missing data will be handled according to the missing at random hypothesis (eg, multiple imputation, longitudinal mixed-effects models), as recommended for missing data in clinical trials involving patients with potential neurodegenerative disease.⁶⁰

To achieve the primary objective (testing whether fewer patients meet the aMCI criteria in a reduced-ST condition than in the standard condition), analyses will first be conducted on the whole sample, using multiple linear regression on the FCSRT scores and logistic regression analysis on the diagnostic categories, with both analyses controlling for demographic variables. These analyses will then be rerun on the subsample of 60 patients with a potentially refined diagnosis based on the combination of neurodegeneration and amyloidopathy biomarker data.

To achieve the secondary objectives, we will run a mediation analysis to estimate whether the standard (threatening) condition induces acute physiological stress during the neuropsychological assessment (compared with the reduced-ST condition) that impairs cognitive performances. Mixed models will be performed to compare patients' cognitive performances on the neuropsychological assessment between visits 2 and 4, in order to identify patients whose scores remain stable, deteriorate or improve. Finally, moderation and conditional process analyses will be performed on cognitive performances to identify whether some individual characteristics (vulnerability factors: stereotypical perceptions of ageing, memory complaints, anxiety about ageing, subjective age) can moderate patients' susceptibility to age-based ST effects.

Data management and monitoring

Study staff are responsible for data entry and range checks for data values. All data are stored on a secure server provided by one of the universities. Given the minimal risk nature of the study, the data are internally monitored (Marseille Public Hospitals, which is independent of the funder). Reports on study progress and milestones are submitted to the funder each year.

Patient and public involvement

Patients and members of the public were not involved in the development of this study protocol. However, alleviating the anxiety that patients can experience due to negative ageing stereotypes during neuropsychology testing and thereby helping to improve the accuracy of MCI diagnosis was a major motivation for the AGING consortium to develop and conduct this study. The findings will, therefore, be disseminated to participants and to the community at large through newsletters and conferences.

Ethics and dissemination

Written informed consent is required from each patient prior to inclusion. Those people who have direct access to the data take all necessary precautions to maintain



confidentiality. All data collected during the study are rendered anonymous. Only the inclusion number is registered.

The results will be disseminated via peer-reviewed publications, conferences, and clinical networks targeting researchers, policy-makers, clinicians and caregivers.

CONCLUSION

AD is a progressive disease that results in dependence and a need for institutionalisation, and is so far untreatable. Ethical questions are raised by the overdiagnosis of aMCI, as its consequences can be extremely damaging for the patient and for the family and society.⁶¹ Without denying that ageing is associated with cognitive decline and neurodegenerative diseases for many people, we suggest that special attention should be paid to the influence of psychosocial factors that have been largely overlooked, regarding neuropsychological testing in memory clinics. The AGING project has potentially important theoretical and practical implications for improving neuropsychological testing, to avoid many older people from being wrongly classified as having aMCI.

Trial status

The recruitment phase began in July 2018 for Marseille Public Hospitals, September 2018 for Poitiers University Hospital, October 2018 for Caen University Hospital and November 2018 for Rouen University Hospital. Twenty-eight patients had been recruited at the time of the study. The estimated end date for this study is September 2021.

Author affiliations

- ¹Aix Marseille Univ, CNRS, LPC, Marseille, France
- ²Normandie Université, UNICAEN, PSL Universités Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, France
- ³Université Clermont Auvergne, CNRS, LAPSCO, Clermont-Ferrand, France
- ⁴Physiological and Psychosocial Stress, University Hospital of Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Preventive and Occupational Medicine, WittyFit, Clermont-Ferrand, France
- ⁵Aix Marseille Univ, CNRS, LNSC, Marseille, France
- ⁶Immunology Laboratory, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Conception Hospital, Marseille, France
- ⁷Timone Neuroscience Institute, Aix-Marseille Univ, Marseille, France
- ⁸Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, CNRS, Université de Poitiers, Université de Tours, Poitiers, France
- ⁹Aix Marseille Univ, CRMBM UMR CNRS 7339, APHM Timone Neuroradiologie, Marseille, France
- ¹⁰Aix Marseille Univ, CNRS, Ecole Centrale Marseille, UMR 7249, Institut Fresnel, & Department of Nuclear Medicine, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Timone University Hospital, Marseille, France
- ¹¹Department and Laboratory of Psychology, MSHE, Université Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France
- ¹²Centre d'Investigation Clinique CIC 1402, INSERM, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Poitiers, France
- ¹³Department of Neurology, Rouen University Hospital and University of Rouen, Rouen, France
- ¹⁴Département de Neurological Behavior, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Sainte-Marguerite University Hospital, Marseille, France

Collaborators Members of AGING Consortium: Hospitals: José Broucraut, Boris Dufournet, Carine Giallo, Nadine Girard, Eric Guedj, Bernard François Michel,

Nathalie Sambuchi (Marseille Public Hospitals, France: central site); Pierre Branger, Julien Coge, Sabine Fradin, Frédérique Grandhomme, Catherine Lalevée, Nadège Loisel, Olivier Martinaud, Alice Pélerin, Mélissa Pierre, Vincent de La Sayette (Caen University Hospital, France); Alain Manrique (Cyceron Biomedical Imaging Centre, Caen, France); Vanessa Baudifier, Foucaud du Boisgheueuc, Adrien Julian, Jean-Claude Lecron, Isabelle Merlet, Claudie Ornon, Marc Paccalin (Poitiers University Hospital, France); Sandrine Bioux, Evangeline Blioux, Didier Hannequin, Véronique Hannier, Maud Loubeyre, Dorothee Pouliquen, Muriel Quillard-Muraine, David Wallon, Aline Zaréa (Rouen University Hospital, France). Laboratories: Kim Gauthier, Isabelle Régner (Cognitive Psychology Laboratory, Aix Marseille Univ, Marseille, France); Béatrice Alescio-Lautier, Véronique Paban, Arnaud Weill (Sensory and Cognitive Neuroscience Laboratory, Aix Marseille Univ - CNRS, Marseille, France); David Clarys, Michel Isingrini, Sandrine Kalenzaga, François Rigalleau (Centre for Research on Cognition and Learning, CNRS - Poitiers University - Tours University, Poitiers, France); Ahmed Abbas, Julien Chavant, Béatrice Desgranges, Francis Eustache, Florence Fraisse, Mickael Lainsney, Alexandrine Morand, Shailendra Segobin (Neuropsychology and Human Memory Imaging research unit, Caen University Hospital - Caen Normandy University - PSL Research University - EPHE - INSERM, Caen, France); Pierre Chausse, Frédéric Dutheil, Julien Guegan, Pascal Huguet, Guillaume Vallet (Social and Cognitive Psychology Laboratory, University of Clermont Auvergne - CNRS, Clermont-Ferrand, France); Sophie Blanchet, Pascale Piolino (Memory and Cognition, Institute of Psychology and Centre for Psychiatry and Neurosciences, INSERM - University of Paris Descartes, Paris, France); Marie Mazerolle (Psychology Department and Laboratory, University of Bourgundy Franche-Comté, France).

Funding This study was supported by a grant from the French National Research Agency (ANR) (grant no. ANR-16-CE36-0005-01).

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval This protocol was originally approved in July 2017 and the present study details the protocol contained in the latest version approved in April 2019. All changes to the study were decided by the consortium and reviewed by the French National Agency for Medicines and Health Products Safety and the Sud-Est I French Ethics Committee.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID ID

Isabelle Régner <http://orcid.org/0000-0002-2256-139X>

REFERENCES

- 1 Selkoe DJ. Preventing Alzheimer's disease. *Science* 2012;337:1488-92.
- 2 Blum D, Buée L, INSERM. Alzheimer (maladie d'): une maladie neurodégénérative complexe mais de mieux en mieux comprise, 2019. Available: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
- 3 Tian T, Zhang B, Jia Y, et al. Promise and challenge: the lens model as a biomarker for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Dis Markers* 2014;2014:1-5.
- 4 Ewers M, Walsh C, Trojanowski JQ, et al. Prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiol Aging* 2012;33:1203-14.
- 5 Han JW, Kim TH, Lee SB, et al. Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimers Dement* 2012;8:553-9.
- 6 Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:397-405.
- 7 Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology* 2004;63:1882-91.
- 8 Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, et al. Factors predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognitive functioning: a population-based study. *PLoS One* 2013;8:e59649.

- 9 Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991;41:1006.
- 10 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9(Suppl 1):65–9.
- 11 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999;56:303–8.
- 12 Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183–94.
- 13 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, Towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256:240–6.
- 14 Hess TM, Hinson JT. Age-related variation in the influences of aging stereotypes on memory in adulthood. *Psychol Aging* 2006;21:621–5.
- 15 Hess TM, Hinson JT, Hodges EA. Moderators of and mechanisms underlying stereotype threat effects on older adults' memory performance. *Exp Aging Res* 2009;35:153–77.
- 16 Kit KA, Tuokko HA, Mateer CA. A review of the stereotype threat literature and its application in a neurological population. *Neuropsychol Rev* 2008;18:132–48.
- 17 Steele CM. A threat in the air. How stereotypes shape intellectual identity and performance. *Am Psychol* 1997;52:613–29.
- 18 Steele CM, Aronson J. Stereotype threat and the intellectual test performance of African Americans. *J Pers Soc Psychol* 1995;69:797–811.
- 19 Barber SJ. An examination of age-based stereotype threat about cognitive decline: implications for stereotype threat research and theory development. *Perspect Psychol Sci* 2017;12:62–90.
- 20 Chasteen AL, Kang SK, Remedios JD. Aging and stereotype threat: development, process and interventions. In: Inzlicht M, Schmader T, eds. *Stereotype threat theory, process, and application*. Oxford University Press, 2011: 202–16.
- 21 Lamont RA, Swift HJ, Abrams D. A review and meta-analysis of age-based stereotype threat: negative stereotypes, not facts, do the damage. *Psychol Aging* 2015;30:180–93.
- 22 Hess TM, Auman C, Colcombe SJ, et al. The impact of stereotype threat on age differences in memory performance. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2003;58:P3–11.
- 23 Hess TM, Emery L, Queen TL. Task demands moderate stereotype threat effects on memory performance. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2009;64B:482–6.
- 24 Hess TM, Hinson JT, Statham JA. Explicit and implicit stereotype activation effects on memory: do age and awareness moderate the impact of priming? *Psychol Aging* 2004;19:495–505.
- 25 Levy B. Improving memory in old age through implicit self-stereotyping. *J Pers Soc Psychol* 1996;71:1092–107.
- 26 Levy BR, Zonderman AB, Slade MD, et al. Memory shaped by age stereotypes over time. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2012;67:432–6.
- 27 Stein R, Blanchard-Fields F, Hertzog C. The effects of age-stereotype priming on the memory performance of older adults. *Exp Aging Res* 2002;28:169–81.
- 28 Mazerolle M, Régner I, Morisset P, et al. Stereotype threat strengthens automatic recall and undermines controlled processes in older adults. *Psychol Sci* 2012;23:723–7.
- 29 Mazerolle M, Régner I, Rigalleau F, et al. Stereotype threat alters the subjective experience of memory. *Exp Psychol* 2015;62:395–402.
- 30 Chasteen AL, Bhattacharyya S, Horhota M, et al. How feelings of stereotype threat influence older adults' memory performance. *Exp Aging Res* 2005;31:235–60.
- 31 Desrichard O, Köpzet C. A threat in the elder: the impact of task-instructions, self-efficacy and performance expectations on memory performance in the elderly. *Eur J Soc Psychol* 2005;35:537–52.
- 32 Kang SK, Chasteen AL. The moderating role of age-group identification and perceived threat on stereotype threat among older adults. *Int J Aging Hum Dev* 2009;69:201–20.
- 33 Barber SJ, Mather M, Gatz M. How stereotype threat affects healthy older adults' performance on clinical assessments of cognitive decline: the key role of regulatory fit. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2015;70:891–900.
- 34 Fresson M, Dardenne B, Geurten M, et al. [Formula: see text] The effect of stereotype threat on older people's clinical cognitive outcomes: investigating the moderating role of dementia worry. *Clin Neuropsychol* 2017;31:1306–28.
- 35 Haslam C, Morton TA, Haslam SA, et al. 'When the age is in, the wit is out': age-related self-categorization and deficit expectations reduce performance on clinical tests used in dementia assessment. *Psychol Aging* 2012;27:778–84.
- 36 Mazerolle M, Régner I, Barber SJ, et al. Negative aging stereotypes impair performance on brief cognitive tests used to screen for predementia. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2016;4:gbw083.
- 37 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. *J Psychiatry Res* 1975;12:189–98.
- 38 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–9.
- 39 Johns M, Schmader T, Martens A. Knowing is half the battle: teaching stereotype threat as a means of improving women's math performance. *Psychol Sci* 2005;16:175–9.
- 40 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- 41 Thomas Antérion C, Ribas C, Honoré-Masson S. Le questionnaire de plainte cognitive (QPC): un outil de recherche de plainte suspecte d'évoquer une maladie d'Alzheimer. In: *L'Année Gériatologique*. France, 2003: 17. 56–65.
- 42 Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982;17:37–49.
- 43 Dubois B, Touchon J, Portet F, et al. 'Les 5 mots', épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Presse Méd* 2002;31:1696–9.
- 44 Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179–86.
- 45 Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*. 5th edn. Boston: Pearson/Allyn & Bacon, 2007.
- 46 Soper D. (2006–2013). Statistics calculators version 3.0. Available: tiny.cc/sopercalc
- 47 Hurt CS, Burns A, Brown RG, et al. Perceptions of subjective memory complaint in older adults: the illness perception Questionnaire-Memory (IPQ-M). *Int Psychogeriatr* 2010;22:750–60.
- 48 Rust TB, Kwong See ST. Beliefs about aging and Alzheimer's disease in three domains. *Can J Aging* 2010;29:567–75.
- 49 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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* 2011;7:270–9.
- 50 Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2012;8:131–68.
- 51 Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 2007;69:1859–67.
- 52 Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J. L'épreuve de rappel libre/ rappel indicé 16 items (RL/RI-16). In: Van der Linden M, Adam S, Agniel A, eds. *L'évaluation des troubles de la mémoire. Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)*. Marseille: Solal, 2004: 25–47.
- 53 Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European Society of cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. *Circulation* 1996;93:1043–65.
- 54 Lac G, Duthéil F, Brousse G, et al. Saliva DHEAS changes in patients suffering from psychopathological disorders arising from bullying at work. *Brain Cogn* 2012;80:277–81.
- 55 Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement* 2016;12:292–323.
- 56 Daerr S, Brendel M, Zach C, et al. Evaluation of early-phase [¹⁸F]-florbetaben PET acquisition in clinical routine cases. *Neuroimage Clin* 2017;14:77–86.
- 57 Wong JT, Gallo DA. Activating aging stereotypes increases source recollection confusions in older adults: effect at encoding but not retrieval. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2019;74:633–41.
- 58 Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement* 2015;11:964–74.
- 59 Seibyl J, Catafau AM, Barthel H, et al. Impact of training method on the robustness of the visual assessment of 18F-Florbetaben PET scans: results from a phase-3 study. *J Nucl Med* 2016;57:900–6.
- 60 Coley N, Gardette V, Cantet C, et al. How should we deal with missing data in clinical trials involving Alzheimer's disease patients? *Curr Alzheimer Res* 2011;8:421–33.
- 61 Merckelbach H, Jelicic M, Jonker C. Planting a misdiagnosis of Alzheimer's disease in a person's mind. *Acta Neuropsychiatr* 2012;24:60–2.
- 62 Herrera C, Chambon C, Michel BF, et al. Positive effects of computer-based cognitive training in adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2012;50:1871–81.
- 63 Reitan RM. Validity of the TRAIL making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958;8:271–6.



- 64 Seo EH, Lee DY, Choo IH, *et al.* Normative study of the Stroop color and word test in an educationally diverse elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:1020–7.
- 65 Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, *et al.* Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003;53:25–38.
- 66 Cardebat D, Doyon B, Puel M, *et al.* Évocation lexicale et sémantique chez des sujets normaux: performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge, et du niveau d'étude[Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg* 1990;90:207–17.
- 67 Osterieth PA. Le test de copie d'une figure complex: contribution l'étude de la perception et de la mémoire [The test of copying a complex figure: A contribution to the study of perception and memory]. *Archives de Psychologie* 1944;30:206–356.
- 68 Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique [Psychological examination of traumatic encephalopathy]. *Arch Psychol* 1941;1941:286–340.
- 69 Taylor LB. Localisation of cerebral lesions by psychological testing. *Neurosurgery* 1969;16(CN_suppl_1):269–87.
- 70 Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston naming test*. Lea & Febiger, 1983.
- 71 Gonneaud J, Rauchs G, Groussard M, *et al.* How do we process event-based and time-based intentions in the brain? an fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 2014;35:3066–82.

Etude 4 : Impact of aging stereotypes on the assessment of memory deficits and the identification of the prodromal state of Alzheimer's disease (AGING)

Alexandrine Morand, Isabelle Régner, Pascal Huguet, Kim Gauthier, Alice Pèlerin, Shailendra Segobin, Ahmed Abbas, Alain Manrique, Eric Guedj, Nadine Girard, Marc Paccalin, Aline Zaréa, Marie Mazerolle, Bernard François Michel, Olivier Martinaud, Vincent de La Sayette, Francis Eustache, Béatrice Desgranges, AGING Consortium

Article préliminaire (2021)

Position du problème

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de diagnostics de troubles cognitifs légers (MCIa) augmente dans le monde entier. Cependant, de nombreux patients diagnostiqués MCI ne développent pas les symptômes de la maladie d'Alzheimer (MA), certains restant stables et d'autres revenant à la normale. L'un des facteurs explicatifs est que les stéréotypes négatifs liés au vieillissement (par exemple, la croyance que le vieillissement entraîne inévitablement un déclin cognitif) déclenchent le phénomène de menace du stéréotype (i.e., la peur de confirmer le stéréotype lié à son groupe d'appartenance) qui contribue à la détérioration des performances cognitives des personnes âgées en bonne santé, les amenant à réaliser des performances inférieures à leurs véritables capacités. Pour la première fois, l'objectif de cette présente étude est de tester si les stéréotypes négatifs altèrent les performances cognitives des personnes âgées en situation clinique, entraînant une détection plus accrue de faux-positif MCI, stade prodromal de la MA.

Méthodologie

L'étude a inclus 95 participants ayant une plainte cognitive, qui ont été randomisés soit dans une condition standard d'administration de tests supposée ici activer implicitement les stéréotypes négatifs liés au vieillissement ($n=50$, 72.08 ± 8.67), soit dans une condition où la menace est réduite par le visionnage d'une vidéo informative pour atténuer l'anxiété due à ces stéréotypes ($n=45$, 70.44 ± 9.17). Pour 12 patients diagnostiqués MCI dans chaque groupe ($N=24$), des biomarqueurs neurodégénératifs (volume hippocampique et présence de plaques amyloïdes) ont été utilisés pour distinguer les vrais MCI des faux-positifs. Un suivi 9 mois après a été effectué sur tous les patients afin d'identifier ceux dont les performances cognitives sont restées stables, altérées ou améliorées.

Principaux résultats

Les résultats ont montré que les patients de la condition standard présentaient des performances significativement plus faibles sur les tests impliquant une composante mnésique ou des processus contrôlés. Le diagnostic après 9 mois a montré que la plupart des patients sont restés stables ou ont convergé vers une MA. Plusieurs indications suggèrent que la menace du stéréotype a un effet délétère sur les tests comprenant une composante mémoire ou nécessitant des processus contrôlés, montrant l'intérêt d'informer les patients sur ce phénomène psychosocial au début de l'évaluation.

**Impact of aging stereotypes on the assessment of memory deficits and the
identification of the prodromal state of Alzheimer's disease**

(AGING)

Alexandrine Morand¹, Isabelle Régner², Pascal Huguet³, Kim Gauthier², Alice Pèlerin¹, Shailendra Segobin¹, Ahmed Abbas¹, Alain Manrique⁴, Eric Guedj⁵, Nadine Girard⁶, Marc Paccalin⁷, Aline Zaréa⁸, Marie Mazerolle⁹, Bernard François Michel¹⁰, Olivier Martinaud¹, Vincent de La Sayette¹, Francis Eustache¹, Béatrice Desgranges¹, AGING Consortium

¹*Normandie Université, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, GIP Cyceron, 14000 Caen, France*

²*Aix Marseille Univ, CNRS, LPC, Marseille, France*

³*Université Clermont Auvergne et CNRS, LAPSCO, F-63000 Clermont-Ferrand, France*

⁴*Department of Nuclear Medicine, Service Commun Investigations chez l'Homme, GIP Cyceron, Caen University Hospital, Caen, France*

⁵*Aix Marseille Univ, CNRS, Ecole Centrale Marseille, UMR 7249, Institut Fresnel, & Department of Nuclear Medicine, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Timone University Hospital, Marseille, France*

⁶*Aix Marseille Univ, CRMBM UMR CNRS 7339, APHM Timone Neuroradiologie, Marseille, France*

⁷*Centre d'Investigation Clinique CIC 1402, INSERM, Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, France*

⁸*Department of Neurology, Rouen University Hospital and University of Rouen, Rouen, France*

⁹*Département et Laboratoire de Psychologie, MSHE, Université Bourgogne Franche-Comté, Besançon, France*

¹⁰*Département of Neurological Behavior, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Sainte-Marguerite University Hospital, Marseille, France*

Abstract

With life expectancy, the number of diagnosis of amnesic mild cognitive impairment (aMCI) increases worldwide. However, many aMCI patients do not convert to Alzheimer's Disease (AD), some remaining stable and others reversing back to normal. One of the explanatory factors is that negative aging stereotypes (*e.g.*, belief that aging causes cognitive decline) trigger the stereotype threat that contribute deteriorating cognitive performances of healthy older adults, leading them to perform below their true abilities. For the first time, the present study tested whether negative stereotypes impair older adult's cognitive performances in the clinical setting, resulting in false-positive detection of aMCI, the prodromal state of AD. The study included 95 participants with memory complaint, which were randomised to either a standard condition of tests administration assumed here to implicitly activate negative aging stereotypes, or a reduced-threat instruction condition designed to alleviate the anxiety due to these stereotypes. For 12 patients diagnosed aMCI in each group (N=24), biomarkers of neurodegeneration were used to distinguish between true aMCI and false-positives. A 9-month-follow-up was performed on all patients to identify those whose cognitive performances remain stable, impaired, or improved. Results showed that patients in the standard condition exhibited significantly lower performance on tests involving a memory component or controlled processes. The diagnosis after 9 months showed that most patients remained stable or converged to AD. Several indications suggest that stereotype threat has a deleterious effect on tests including a memory component or requiring controlled processes, showing the interest to inform patients on this psychosocial phenomenon at the beginning of the assessment.

Key words: Alzheimer disease, mild cognitive impairment, aging stereotypes, stereotype threat, memory, diagnosis

Introduction

From the age of 50 onwards, doubts and worries appear as soon as the slightest oversight is made (e.g., "where did I park my car?", "where are my keys", *etc.*). These concerns are associated with the fear of developing Alzheimer's disease (AD). AD results from a progressive degeneration of neurons linked to the formation of amyloid plaques and an increase in the Tau protein, beginning in the hippocampus and spreading to the rest of the brain. AD primarily affects memory abilities and will gradually affect other cognitive functions and behaviour. The number of cases of AD is constantly increasing, linked to the increase in life expectancy in western societies. In France, 900 000 people are thought to suffer from the disease, with 225 000 new cases each year (Dartigues et al., 1992). According to the World Health Organisation, 50 million people worldwide suffer from AD. The ageing of the general population in Western countries leads to the estimation that this figure will increase to 150 million by 2050. It is thus crucial to identify and support, as early as possible, people suffering from mild cognitive disorders that may be predictive of an onset of AD.

These mild cognitive disorders have led to the creation of a Mild Cognitive Impairment (MCI) concept (Petersen, 2004). The MCI stage is characterised by a subjective complaint and an objective memory disorder, and is supposed to precede clinically probable AD (Petersen, 2005). The MCI construct is divided into two main subtypes: amnesic MCI when the patient has a memory deficit as assessed by neuropsychological memory tests, or multi-domain MCI when the patient has both a memory deficit and at least one deficit on one of the other cognitive domains. When the patient's complaint has not been objectified by the tests, the term of Subjective Cognitive Impairment (SCI) is used and may be considered as pre-MCI stage. Many people complain about their memory in their daily life and consult for a memory evaluation in specialised clinical structure. After a neurological and neuropsychological assessment, many

patients have their complaint objectified as a memory disorder and are diagnosed as MCI. With the increase in life expectancy, these diagnoses are more and more numerous. However, we observe that some individuals diagnosed with MCI do not convert to AD (Edmonds et al., 2015), some patients remaining stable and others even reversing back to normal (Ewers et al., 2012; Han et al., 2012; Morris et al., 2001), with rates of reversion to normal varying from 4,5% to 53% (Aerts et al., 2017; Olazarán et al., 2011; Shimada et al., 2019).

Diagnosis for MCI relies on neuropsychological testing of memory and other cognitive functions to discriminate normal and abnormal aging cognitive decline. Despite the standardisation of tests and the most kindness administration possible, many non-cognitive factors may influence the neuropsychological assessment. One influence is the negative aging stereotypes and the related fear that pathological memory decline is inevitable in older age. These negative aging stereotypes may exacerbate spontaneous demand by older adults for neuropsychological testing, but also impair their performance on these tests (Hess, Hinson et al., 2009; Hess & Hinson, 2006; Mazerolle et al., 2012). One of the explanatory factors is the stereotype threat effect, which would lead patients to underperform on neuropsychological tests in clinical setting. The fear of confirming negative stereotypes creates an extra pressure and consumes attentional resources, which will no longer be fully allocated to the cognitive task and leads individuals to perform below their abilities (Gauthier et al., 2020 for review).

Many studies in laboratory setting with older adults participants demonstrate that negative aging stereotypes impact performance of healthy older adults, compared to younger, in memory tasks (Chasteen et al., 2012; Lamont et al., 2015 for reviews). Stereotype threat has shown to impair older adults' memory performance when ability differences between younger and older adults are highlighted (Hess et al., 2003; Hess, Emery, et al., 2009; Hess, Hinson, et al., 2009) or when the aging stereotype is implicitly activated using priming techniques. For example, the simple fact of informing older adults about the presence of younger participants

conducts to decrease their controlled access to memory and intensify their automatic responses (Levy, 1996; Levy et al., 2012). Likewise, basic instruction typically used in neuropsychological testing can produce stereotype threat effect. Simply emphasising the memory component of the test can produce performance differences between older and younger participants (Chasteen et al., 2005; Desrichard & Köpetz, 2005). However, stereotype threat effect can be alleviated and sometimes removed when the memory component of the test is de-emphasised (Desrichard & Köpetz, 2005; Kang & Chasteen, 2009), or when the test is presented as age-fair (Mazerolle et al., 2015), or when positive aging stereotypes are exposed to the older adults (Fresson et al., 2017).

Only a few studies have examined the age-based stereotype threat effects on the performance of older people on neuropsychological tests used in clinical settings, but only in laboratory situations (for more details see review Morand et al., 2020). Haslam et al. (2012) highlighted that stereotype threat effect activation depends on the instructions and the test that follows. The experimenter told half of the participants that the age of the study subjects ranged from 40 to 70 and that they were among the oldest (the "old" group condition), while the other half were told that the age of the participants ranged from 60 to 90 and that they were among the youngest (the "young" group condition). Depending on whether participants read a mock article about either general cognitive decline or memory difficulties in aging, the effect of aging stereotypes did not have the same impact on their performance. First result, participants who were led to categorise themselves as older performed less well on the tests than those who were led to categorise themselves as younger. Second result, participants who self-categorised as "old" and who had read the article on specific memory deficits performed worse on the memory test compared to participants who had read the article on general cognitive decline. Conversely, participants who read the article on global cognitive decline performed worse on the general cognitive test. Thus, the effect of the threat may be moderated by the type of negative stereotype

activated. Other studies have looked at how to intervene implicitly to reduce the stereotype threat effect. Barber et al. (2015) showed that stereotype threat effect can be alleviated by manipulating the motivation of participants by a reward. Older adults under stereotype threat showed better recall performance when told that they would lose money for each word forgotten, while their performance deteriorated when told that they would receive money for each word correctly recalled. Mazerolle et al. (2017) proposed a study to assess the influence of stereotype threat and to reduce its effects. Older participants were assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and randomly assigned to one of two experimental conditions. In the high threat condition, the tests were presented as assessing memory and the elderly were told that young people were also participating in the study. The other half of the participants were assigned to the reduced threat condition, where the same instructions were given but it was added that no difference in performance between old and young was expected on the tests used in the study. The purpose of this instruction was to make the stereotype irrelevant on the upcoming test. Authors found that stereotype threat impaired older adult's performance on both the MMSE and the MoCA, resulting in 40% of older adults meeting the criteria for preclinical in stereotype-threat condition compared with 10% in reduced-stereotype threat condition. In the other study of Fresson et al. (2017), older participants were assigned to one of two conditions (threat versus non-threat), and read two fictional news articles about ageing. In the non-threat condition, both articles discussed ageing in a positive way. In the stereotype threat condition, both articles presented ageing in a negative way. Using a battery evaluating memory and executive functions, they showed that performances on executive cognitive tests were impaired under stereotype threat condition, leading to 28% of older adults meeting the clinical criteria compared with 8% in the reduced-stereotype threat condition. All these studies were conducted in the laboratory. The question of

the impact of stereotype threat in the real context of neuropsychological assessment as well as that of instructions for reducing it, now seem important to explore in the clinical context.

The present study is the first to test age-based stereotype threat effects among patients, within the clinical setting and during the neuropsychological testing for the diagnosis of MCI. Here, we assume that negative aging stereotypes implicitly permeate the ordinary situations of neuropsychological testing in memory clinic and thus impair older adults' performance, potentially resulting in overdiagnosis of MCI. More precisely, we expect that the standard condition of tests administration will implicitly activate negative aging stereotypes and lead to lower cognitive performance compared with when stereotype threat is reduced via specific instructions called "teaching" instructions. In addition, we expect that patients diagnosed with MCI in the standard condition will have fewer positive biomarkers of Alzheimer's disease, due to a number of false positive diagnoses, than MCI patients in the threat reduction condition.

Method

AGING study is a multicentre two-armed randomised controlled trial, still in progress. The detailed method of the present study was published in a protocol article (Gauthier et al., 2019).

Participants

Ninety-five patients without dementia, with memory complaint assessed by the Cognitive Complaints Questionnaire (CCQ score ≥ 3 , Thomas Antérion et al., 2003) were included by the neurologist during the first medical examination (visit 1). All participants were native French speakers, had normal or corrected-to-normal vision (two patients with colour blindness and one with macular degeneration), were over 50 years old, did not use psychotropic drugs, did not show depressive disorder assessed by the Geriatric Depressive Scale (GDS score ≤ 10 , Yesavage (1988)), presented a score ≥ 24 at the Mini-Mental Examination (MMSE,

Folstein et al. (1975)), presented a 5-word test score > 8 (Dubois et al., 2002), and presented a Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) score = 0 (Lawton & Brody, 1969).

Procedure

Visit 1: Selection of patients for the study.

In accordance with the usual clinical procedure, the neurologist received older people who came to the hospital for first consultation (usually recommended by their doctor in case of memory complaints). Rapid neuropsychological tests (already mentioned above) were administered by a neurologist who decided on this basis whether or not to continue with a more in-depth cognitive assessment, conducted by a neuropsychologist. Patients who were invited to continue were introduced to the study by the neurologist. They were given an information and consent form, as well as a questionnaire (measuring vulnerability factors to be completed at home). All of this should be brought back on the day of the neuropsychological examination at the hospital.

Visit 2 (and visit 4): neuropsychological assessment procedure.

Inclusion took place once the patient met the eligibility criteria and had given written consent. This was done during the second hospital visit, which took place a few weeks after visit 1. The same neuropsychological test battery was used for all patients, whatever the condition to which they were randomly assigned (standard vs reduced-threat condition).

In the standard condition, patients were in the same conditions as a routine neuropsychological consultation, situation conducive to the effect of stereotype threat.

In the threat reduction condition, specific instructions were used, consisting of informing patients about the existence of the stereotype threat phenomenon and reassuring them

about the effects on their own outcomes. A short video shot with actors was created so that the educational intervention could be standardised in all the centers involved in the study. It features an older person who comes to the hospital for a first memory consultation (Figure 1). The older person talks about his or her memory problems in his/her daily life and his/her fear that they are signs of AD. In order to make it easier for the patient to identify with the character, the protagonist playing the role of the patient is either a man or a woman, depending on the gender of the patient. The video also features a doctor and a neuropsychologist. The video was shown twice, the first at the beginning of the neuropsychological assessment and then a second time in the middle of the assessment.



Figure 1. Illustrations of the educational video to inform patients about the stereotype threat phenomenon. The video included either a woman or a man depending on the gender of the patient. (a) patient's arrival at the hospital, (b) visit with the neurologist, (c) visit with the neuropsychologist

Visit 3: Verification of the MCI diagnosis via biomarkers of neurodegeneration.

In some patients diagnosed with MCI (single or multidomain MCI) at visit 2 in both conditions (standard and reduced threat), brain imaging biomarkers (^{18}F florbetaben PET to observe β -amyloid deposits and hippocampal volume MRI) have been used to distinguish true from false positive MCI (see Figure 2).

Visit 4: Second full neuropsychological assessment for diagnosis MCI 9-months after the first one.

Finally, a follow-up at 9 months was performed in all participants with the same neuropsychological battery as in visit 2 in order to identify those patients whose cognitive performance remained stable, deteriorated, or improved. In the reduced-threat condition of the second neuropsychological assessment, which was proposed in all participants, the threat was reduced by using expressive writing intervention at two times in the evaluation. The technique consisted of asking patients to write down for 10 minutes everything they thought about the neuropsychological assessment they were going to do and the potentially associated diagnosis.

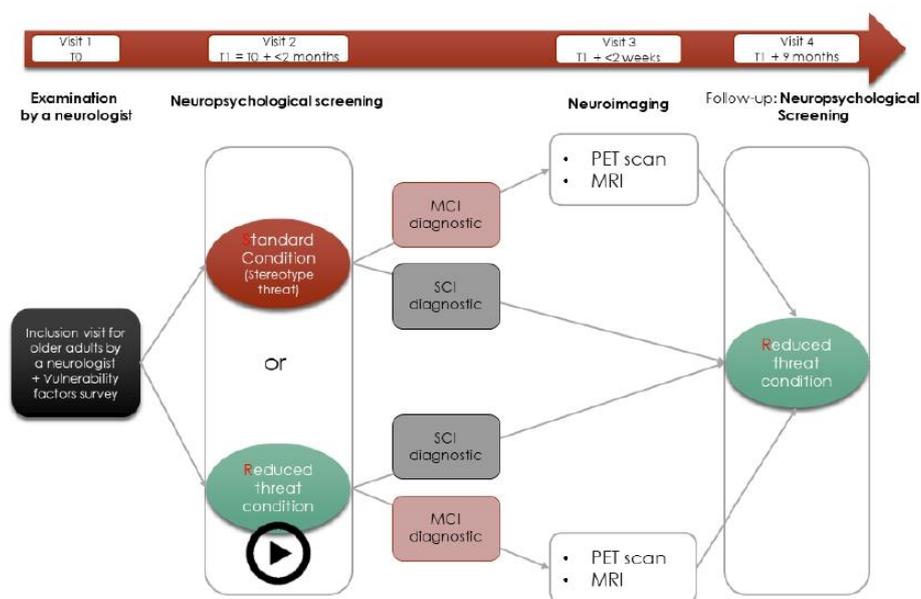


Figure 2. Flow chart of the main steps for patients. MCI: Mild Cognitive Impairment, MRI: Magnetic Resonance Imaging, PET: Positron Emission Tomography

Measures in the neuropsychological assessment

All the tests were commonly used in memory consultations: The episodic 16-item free and cued reminding test (FCSRT) (Van der Linden et al., 2004); the Trail Making Test (Reitan, 1971) ; the Stroop task (Seo et al., 2008); the semantic and lexical fluency (Cardebat et al., 1990); The Rey-Osterrieth Complex Figure (Osterrieth, 1944; Rey, 1941); The Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983), except three tests (FlexoTest, N-back test and MemPro test) on tablet. Attentional abilities were assessed by the FlexoTest (Herrera et al., 2012) in which two pictures appeared at the same time on the screen, one of which was pointed to by an arrow. The participants had to respond if the picture pointed to by the arrow was the target picture or not. They were instructed to ignore pictures that were not pointed to by the arrow even if it was the target picture. Percentage of correct responses, mean reaction time (seconds), and total response time (seconds) were recorded. Updating abilities were assessed by the n-back (N-2) paradigm (adapted from Perlstein et al., 2003) and consisted to monitor a series of one-digit numbers from 0 to 9, presented in random sequence. Patients had to push one of two possible responses, yes or no, to indicate whether the presented stimulus was the same as the one presented two trials previously. Accuracy and absence of response were recorded. Then, prospective memory was assessed by the MemPro task (Gonneaud et al., 2014). Patients were invited to perform a semantic categorization task (ongoing task). In addition, for some blocks, a time-based prospective memory task (TBPM) was added. Patients were asked to classify color pictures as same category or different category (natural or manmade) compared to the previous image. Simultaneously, patients performed a TBPM task that consisted to remember to press the screen in the left upper corner every 30s. To monitor the time, they could look at the countdown by pressing the screen in the upper right-hand corner. Several scores were recorded: the number of

correct classifications for the ongoing task alone, the number of correct classifications for the ongoing task with correct recall of TBPM intentions, the number of times where the participant pressed the top left of the screen during the sequence to recall TBPM intention (score/12), the total sum of points corresponding to the TBPM intentions execution (2 points per correctly recalled TBPM intention if the intention was recalled within +/- 4 seconds, score/24), the total number of times the participant displayed the clock across all sequences with prospective memory, as well as the total number of times the participant consulted the clock during the 12 seconds preceding the intention execution.

Diagnostic criteria

To be categorized MCI (amnesic single or multi-domain), participants had to meet the corresponding appropriate criteria of the revised NINCDS-ADRDA standards (Dubois et al., 2007). Our MCI categorization was based on the Free-Cued Selective Reminding Test (FCSRT) when at least one of the four free recall scores (three free recall and one free delayed recall) is pathological (Van der Linden et al., 2004). The z-scores obtained for the other cognitive function tests were used for the multidomain MCI diagnosis (using a performance 1.5 standard deviation below the mean for age and education matched peers on culturally appropriate normative data as pathological threshold). Participants reporting memory complaints but having normal cognitive performances were categorized as SCI.

Imaging acquisition and data processing

MRI acquisition

Some patients diagnosed MCI underwent an MRI and PET session. For the half of the patients, MRI was performed using Philips Achieva 3T MRI scanner at the Cyceron center (Caen, France). For the other half, MRI was performed in the imaging center of Marseille with

a Siemens magnetom Skyra syngoMR D13, 3T. In both centers, participants had earplugs and head were stabilized with foam pads to minimize head motions. A high-resolution T1-weighted anatomical image was acquired using a 3D fast field echo sequence for each patient (sagittal; repetition time, 20 ms; echo time, 4.6 ms; flip angle, 10°; 180 slices; slice thickness, 1 mm; field of view, 256 x 256 mm²; matrix, 256 x 256). The difference of MRI machine was considered as covariable in MRI processing for Voxel-based Morphometry analyses (VBM). Patients were compared to a control group of healthy older subjects from the IMAP cohort (Perrotin et al., 2011) whose images were also acquired on the Cycleron MRI machine.

PET acquisition

The amyloid load was measured using Florbetaben (¹⁸F) (NEURACEQ®, Piramal Imaging Limited), a radiotracer with high sensitivity for β -amyloid deposition, that was validated in many clinical studies, and suitable for our laboratory setup due to his physical half-life (110 minutes). Florbetaben (¹⁸F) has been purchased from Piramal Imaging Limited (United Kingdom). Each subject with MCI were examined using whole body PET / CT scanners, *i.e.*, a Dual-Gemini (Philips Medical Systems) and a RX Discovery VCT 64 (General Electric) in Marseille and Caen, respectively. A low dose CT scan was performed first (scanning range 600 mm, increment 5 mm, cutting thickness 3.2 mm, step 1.5, 75 seconds per rotation, matrix 512x512, 120 KV, 80 mAs), followed by a cerebral scan lasting 20 minutes, starting 90 minutes after the injection of a dose of 300 MBq of Florbetaben (¹⁸F). Minimum dose of 240 MBq, maximum dose of 360 MBq, dose recommended 300MBq).

MRI preprocessing

The T1-weighted structural MRI data were analyzed using Statistical Parametric Mapping software (SPM12; Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK). MRI data of Caen were segmented into gray matter with default

settings (bias regularization 0.0001, bias cutoff FWHM 60 mm) in native space. MRI data of Marseille were segmented with bias correction (bias regularization 0.0001, bias cutoff FWHM 50 mm). Next, all images were normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) template (voxel size = 1.5 mm³, matrix = 121 × 145 × 121). The normalized gray matter images were modulated by the Jacobian determinants to correct for nonlinear warping only, so that the resulting brain volumes were corrected for brain size. The resulting images were smoothed by a Gaussian kernel of 8 mm full width at half maximum. Gray matter volume density reflected cerebral macrostructure and numerically corresponded to the mean gray matter per unit volume for each significant cluster.

PET processing

Visual interpretations for each patient were performed by two experts independently respecting anonymity with blinding about clinical data. In case of discrepancies between the two experts, a third analysis was performed by two other experts and the final result was obtained by consensus. These experts have a large experience in brain molecular imaging and were trained by the brain molecular imaging senior of the coordination center.

Structural neuroimaging analysis

To obtain measurements of atrophy, Z-score maps were computed for each patient. The smoothed and masked gray matter MRI images were used to create Z-score maps [(patient individual data – control mean)/control standard deviation). Individual Z-score maps were obtained for each patient with colors ranging from blue (negative z-score value) to red (positive z-score value). A mask image of hippocampus was created to avoid results of non-interest, and then applied to the individual Z-score maps. Hippocampal volume was compared between patients in the standard group and patients in the threat reduction group¹.

¹ The chi2 test could not be applied due to a small patient sample

PET status (amyloid pathology *versus* non-amyloid pathology) was qualitatively compared between patients in the standard group and patients in the threat reduction group¹.

A whole gray matter voxelwise analysis was then performed to compare patients of standard condition and patients of reduction condition using a two-sample *t*-test. We used an explicit mask from the control group with a threshold of 0.5 for gray matter voxel analyses. Differences in gray matter volume are reported for a minimum of 20 voxels, at a statistical threshold of uncorrected $p < 0.005$.

Statistical analysis

Comparison of neuropsychological tests between standard condition and reduced stereotype threat condition

The statistical analyses of cognitive data were carried out using R-based JASP open-source software (JASP Team 2020 version 0.14.1). All comparisons between patients in standard condition and patients in reduction threat were carried out using analyses of covariance (ANCOVAs). As age, years of education and sex were significantly related to neuropsychological tests, we included them as covariates in the intergroup comparisons. Analyses were performed on the scores obtained in all tests of the neuropsychological battery (cited previously in part visit 2) to determine whether performance was worse in patients in standard condition compared to those in the reduced-stereotype threat condition. The threshold of significance was set at $p < .05$ two-tailed.

Stereotype threat impact on diagnoses

At the end of visit 2, diagnoses as SCI, MCI or MA were pre-established with corresponding criteria. The final diagnosis was made at the end of visit 4. Percentage of diagnoses in standard condition and reduced-threat condition were compared with χ^2 test for each visit.

Results

Characteristics of patients included in the study

Fifty patients were randomly included in the standard condition whereas 45 patients were included in the reduced-threat condition. The two groups were matched for gender, age, and years of education.

Table 1. Demographic data of patients in the standard and reduced-threat conditions

	Standard condition (n=50)	Reduced-threat condition (n=45)	<i>p</i> value
Gender ratio (M/F)	15/35	17/28	.42 ¹
Age (years) (\pm SD)	72.08 (\pm 8.67)	70.44 (\pm 9.17)	.37 ²
[Age range]	[53-87]	[50-86]	
SPC ratio (low, med, high)	14/18/18	21/14/10	.14 ¹
Education (years) (\pm SD)	12.54 (\pm 3.19)	11.84 (\pm 3.85)	.34 ²
MMSE scores (\pm SD)	27.08 (\pm 1.81)	27.47 (\pm 1.80)	.30 ²
QPC scores (\pm SD)	5.16 (\pm 1.10)	5.29 (\pm 1.49)	.63 ²
GDS scores (\pm SD)	6.44 (\pm 2.96)	6.82 (\pm 2.41)	.44 ²
5-word test (\pm SD)	9.44 (\pm 1.51)	9.76 (\pm 1.05)	.25 ²

Note. F = Female, M = Male, n=number of patients for the condition considered; SD = standard deviation. ¹ Chi² test; ² two sample *t*-test

Comparison of cognitive performance between standard and reduced-threat conditions

The ANCOVAs on cognitive performances yielded a significant effect of group. Compared with patients in the reduced-threat condition, patients in the standard condition exhibited lower performance on numerous neuropsychological tests. We observed a significant

difference (or tendencies) in many cognitive tests (see Table 3), in particular tests involving a memory component. Patients under stereotype threat recalled fewer words compared to patients in the reduced-threat condition in free total recall of FCSRT and delayed free recall of FCSRT. They recalled fewer prospective intentions with ongoing task and without ongoing task. The semantic memory was also impacted. Patients in the standard condition reported lesser words in categorical fluency than patients in the reduced-threat condition. They named fewer words in the Boston naming test. Concerning the shifting, they had more repeats in lexical fluency. In contrast, we observed more intrusions for lexical and semantic fluency for patients in the reduced-threat condition compared with patients in the standard condition. Patients in the standard condition also made more errors, especially perseveration errors in part B of the TMT, than patients in the reduced-threat condition. Additionally, they reproduced more slowly the Rey-Osterrieth figure.

Table 2. Neuropsychological performances of patients in the standard condition compared with patients in the reduced-threat condition using ANCOVAs controlled for age, sex, and level education. * : significant group effect ($p < .05$). t: tendential effect.

Cognitive test	Mean (\pm SD) Standard condition (n=50)	Mean (\pm SD) Reduced-threat condition (n=45)	F	p value	η^2p
Episodic memory					
<i>Retrospective memory</i>					
FCSRT: Immediate free recall (/16)	13.98 (\pm 2.97)	14.36 (\pm 2.34)	2.06	0.15	0.023
FCSRT: Free total recall (/48)	21.90 (\pm 9.89)	24.51 (\pm 9.48)	3.48	0.065 ^t	0.038
FCSRT: Total recall (/48)	38.58 (\pm 11.05)	41.20 (\pm 9.74)	2.46	0.12	0.027

FCSRT: Delayed free recall (/16)	7.32 (± 4.93)	9.02 (± 4.77)	5.82	0.017*	0.066
FCSRT: Delayed total recall (/16)	12.90 (± 4.01)	13.78 (± 3.92)	1.63	0.20	0.019
FCSRT: Recognition (/16)	15.24 (± 1.36)	14.78 (± 2.13)	1.50	0.22	0.017
Rey-Osterrieth complex figure recall (/36)	14.53 (± 7.06)	14.06 (± 6.67)	0.11	0.74	0.001
Prospective memory					
MemPro test: ongoing correct response only	26.92 (± 10.25)	28.10 (± 10.41)	2.65	0.11	0.061
MemPro test: ongoing correct response with intentions	20.38 (± 7.09)	23.40 (± 8.13)	3.74	0.057*	0.049
MemPro test: Executed intentions	7.84 (± 6.56)	8.53 (± 7.56)	1.67	0.20	0.020
MemPro test: Intentions recall	14.33 (± 7.30)	16.05 (± 6.95)	3.12	0.082 ^t	0.041
MemPro test: Total chronometer views	15.97 (± 14.66)	17.45 (± 17.08)	0.98	0.33	0.013
MemPro test: Approach chronometer views	5.82 (± 6.21)	6.63 (± 7.07)	1.15	0.29	0.016
Semantic memory					
Categorical fluency (animals) - number of correct words	25.94 (± 8.22)	28.24 (± 8.84)	3.26	0.074*	0.035

Categorical fluency (animals) - repeats	1.56 (± 2.18)	1.20 (± 1.46)	1.95	0.17	0.021
Categorical fluency (animals) - rule breaking	0.22 (± 0.71)	0.75 (± 1.79)	5.93	0.017* ¹	0.062
Boston Naming Test: correct naming words	48.56 (± 6.99)	50.20 (± 6.50)	3.22	0.076*	0.035
Working					
Memory/Updating					
N-back task: correct response targets	10.80 (± 3.55)	10.95 (± 4.12)	0.31	0.58	0.004
N-back task: correct response distractors	19.78 (± 7.69)	23.15 (± 6.48)	6.44	0.013*	0.084
N-back task: absence response	6.75 (± 7.46)	4.45 (± 5.75)	3.72	0.058*	0.051
Shifting					
Trail Making Test: Part B (seconds)	165.73 (± 112.97)	138.62 (± 72.02)	2.61	0.11	0.029
Trail Making Test: Part B (errors)	1.84 (± 2.80)	0.87 (± 1.53)	4.89	0.030*	0.053
Trail Making Test: Part B - A (seconds)	114.53 (± 101.99)	91.04 (± 61.13)	2.52	0.12	0.028
Lexical fluency (P) - number of correct words	20.24 (± 7.23)	19.96 (± 6.77)	0.23	0.63	0.003
Lexical fluency (P) - repeats	1.32 (± 1.33)	0.76 (± 1.19)	4.29	0.041*	0.046
Lexical fluency (P) – rule breaking	0.16 (± 0.51)	0.40 (± 0.94)	3.22	0.076 [†]	0.035

Inhibition

Stroop Test: Interference task (seconds)	161.68 (±69.42)	152.93 (±55.76)	0.04	0.85	0.000
Stroop Test: Interference – Naming task (seconds)	84.15 (±63.49)	80.50 (±44.27)	0.01	0.92	0.000

Attention/Processing speed

Trail-Making Test A (seconds)	52.20 (±19.99)	47.58 (±18.89)	0.98	0.32	0.011
Stroop test: reading (seconds)	50.38 (±7.37)	49.73 (±9.59)	0.24	0.63	0.003
Stroop test: naming (seconds)	77.79 (±16.80)	74.50 (±22.41)	0.23	0.63	0.003
FlexoTest: Correct response (%)	85.80 (±11.18)	83.77 (±12.52)	0.33	0.57	0.004
FlexoTest: Mean reaction time (seconds)	3.19 (±1.59)	2.96 (±1.46)	1.26	0.27	0.015
FlexoTest: Total response time (seconds)	255.96 (±118.92)	234.56 (±86.71)	0.66	0.42	0.008

Praxis

Copy of Rey-Osterrieth complex figure (/36)	32.88 (±11.38)	32.40 (±4.22)	0.23	0.64	0.003
Copy of Rey-Osterrieth complex figure (seconds)	235.30 (±116.84)	189.83 (±74.62)	4.08	0.047*	0.047

Note. n=number of patients for the condition considered; SD = standard deviation. ¹ this result is nuanced because a patient in the reduced-threat condition has an extreme score (9 intrusions) increasing the average. Order of testing: (1) The episodic 16-item free and cued reminding test (FCSRT) (Van der Linden et al., 2004); (2)

FlexoTest (Herrera et al., 2012); (3) Trail Making Test (Reitan, 1971) ; (4) Stroop task (Seo et al., 2008); (5) N-Back task adapted from Perlstein et al. (2003); (6) semantic and lexical fluency (Cardebat et al., 1990); (7) The Rey-Osterrieth Complex Figure (Osterrieth, 1944; Rey, 1941); (8) The Boston Naming Test (Kaplan et al., 1983); (9) MemPro test adapted from Gonneaud et al. (2014). Results are displayed at two-tailed significant threshold at $p < .05$.

Comparison of diagnoses between the standard condition and the reduced-threat condition

At the end of visit 2, diagnoses were pre-established with corresponding appropriate criteria of the revised NINCDS-ADRDA standards (Dubois et al., 2007). Among the patients in the standard condition, 23 were diagnosed as SCI, 25 patients as MCI and two patients as AD. Of the patients in the stereotype-threat condition, 25 were diagnosed as SCI, 19 patients as MCI and one patient as AD. When comparing the percentages of diagnoses between the standard and the reduced-threat conditions, results revealed more SCI diagnoses (56%) in the reduced-threat condition than the standard condition (46%). More MCI patients were diagnosed in the standard condition (50%) than patients in the reduced-threat condition (42%). However, the χ^2 test was not significant ($\chi^2 = .97, p = .61$). Results are displayed in Figure 3.



Figure 3. Percentages of diagnoses of Subjective Cognitive Impairment (SCI), Mild Cognitive Impairment (MCI), and Alzheimer's Disease (AD) according to conditions (standard *versus* reduced-threat) in the end of the visit 2.

Of the 95 patients included, 67 had agreed to return for visit 4. All patients were tested in reduced-threat condition including 35 patients coming from the standard condition and 32 patients coming from the reduced-threat condition. Final diagnoses after 9-months showed that one patient (reduced-threat condition) had reverted to normal, four patients (two standard and two reduced-threat) had reverted to MCI at SCI, 50 patients (26 standard and 24 reduced-threat) remained stable, three patients (one standard and two reduced-threat) had progressed from SCI to MCI, and 9 patients (six standard and three reduced-threat) had converted to AD.

The proportion of AD patients was more important in the standard condition (20%) than the reduced-threat condition (9%). In the same way, there were more patients diagnosed with MCI in the standard condition (40%) than in the reduced-threat condition (33%). Additionally, more SCI patients were diagnosed in the reduced-threat condition (58%) compared with the standard condition (40%) (see Figure 4). The Chi2 test was not significant ($\text{Chi}^2 = 4.21$, $p = .38$).



Figure 4. Percentages of diagnoses of Subjective Cognitive Impairment (SCI), Mild Cognitive Impairment (MCI), and Alzheimer's Disease (AD) according to basic conditions (standard *versus* reduced-threat) in the end of the visit 4.

Hippocampus atrophy in MCI patients observed with Z-score maps

Twenty-eight MCI patients were eligible for brain imaging. Four patients were removed from the sample for analysis due to artifacts on the acquired images. Twenty-four patients were selected for analysis, including 12 patients in the standard condition and 12 patients in the reduced-threat condition. The two groups were matched for gender, age, and years of education.

Table 3. Demographic data of MCI patients who have passed the imaging exam

	MCI group (n=24)		<i>p</i> value	Control group (n=20)
	Standard condition (n=12)	Stereotype threat reduction condition (n=12)		
Sex ratio (M/F)	7/5	7/5	1.0 ¹	7/13
Age (years) (\pm SD)	74.17 (\pm 5.91)	76.33 (\pm 5.03)	.34 ²	75.00 (\pm 5.84)
[Age range]	[60-82]	[68-83]		[60-85]
Education (years) (\pm SD)	11.33 (\pm 2.39)	11.50 (\pm 4.03)	.90 ²	11.75 (\pm 3.21)
[Education range]	[7-14]	[7-17]		[7-17]
MMSE (\pm SD)	25.67 (\pm 1.37)	26.75 (\pm 1.29)	.06 ²	NA

F = Female, M = Male, n = number of patients, SD = standard deviation, ¹ Chi² test; ² two sample *t*-test

The atrophy Z-score maps of each patient for the standard and the reduced-threat conditions are illustrated in Figure 6 and Figure 7. We observed a gray matter loss in the hippocampus in many patients. In the standard condition, four patients on 12 were negative meaning that they did not have atrophy of hippocampus and eight patients were positive with gray matter atrophy in hippocampus. In the reduced-threat condition, only one patient on 12

was negative and 11 patients with hippocampal atrophy (see Figure 5). Nevertheless, patients in the standard condition presented more grey matter decrease at the cortical level in particular at the level of the frontal lobe, temporal and the cerebellum.

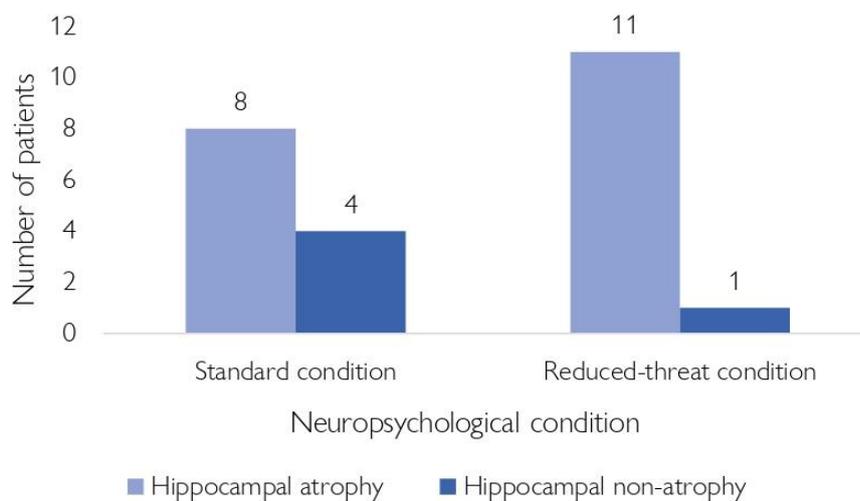


Figure 5. Number of MCI patients with hippocampal atrophy or hippocampal non-atrophy in the standard condition compared with the reduced-threat condition

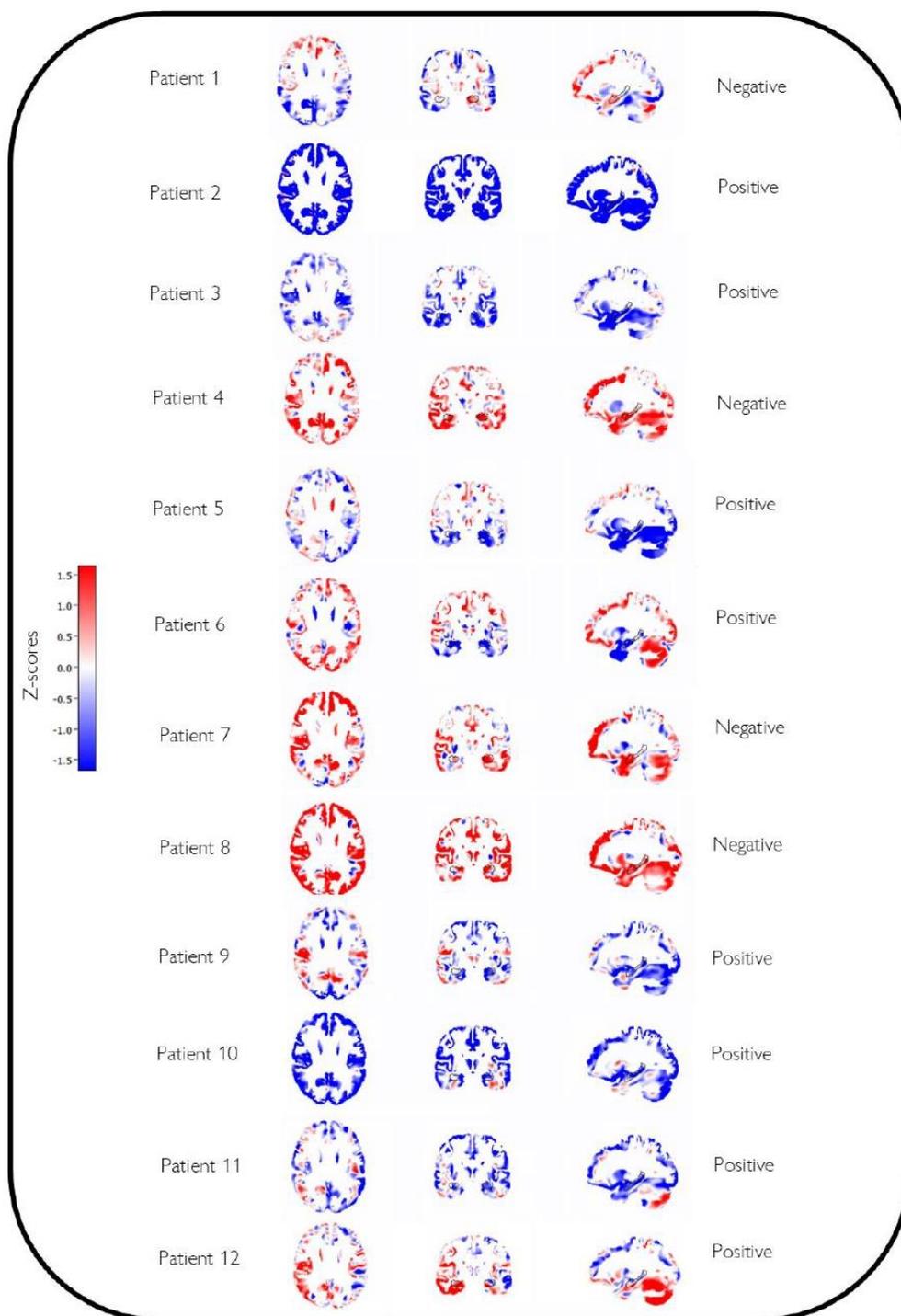


Figure 6. Z-score maps for each MCI patients (n=12) in the standard condition. Blue color illustrated negative z-scores and red color illustrated positive z-scores. The positive term (right) means that the patient has hippocampal atrophy while the negative term means that the patient does not have hippocampal atrophy

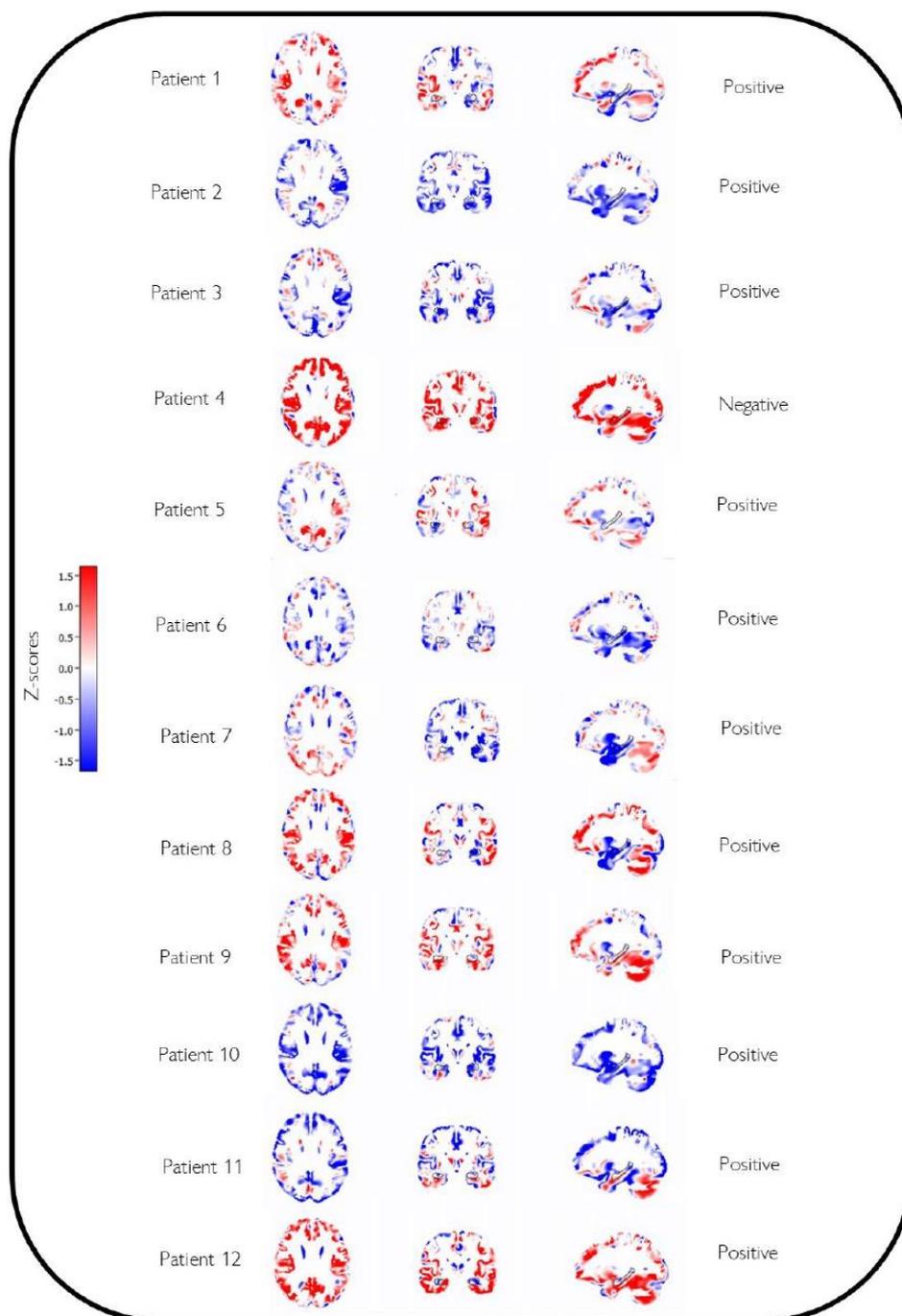


Figure 7. Z-score maps for each MCI patients (n=12) in the reduced-threat condition. Blue color illustrated negative z-scores and red color illustrated positive z-scores. The positive term (right) means that the patient has hippocampal atrophy while the negative term means that the patient does not have hippocampal atrophy

Amyloidopathy in MCI patients observed in PET maps

Visual analysis of the PET images revealed that nine out of 12 patients in the standard condition, and eight out of 12 patients in the reduced-threat condition, had amyloid pathology. Consistent with the literature, the amyloid plaques were mainly located in the temporoparietal cortex, posterior cingulate gyrus, precuneus, and dorsolateral prefrontal cortex.

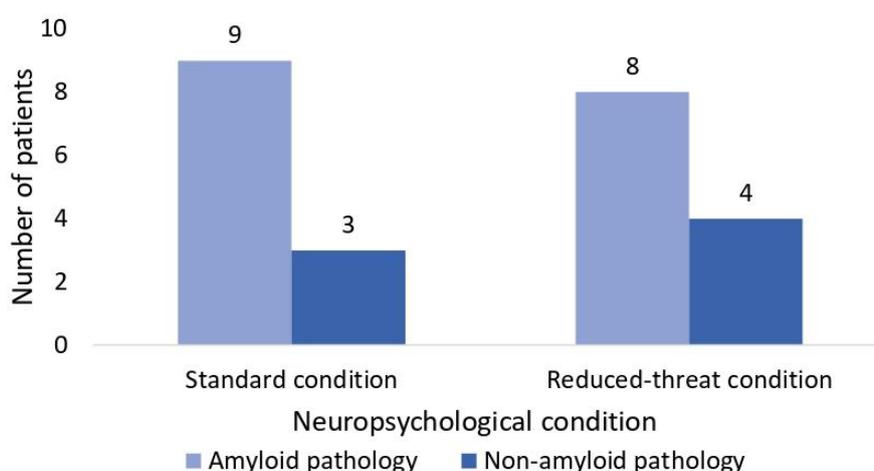


Figure 7. Number of MCI patients with amyloidopathy in the standard condition compared with the reduced-threat condition

Regarding the two combined biomarkers, seven patients in the standard condition had both less hippocampal volume and amyloid plaques versus five in the reduced-threat condition. The majority of these patients remained stable or developed an AD (four in the standard condition and two in the reduced-threat condition). Three patients in standard condition did not present any biomarkers versus one in the reduced-threat condition. Of these three patients, only one reverted to the SCI stage.

Voxel-based morphometry analyses

According to our hypothesis, we expected that patients in the reduced-threat condition had more gray matter reductions than patients in the standard condition. Whole-brain analysis of gray matter volumes with contrast standard > reduced-threat revealed lower gray matter density in bilateral fusiform gyrus and inferior temporal gyrus in patients in the reduced-threat condition compared with patients in the standard condition (uncorrected $p < .005$, minimal $k = 20$ voxels). The reverse contrast was tested (standard < reduced-threat) to observe pattern of gray matter in patients in the standard condition. Voxel-based analysis revealed gray matter decrease in many regions. We observed lower gray matter volume in inferior (both sides), middle, and superior parts of temporal gyrus, in left occipital middle gyrus, in cerebellum, in fusiform gyrus on both sides, and right angular gyrus (uncorrected $p < .005$, minimal $k = 20$ voxels).

Table 4. Voxel-based morphometry results showing regions of gray matter volume decrease in MCI patients in the reduced-threat condition compared with MCI patients in the standard condition (uncorrected $p < 0.005$ and minimal cluster of 10 voxels).

	Brain area	Hemisphere	k (mm ³)	z value	MNI coordinates (mm)		
					x	y	z
[standard > reduced-threat]	Fusiform gyrus	Right	69	3.59	32	-9	-48
	Fusiform gyrus	Left	24	3.02	-24	-6	-48
	Inferior temporal gyrus	Right	26	2.80	54	-64	-16

Table 5. Voxel-based morphometry results showing regions of gray matter volume decrease in MCI patients in standard condition compared with MCI patients in reduced-threat condition (uncorrected $p < 0.005$ and minimal cluster of 10 voxels).

	Brain area	Hemisphere	k (mm ³)	t value	MNI coordinates		
					(mm)		
					x	y	z
[standard < reduced-threat]	Angular gyrus	right	246	7.66	48	-45	24
	Inferior temporal gyrus	Right	314	4.52	52	-16	-24
	Superior temporal gyrus	Right	187	4.32	45	-24	-4
	Cerebellum (Vermis)	Left	124	3.93	-2	-54	-22
	Inferior temporal gyrus	Left	26	3.55	-48	-10	-30
	Inferior temporal gyrus	Left	40	3.54	-48	-52	-12
	Fusiform gyrus	Left	24	3.52	-33	-15	-27
	Occipital middle gyrus	Left	21	3.49	-39	-68	2
	Fusiform gyrus	Right	24	3.42	26	-9	-45
	Fusiform gyrus	Right	39	3.29	34	-6	-33

Discussion

Consistent with the stereotype threat phenomenon (Steele, 1997), we hypothesized that cognitive performance of patients with memory complaint in the standard condition compared with the reduced-threat condition would be negatively affected when tests activate negative expectations about the memory or executive function abilities. We also expected that some patients in the standard condition whose performance matched the MCI criteria would be false-positives, with reduced presence of neurodegenerative biomarkers, due to the negative impact of stereotype threat on their performance. Our cognitive findings indicate that patients under threat effect had lower performances, especially memory performances, compared with patients in reduced-threat condition.

Which cognitive components are sensitive to threat reduction?

Our cognitive findings suggest that routinely neuropsychological testing is biased by negative aging stereotypes (stereotype-threat condition) but the effects can be alleviated by informing participants about stereotype-threat effect (reduced-threat condition) and reducing evaluation pressure inducing by the tests.

Memory

The present results showed that patients in the standard condition under stereotype threat recalled significantly fewer words in free recall and delayed recall than patients in the reduced-threat condition. The encoding, as measured by immediate recall, was not impacted by stereotype threat effect. In addition, we observed that patients were better in recognition than free recall, indicating that they had correctly encoded the words. These results suggest that encoding ability was equivalent between the two groups while the retrieval abilities of patients in the standard condition were potentially impaired by the stereotype threat effect.

According to the literature, the evaluative pressure of age-related stereotypes has an impact on the episodic memory capacities of the older adults during the tests. Simply emphasising the memory component of a test activates stereotype threat and impacts the performance (Chasteen et al., 2005; Hess et al., 2003). Our results were consistent with previous works in a laboratory setting (Barber et al., 2015; Barber & Mather, 2013; Follenfant & Atzeni, 2020; Hess et al., 2003) showing that stereotype threat reduces the number of words recalled in older adults under threat condition. The fact that the encoding was not impacted unlike retrieval is consistent with the study of Krendl et al. (2015) which showed that negative stereotypes only impacted memory retrieval whereas encoding did not.

The study of Bastin and Van der Linden (2003) revealed an age effect on memory recall format (recollection *versus* recognition). Older individuals performed better in the recognition

than in the free recall. This differential effect depends on a difference in attentional processing of memory information (Whittlesea & Price, 2001). Free recall involves analytic processing (controlled processing) to associate contextual details, while recognition involves holistic processing (automatic processing), based on familiarity. Stereotype threat has a greater impact on controlled processes than on automatic processes (Mazerolle et al., 2012), explaining a deleterious effect of threat on free recall rather than encoding or recognition.

The threat of stereotyping also reduces negatively TBPM abilities and leads patients to lower recall intentions. Similar results were found in a previous paper (Zuber et al., 2019) with a prospective memory event-based non-focal task in older adults. Our current finding indicates for the first time that TBPM can be influenced by stereotype threat and suggest an impact on self-initiated processes and time-estimation.

Short term memory was assessed by the N-back test. Our results suggest that working memory is impacted in patients in the standard condition compared with patients in the reduced-threat condition. Patients in standard condition tend not to respond compared with patients with reduced-threat condition. The stress caused by the threat decreases the capacities of the central administrator, reducing the cognitive and attentional resources of patients under threat (Armstrong et al., 2017; Schmader & Johns, 2003). The lack of response under threat could be due to the resource-intensive task itself, in addition to being tablet-based, which is quite complex for patients.

Executive functions

Concerning executive functions, the current study highlights higher perseverative errors in Trail Making test and an increase of intrusions in the lexical fluency in patients in the standard condition compared with patients in reduced-threat condition. We expected a threat effect for tests that included a memory component, which seems consistent with the results. Patients have

difficulty actively maintaining information in memory during shifting. As expected, the flexotest, which does not include a memory component, is not affected by the threat. Another explanation is that control mechanisms are reduced by the threat (Mazerolle et al., 2012) and lead to self-initiated impairment outside of the stereotyped domain. This phenomenon is called spillover effect (Inzlicht & Kang, 2010). Tasks not directly related to a stereotype (e.g., memory decline) but requiring cognitive control processes will also be impacted by the threat and lead to self-control failure in patients under the threat condition (Rydell et al., 2014). For shifting abilities, the stereotype threat uses cognitive resources necessary to inhibit the unexpected response and to switch with expected response, leading to an inflexibility in patients (Carr & Steele, 2009).

In sum, in our study, tests involving memory component were impacted by the threat, compared with tests involving executive component. This differential effect may come from the complexity of the task. In the context of production times, we observed an effect of threat on the Rey's figure, which is a complex task, unlike the Stroop naming test or the part A of the Trail Making test, which are relatively simple tasks. Hess and collaborators (2009) have shown that a task that require cognitive resources was more likely to activate the effect of threat on performance than a task requiring fewer resources.

Another explanation for the differential effect is the type of attentional focus used. When the test instruction required limiting the number of errors as in the TMT, patients will use a preventive focus (i.e., motivation to avoid mistakes) to minimize errors by being more vigilant. Conversely, a test instruction concerning the number of words to be recalled, as in memory tests, will cause patients to adopt a promotional focus (i.e., motivation to maximize the number of correct answers). Barber & Mather (2013) showed that under stereotype threat, older people automatically adopted a preventive strategy when they had to avoid making mistakes, avoiding a deleterious effect of the threat, unlike those who had to recall words. Thus, the type of

instruction influences the effect of threat, explaining the difference in performance between tests requiring the highest performance and tests requiring the fewest errors.

The repartition of tests within the assessment according to the cognitive component they assess could have an impact on patients' performance, as well as their placement in relation to the reduced-threat video. For example, we found an effect of the threat on N-back test after the second passage of the video whereas the Stroop test before the video, was not impacted by effect.

At the end of the neuropsychological screening, we observed that 8% more patients were diagnosed with MCI in standard condition in comparison with reduced-threat condition. In reverse, 10% more patients were diagnosed with SCI in reduced-threat condition compared with standard condition. Stereotype threat effect in standard condition leads patients to perform below their true performances and lead to diagnoses of MCI.

The majority of MCI patients in standard condition remained stable or converted to AD, and not revert to SCI or normal after 9-months. One possibility is that pathological aging effect is stronger than reduced-threat effect, not allowing patients to return to SCI or normal. Another possibility is that the inclusive writing condition is not sufficient to remove the threat in patients who have benefited from the standard condition.

Biomarkers

The imaging results are still preliminary and should be treated with caution because only 24 subjects benefited from the visit 3. The MCI diagnosis should be accompanied by the absence or reduced presence of biomarkers of neurodegeneration (MRI hippocampal volume and amyloid plaques) in the standard condition. As expected, findings showed that more patients in the standard condition did not present a hippocampal atrophy compared with the reduced-threat condition, but the statistical analysis was not significant. The majority of patients

in the reduced-threat condition presented a lower hippocampal volume highlighting positives screenings of MCI patients, in accordance with our hypothesis. Concerning the amyloid biomarker, we expected that patients in the reduced-threat condition have more amyloid plaques, but the proportion of patients was equivalent compared with patients in the standard condition.

The regions that showed decreases in gray matter density were predominantly cortical, which fits with the fact that there were multidomain MCI among the patients who received imaging. These decreased regions were more numerous in MCI patients in the standard condition compared to those in the reduction condition. Contrary to our original hypothesis, it would appear that patients in the standard condition had more brain damage that could be explained by an unfortunate distribution. Moreover, this hypothesis is reinforced by the fact that more AD patients were found at visit 4 in the reduced-threat condition coming from the standard condition at visit 2.

Limits

Although the study included many patients, results of this study remain preliminary because the inclusions are still in progress. With the health situation related to covid-19, some patients were lost between visit 2 and visit 4, which may have affected our results. The number of patients in imaging remains very limited. We hope that the number of inclusions will increase before the end of the study to increase the number of patients in visits 3 and 4. It would be interesting to be able to remove AD patients from the imaging analysis in order to compare the brain substrates between the two conditions with MCI patients only.

Conclusion

For the first time, the present study has examined that stereotype-threat effects in clinical situation diminish performances of patients during the first neuropsychological testing for the

diagnosis of aMCI. Several indications suggest that stereotype threat has a deleterious effect on tests including a memory component or requiring controlled processes. Although the imaging findings are in favor of brain alterations, the patient sample remains limited to conclude that these findings have an impact on the threat effect. Results of our research were consistent with expectations, provide new insights concerning psychosocial factor in the clinical setting. This study offers a new recommendation to teaching patients about the stereotype threat effect by using a video format during neuropsychological assessments.

Funding

This study was supported by the Agence National de la Recherche (ANR). Grant n°ANR-16-CE36-0005.

Ethics approval

This study was approved by the SUD-EST I French Ethics Committee (2017-A00946-47).

Trial registration number NCT03138018

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- Aerts, L., Heffernan, M., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Draper, B., Trollor, J. N., Sachdev, P. S., & Brodaty, H. (2017). Effects of MCI subtype and reversion on progression to dementia in a community sample. *Neurology*, *88*(23), 2225–2232. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004015>
- Armstrong, B., Gallant, S. N., Li, L., Patel, K., & Wong, B. I. (2017). Stereotype Threat Effects on Older Adults' Episodic and Working Memory: A Meta-Analysis. *The Gerontologist*, *57*(suppl_2), S193–S205. <https://doi.org/10.1093/geront/gnx056>

- Barber, S. J., & Mather, M. (2013). Stereotype Threat Can Both Enhance and Impair Older Adults' Memory. *Psychological Science*, *24*(12), 2522–2529.
<https://doi.org/10.1177/0956797613497023>
- Barber, S. J., Mather, M., & Gatz, M. (2015). How Stereotype Threat Affects Healthy Older Adults' Performance on Clinical Assessments of Cognitive Decline: The Key Role of Regulatory Fit. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, *70*(6), 891–900. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbv009>
- Bastin, C., & Van der Linden, M. (2003). The contribution of recollection and familiarity to recognition memory: A study of the effects of test format and aging. *Neuropsychology*, *17*(1), 14–24. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.1.14>
- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. *Acta Neurologica Belgica*, *90*(4), 207–217.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124031>
- Carr, P. B., & Steele, C. M. (2009). Stereotype threat and inflexible perseverance in problem solving. *Journal of Experimental Social Psychology*, *45*(4), 853–859.
<https://doi.org/10.1016/j.jesp.2009.03.003>
- Chasteen, A., Kang, S., & Remedios, J. (2012). Aging and stereotype threat: Development, process, and interventions. In M. Inzlicht & T. Schmader (Ed.), *Stereotype threat: Theory, process, and application* (pp. 202–216). Oxford University Press.
- Chasteen, A. L., Bhattacharyya, S., Horhota, M., Tam, R., & Hasher, L. (2005). How Feelings of Stereotype Threat Influence Older Adults' Memory Performance. *Experimental Aging Research*, *31*(3), 235–260. <https://doi.org/10.1080/03610730590948177>

- Dartigues, J.-F., Gagnon, M., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Commenges, D., Sauvel, C., Michel, P., & Salamon, R. (1992). The Paquid Epidemiological Program on Brain Ageing. *Neuroepidemiology*, *11*(1), 14–18. <https://doi.org/10.1159/000110955>
- Desrichard, O., & Köpetz, C. (2005). A threat in the elder: the impact of task-instructions, self-efficacy and performance expectations on memory performance in the elderly. *European Journal of Social Psychology*, *35*(4), 537–552. <https://doi.org/10.1002/ejsp.249>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O'Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M., Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, *6*(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P. J., Vellas, B., & Michel, B. (2002). “The 5 words”: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Medicale*, *31*(36), 1696–1699. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467149>
- Edmonds, E. C., Delano-Wood, L., Clark, L. R., Jak, A. J., Nation, D. A., McDonald, C. R., Libon, D. J., Au, R., Galasko, D., Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2015). Susceptibility of the conventional criteria for mild cognitive impairment to false-positive diagnostic errors. *Alzheimer's and Dementia*, *11*(4), 415–424. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.03.005>
- Ewers, M., Walsh, C., Trojanowski, J. Q., Shaw, L. M., Petersen, R. C., Jack, C. R., Feldman, H. H., Bokde, A. L. W., Alexander, G. E., Scheltens, P., Vellas, B., Dubois, B., Weiner, M., & Hampel, H. (2012). Prediction of conversion from mild cognitive impairment to

- Alzheimer's disease dementia based upon biomarkers and neuropsychological test performance. *Neurobiology of Aging*, 33(7), 1203-1214.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.019>
- Follenfant, A., & Atzeni, T. (2020). True performance: reducing stereotype threat effect in older adults' clinical assessment of memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 27(6), 935–948. <https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1703893>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fresson, M., Dardenne, B., Geurten, M., & Meulemans, T. (2017). The effect of stereotype threat on older people's clinical cognitive outcomes: investigating the moderating role of dementia worry. *Clinical Neuropsychologist*, 31(8), 1306–1328.
<https://doi.org/10.1080/13854046.2017.1307456>
- Gauthier, K., Morand, A., Dutheil, F., Alescio-Lautier, B., Boucraut, J., Clarys, D., Eustache, F., Girard, N., Guedj, E., Mazerolle, M., Paccalin, M., De La Sayette, V., Zaréa, A., Huguet, P., Michel, B. F., Desgranges, B., & Régner, I. (2019). Ageing stereotypes and prodromal Alzheimer's disease (AGING): Study protocol for an ongoing randomised clinical study. *BMJ Open*, 9(10), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032265>
- Gauthier, K., Morand, A., Mazerolle, M., Rigalleau, F., Eustache, F., Desgranges, B., Huguet, P., & Régner, I. (2020). Effet de menace du stéréotype: Historique, mécanismes, et conséquences sur les performances cognitives des personnes âgées. *Revue de Neuropsychologie, Neurosciences Cognitives et Cliniques*, 12(4), 351–357.
<https://doi.org/10.1684/nrp.2020.0608>
- Gonneaud, J., Rauchs, G., Groussard, M., Landeau, B., Mézenge, F., de La Sayette, V.,

- Eustache, F., & Desgranges, B. (2014). How do we process event-based and time-based intentions in the brain? an fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Human Brain Mapping, 35*(7), 3066–3082. <https://doi.org/10.1002/hbm.22385>
- Han, J. W., Kim, T. H., Lee, S. B., Park, J. H., Lee, J. J., Huh, Y., Park, J. E., Jhoo, J. H., Lee, D. Y., & Kim, K. W. (2012). Predictive validity and diagnostic stability of mild cognitive impairment subtypes. *Alzheimer's & Dementia, 8*(6), 553–559. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.08.007>
- Haslam, C., Morton, T. A., Haslam, A. S., Varnes, L., Graham, R., & Gamaz, L. (2012). “When the age is in, the wit is out”: Age-related self-categorization and deficit expectations reduce performance on clinical tests used in dementia assessment. *Psychology and Aging, 27*(3), 778–784. <https://doi.org/10.1037/a0027754>
- Herrera, C., Chambon, C., Michel, B. F., Paban, V., & Alescio-Lautier, B. (2012). Positive effects of computer-based cognitive training in adults with mild cognitive impairment. *Neuropsychologia, 50*(8), 1871–1881. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.012>
- Hess, T., Auman, C., Colcombe, S. J., & Rahhal, T. A. (2003). The Impact of Stereotype Threat on Age Differences in Memory Performance. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 58*(1), P3–P11. <https://doi.org/10.1093/geronb/58.1.P3>
- Hess, T. M., Auman, C., Colcombe, S. J., & Rahhal, T. A. (2003). The Impact of Stereotype Threat on Age Differences in Memory Performance. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences, 58*(1), P3–P11. <https://doi.org/10.1093/geronb/58.1.P3>
- Hess, Thomas M., Emery, L., & Queen, T. L. (2009). Task Demands Moderate Stereotype

- Threat Effects on Memory Performance. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 64B(4), 482–486.
<https://doi.org/10.1093/geronb/gbp044>
- Hess, Thomas M., & Hinson, J. T. (2006). Age-related variation in the influences of aging stereotypes on memory in adulthood. *Psychology and Aging*, 21(3), 621–625.
<https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.3.621>
- Hess, Thomas M., Hinson, J. T., & Hodges, E. A. (2009). Moderators of and mechanisms underlying stereotype threat effects on older adults' memory performance. *Experimental Aging Research*, 35(2), 153–177. <https://doi.org/10.1080/03610730802716413>
- Inzlicht, M., & Kang, S. K. (2010). Stereotype threat spillover: How coping with threats to social identity affects aggression, eating, decision making, and attention. *Journal of Personality and Social Psychology*, 99(3), 467–481. <https://doi.org/10.1037/a0018951>
- Kang, S. K., & Chasteen, A. L. (2009). The Moderating Role of Age-Group Identification and Perceived Threat on Stereotype Threat among Older Adults. *The International Journal of Aging and Human Development*, 69(3), 201–220. <https://doi.org/10.2190/AG.69.3.c>
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test*. Lea & Febiger.
- Krendl, A. C., Ambady, N., & Kensinger, E. A. (2015). The dissociable effects of stereotype threat on older adults' memory encoding and retrieval. *Journal of Applied Research in Memory and Cognition*, 4(2), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.jarmac.2015.02.001>
- Lamont, R. A., Swift, H. J., & Abrams, D. (2015). A review and meta-analysis of age-based stereotype threat: Negative stereotypes, not facts, do the damage. *Psychology and Aging*, 30(1), 180–193. <https://doi.org/10.1037/a0038586>
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of Older People: Self-Maintaining and

- Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist*, 9(3 Part 1), 179–186.
https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179
- Levy, B. (1996). Improving memory in old age through implicit self-stereotyping. *Journal of Personality and Social Psychology*, 71(6), 1092–1107. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.71.6.1092>
- Levy, B. R., Zonderman, A. B., Slade, M. D., & Ferrucci, L. (2012). Memory Shaped by Age Stereotypes over Time. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 67(4), 432–436. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbr120>
- Mazerolle, M., Régner, I., Barber, S. J., Paccalin, M., Miazola, A. C., Huguet, P., & Rigalleau, F. (2017). Negative Aging Stereotypes Impair Performance on Brief Cognitive Tests Used to Screen for Predementia. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(6), 932–936.
<https://doi.org/10.1093/geronb/gbw083>
- Mazerolle, M., Régner, I., Morisset, P., Rigalleau, F., & Huguet, P. (2012). Stereotype Threat Strengthens Automatic Recall and Undermines Controlled Processes in Older Adults. *Psychological Science*, 23(7), 723–727. <https://doi.org/10.1177/0956797612437607>
- Mazerolle, M., Régner, I., Rigalleau, F., & Huguet, P. (2015). Stereotype Threat Alters the Subjective Experience of Memory. *Experimental Psychology*, 62(6), 395–402.
<https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000303>
- Morand, A., Gauthier, K., Mazerolle, M., Pèlerin, A., Rigalleau, F., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., Huguet, P., & Régner, I. (2020). L'effet de menace du stéréotype en situation d'évaluation neuropsychologique : enjeux cliniques. *Revue de Neuropsychologie*, 12(4), 358–366. <https://doi.org/10.1684/nrp.2020.0607>

- Morris, J. C., Storandt, M., Miller, J. P., McKeel, D. W., Price, J. L., Rubin, E. H., & Berg, L. (2001). Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, *58*(3), 397–405. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.397>
- Olazarán, J., Torrero, P., Cruz, I., Aparicio, E., Sanz, A., Mula, N., Marzana, G., Cabezón, D., & Begué, C. (2011). Mild cognitive impairment and dementia in primary care: The value of medical history. *Family Practice*, *28*(4), 385–392. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmr005>
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complex: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory]. *Archives de Psychologie*, *28*(1021–1034).
- Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C., & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *53*(1), 25–38. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01675-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01675-X)
- Perrotin, A., Desgranges, B., Duval, C., La Joie, R., Mézenge, F., Landeau, B., Pélerin, A., de La Sayette, V., Barré, L., Eustache, F., & Chételat, G. (2011). The IMAP* project: How does the awareness of memory deficits evolve in the course of Alzheimer's disease? Insights from its relationships to PET β -amyloid and metabolism measurements. *Alzheimer's & Dementia*, *7*, S77–S78. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.185>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, *256*(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Petersen, R. C. (2005). Mild Cognitive Impairment: Where Are We? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *19*(3), 166–169. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000179417.95584.90>

- Reitan, R. (1971). Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Perceptual and Motor Skills*, 33(2), 575–581. <https://doi.org/10.2466/pms.1971.33.2.575>
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique [Psychological examination of traumatic encephalopathy]. *Archives de Psychologie*, 28, 286–340.
- Rydell, R. J., Van Loo, K. J., & Boucher, K. L. (2014). Stereotype Threat and Executive Functions. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 40(3), 377–390. <https://doi.org/10.1177/0146167213513475>
- Schmader, T., & Johns, M. (2003). Converging evidence that stereotype threat reduces working memory capacity. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85(3), 440–452. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.3.440>
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Choo, H., Kim, S. G., Kim, K. W., Youn, J. C., Jhoo, J. H., & Woo, J. I. (2008). Normative study of the Stroop Color and Word Test in an educationally diverse elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(10), 1020–1027. <https://doi.org/10.1002/gps.2027>
- Shimada, H., Doi, T., Lee, S., & Makizako, H. (2019). Reversible predictors of reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: a 4-year longitudinal study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0480-5>
- Steele, C. M. (1997). A threat in the air: How stereotypes shape intellectual identity and performance. *American Psychologist*, 52(6), 613–629. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.52.6.613>
- Thomas Antérion, C., Ribas, C., Honore-Masson, S., Berne, G., Ruel, J. H., & Laurent, B. (2003). Le questionnaire de plainte cognitive (QPC): un outil de recherche de plainte

suspecte d'évoquer une maladie d'Alzheimer. *L'année Gériatologique*, 17(1), 56–65.

Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In M. Van der Linden, S. Adam, A. Agniel, & C. Baisset Mouly (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire : Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)* (pp. 1–19). Solal.

Whittlesea, B. W. A., & Price, J. R. (2001). Implicit-explicit memory versus analytic-nonanalytic processing. Rethinking the mere exposure effect. *Memory & Cognition*, 29(2), 234–246.

Yesavage, J. A. (1988). Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacology Bulletin*, 24(4), 709–711. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3249773>

Zuber, S., Ihle, A., Blum, A., Desrichard, O., & Kliegel, M. (2019). The Effect of Stereotype Threat on Age Differences in Prospective Memory Performance: Differential Effects on Focal Versus Nonfocal Tasks. *The Journals of Gerontology: Series B*, 74(4), 625–632. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbx097>

Discussion générale

La première partie de ce travail de thèse avait pour objectif de mieux caractériser, via une approche en neuropsychologie et en neuroimagerie, les altérations cérébrales à l'origine des déficits de mémoire prospective *time-based* dans le vieillissement. Plus spécifiquement, nous voulions explorer les altérations cérébrales structurales et fonctionnelles dans le but d'appréhender les substrats cérébraux sous-tendant ces déficits. Cette thèse s'est également intéressée au fonctionnement de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer à un stade léger et modéré. La seconde partie de cette thèse portait sur l'impact potentiel des stéréotypes négatifs du vieillissement sur la diminution des performances cognitives chez les personnes âgées venant pour une première consultation neuropsychologique, dans le cadre de la suspicion d'une maladie neurodégénérative.

Dans l'étude 1 de la première partie de cette thèse, nous nous sommes intéressés à mieux caractériser les substrats cérébraux du déclin de la mémoire prospective *time-based*, encore mal connus, en nous focalisant sur la macrostructure de substance grise et la microstructure de la substance blanche. Nous souhaitions savoir si ce déclin était associé (1) à une atrophie de la substance grise mesurée par une analyse VBM, ou (2) à une diminution de l'intégrité de la substance blanche mesurée par une analyse en TBSS, ou (3) les deux phénomènes conjoints. Cette étude a montré que les performances déficitaires à la tâche de mémoire prospective *time-based* chez les sujets âgés étaient corrélées à une diminution de l'intégrité de substance blanche des faisceaux fronto-occipitaux, mais non liées aux diminutions de la densité de la substance grise. Les faisceaux fronto-occipitaux sont impliqués dans la coordination des informations exécutives et le contrôle du temps, gérés par le cortex frontal, et le traitement des informations visuo-attentionnelles géré par le cortex pariétal et occipital, fonctions connues pour jouer un rôle dans la mémoire prospective. Ces substrats corrélaient avec la vitesse de traitement et le binding.

L'étude 2 a prolongé les résultats de l'étude précédente. Nous nous sommes intéressés à l'organisation neuronale fonctionnelle au repos au cours du vieillissement et son impact sur la mémoire prospective. L'objectif de cette étude était d'explorer les altérations des réseaux de la connectivité au repos liées à l'âge reliées au déclin de la mémoire prospective *time-based*. Les

résultats ont révélé une atteinte de la connectivité des réseaux au repos dans le vieillissement, principalement dans les régions postérieures dont certaines étaient corrélées avec la performance en mémoire prospective *time-based*. Ces régions étaient localisées au niveau du réseau somato-moteur, du réseau de la saillance et dans la partie pariétale du réseau fronto-pariétal. De plus, nos résultats ont montré que les altérations de la connectivité fonctionnelle au repos sont associées à des altérations de certains faisceaux de substance blanche trouvées dans l'étude 1. Ainsi, cette étude suggère que les altérations fonctionnelles au repos et les altérations structurales contribuent conjointement au déclin de la mémoire prospective *time-based* lié à l'âge.

L'étude 3, quant à elle, a permis d'évaluer la mémoire prospective de patients Alzheimer à un stade léger à modéré à l'aide d'un outil technologique innovant : la réalité virtuelle. Nous voulions spécifier le déficit de mémoire prospective en nous intéressant à l'effet de la maladie sur le rappel des deux composantes en les dissociant et sur le type d'intentions *event-based* et *time-based*. De plus, nous souhaitions tester si la manipulation de la force du lien sémantique entre l'indice prospectif et la composante rétrospective modulait l'effet de la pathologie sur le rappel des intentions. Cette étude a révélé que la mémoire prospective était précocement altérée dans la maladie d'Alzheimer, quelles que soient la nature des intentions et la force du lien entre l'indice prospectif et la composante rétrospective. Les performances en mémoire prospective *event-based*, ainsi que le déficit dans le rappel de la composante prospective corrélaient avec les performances de mémoire épisodique et les fonctions exécutives. Ce déficit généralisé indique que les processus automatiques et contrôlés de récupération en mémoire prospective sont perturbés.

Dans la seconde partie de la thèse, l'étude 4 avait pour objectif d'étudier si la menace du stéréotype, induite par les stéréotypes négatifs du vieillissement, avait un effet délétère sur les performances cognitives des patients venant pour une première consultation neuropsychologique, et conduisait à des diagnostics faux positifs MCI. Un effet délétère de la menace du stéréotype a été retrouvé notamment sur les performances mnésiques des patients de la condition standard représentant une consultation neuropsychologique classique, par rapport aux patients de la condition où la menace était réduite grâce à une vidéo instructrice. Les patients MCI de la condition standard ont présenté des atteintes cérébrales plus importantes que ceux de la condition réduction (atrophies corticales) mais ce résultat, basé sur un nombre limité de sujets, est à prendre avec

précaution. Cette étude a su montrer l'importance d'informer les patients sur ce phénomène en milieu clinique.

Nous allons discuter dans un premier temps ces différents résultats à la lumière des données déjà présentes dans la littérature et des modèles théoriques récents afin de proposer ensuite des perspectives de recherche future dans le domaine de la mémoire prospective et des stéréotypes du vieillissement.

1. La mémoire prospective dans le vieillissement normal et pathologique : études en neuropsychologie et neuroimagerie

1.1. Fonctionnement de la mémoire prospective dans le vieillissement sain

1.1.1. Déclin de la mémoire prospective *time-based* au cours du vieillissement normal

La littérature sur la mémoire prospective évoque fréquemment une altération du rappel des intentions *time-based* au cours du vieillissement sain (Einstein et al., 1995; Jäger & Kliegel, 2008; Kvavilashvili et al., 2009; Park et al., 1997; Rose et al., 2010). Les résultats de la première étude et de l'étude 2, impliquant la même tâche originale de mémoire prospective *time-based*, suggèrent à nouveau un déclin de la mémoire prospective *time-based* lié aux effets de l'âge. La réussite des personnes âgées à la tâche en cours seule permet d'écarter l'hypothèse d'un déclin des capacités de catégorisation sémantique à l'origine du déficit de mémoire prospective *time-based*.

Selon la théorie des processus multiples (McDaniel & Einstein, 2000), les tâches évaluant la mémoire prospective *time-based* engagent davantage de processus contrôlés que les tâches *event-based*. De nombreux processus cognitifs, mnésiques et exécutifs, ont été identifiés comme processus sous-jacents aux déficits liés à l'âge en mémoire prospective. Les fonctions exécutives jouent un rôle important dans la planification, le maintien des intentions durant les activités concurrentes, et dans le recrutement des processus attentionnels pour surveiller l'environnement, détecter les indices prospectifs et récupérer les intentions (Zuber & Kliegel, 2020).

1.1.1. Une moindre efficacité des processus exécutifs

Les corrélations mises en évidence dans l'étude 1 suggèrent une atteinte des capacités de flexibilité liée à l'âge associée aux déficits de mémoire prospective *time-based*, comme montré dans

une précédente étude (Kliegel et al., 2003). Le déficit de mémoire prospective observé dans nos études révèle que la tâche nécessitait l'engagement de ressources exécutive-attentionnelles afin de rappeler les intentions *time-based* en parallèle de la tâche en cours. La réalisation simultanée de la tâche en cours et de la tâche de mémoire prospective amenait les participants en situation de double tâche. En nous appuyant sur la théorie des PAM (Smith, 2003; Smith & Bayen, 2004), nous supposons que les participants ont été conduits à partager leurs ressources attentionnelles en alternant entre la tâche en cours, le maintien de l'intention en mémoire et le monitoring du temps. Lorsque les capacités de flexibilité sont diminuées, les sujets âgés rencontrent des difficultés pour réaliser les deux tâches simultanément. Ils n'ont pas assez de ressources pour les réaliser et vont focaliser leur attention sur la tâche en cours au détriment de la tâche de mémoire prospective (Burgess, Dumontheil, & Gilbert, 2007). Les intentions *time-based* nécessitent l'implication de processus contrôlés pour estimer et surveiller le décours du temps, mais les sujets âgés ont des difficultés pour estimer le passage du temps (Einstein et al., 1995) notamment lorsque cela implique des longs délais (Lustig, 2003), ce qui impacte leur performance. Nos résultats ne suggèrent pas de lien entre les capacités d'estimation du temps et les scores de mémoire prospective, possiblement dû aux délais trop courts utilisés dans cette épreuve.

Précédemment, l'étude de Lecouvey et al. (2017) avait mis en avant le rôle médiateur du binding relationnel sur le rappel des intentions *time-based* dans le vieillissement, amenant à des difficultés d'association entre la composante prospective et la composante rétrospective. Nos résultats suggèrent une nouvelle fois l'implication du binding en lien avec les difficultés dans le rappel des intentions *time-based* au cours du vieillissement. Le déclin du binding lié à l'âge est associé aux fonctions exécutives notamment à l'inhibition et à la vitesse de traitement (Lecouvey et al., 2017; Schnitzspahn et al., 2013). En accord avec la théorie détection/discordance-plus-recherche (McDaniel, Guynn, et al., 2004), le binding permet, une fois l'indice détecté dans l'environnement, d'être prêt à interrompre la tâche en cours pour réaliser l'intention prospective. Même si des corrélations n'ont pas été retrouvées dans notre étude entre ces deux fonctions et les performances, elles sont néanmoins déficitaires chez les personnes âgées.

En revanche, nos résultats ne révèlent pas de corrélation avec les capacités de planification comme l'avait montré une étude précédente (Hering et al., 2014). Ce résultat peut s'expliquer par

le fait que nos résultats sont basés sur la phase de récupération des intentions et non sur la phase d'encodage. L'implication des capacités d'inhibition n'est pas retrouvée non plus alors qu'elles sont nécessaires pour interrompre les activités concurrentes pour réaliser l'action associée à l'indice (Gonneaud et al., 2011; Martin et al., 2003; Schnitzspahn et al., 2013). De nouveau, le fait que l'étude ne se soit pas concentrée sur la phase de maintien des intentions ne permet peut-être pas de faire ressortir ce type de résultat.

1.1.1.2. Une moindre efficacité des processus mnésiques

Des travaux dans le vieillissement normal avaient montré que les performances de mémoire épisodique rétrospective étaient prédictives des performances en mémoire prospective *event-based* (Gonneaud et al., 2011; Huppert et al., 2000; Zeintl et al., 2007). Aucune étude n'avait pour l'instant montré ce lien dans la mémoire prospective *time-based*. Dans l'étude 1, malgré un déclin en mémoire épisodique rétrospective chez les sujets âgés sains, nous n'avons pas mis en évidence de corrélations avec les performances de mémoire prospective *time-based*. En revanche, la plainte subjective des sujets âgés concernant le versant rétrospectif de la mémoire épisodique au PRMQ est associée au déclin. Ce résultat vient compléter les résultats de Kliegel & Jäger (2006a) qui avaient mis en évidence que la mémoire prospective *time-based* était associée à des erreurs auto-rapportées concernant le versant prospectif au PRMQ. Ces résultats montrent l'implication des capacités de métamémoire dans les tâches de mémoire prospective. La façon dont nous percevons nos propres capacités mnésiques va influencer nos performances réelles. Le PRMQ étant réalisé à la suite de la tâche de mémoire prospective, il est possible que les sujets aient surestimé leurs erreurs quotidiennes en voyant qu'ils n'avaient pas réussi correctement la tâche.

1.1.2. Déficit de la mémoire prospective *event-based* au cours du vieillissement normal

De façon surprenante, l'étude 3 indique que les sujets âgés sains rencontrent plus de difficultés à rappeler la composante rétrospective lorsque celle-ci est étroitement liée à l'indice prospectif (*Event-based* liée). Cependant, ils ont initialement répété plus d'intentions *event-based* non liées que *event-based* liées pour encoder l'action, ce qui reflète leur conscience de la difficulté de la tâche et la mise en place de stratégies métacognitives. Ils ont également indiqué dans les

questionnaires de débriefing que l'incongruité des intentions event-based non liées avait augmenté leur mémorisation. Nous supposons que cette incongruence a rendu l'intention à rappeler plus saillante.

1.1.3. Substrats neuronaux à l'origine du déclin de la mémoire prospective *time-based*

L'un des objectifs de ce travail de thèse a été la mise en évidence des substrats cérébraux du déclin lié à l'âge de la mémoire prospective *time-based*. Les données étant peu nombreuses sur les corrélats cérébraux de la mémoire prospective dans le vieillissement normal, nous avons utilisé une tâche expérimentale originale de mémoire prospective couplée à de l'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle. L'étude de la substance blanche par l'imagerie du tenseur de diffusion et de la substance grise par une analyse en VBM dans l'étude 1 nous paraissait une approche intéressante afin de mettre en lien les altérations de l'intégrité de la substance blanche et de la substance grise liées au vieillissement et le déclin de la mémoire prospective *time-based*. L'étude 2 s'inscrit dans la continuité de la première étude et a cherché à mettre en relation les altérations structurales et les altérations fonctionnelles des réseaux de la connectivité au repos avec le déclin de la mémoire prospective *time-based*.

Bien que moins étudiée, la mémoire prospective *time-based* a fait l'objet de quelques études en IRMf d'activation. Elles ont mis en évidence l'implication du réseau fronto-pariétal lors des tâches de mémoire prospective *time-based* chez des sujets jeunes (Gonneaud et al., 2014; Momennejad & Haynes, 2012; Okuda et al., 2007). Chez les sujets âgés, en accord avec le modèle à deux voies du réseau fronto-pariétal (McDaniel et al., 2013), le déclin de la mémoire prospective lié à l'âge semble associé à des difficultés de contrôle attentionnel en lien avec des difficultés de recrutement de la voie dorsale du réseau fronto-pariétal, et des difficultés de recrutement de la voie ventrale pour détecter les indices prospectifs (Lamichhane et al., 2018; Peira et al., 2016). Des hyperactivations dans les régions frontales et pariétales, dans l'aire motrice supplémentaire, le gyrus fusiforme et le précuneus étaient également retrouvées (Gao et al., 2014; Gonneaud et al., 2017). Ces résultats étaient en faveur de l'hypothèse de dédifférenciation et non d'une compensation en faveur du modèle CRUNCH (Reuter-Lorenz & Cappell, 2008), selon laquelle les personnes âgées

recruteraient moins de réseaux spécifiques, reflétant des difficultés à mettre en place des processus cognitifs propres à la tâche.

1.1.2.1. Altérations structurelles de l'intégrité de la substance blanche

De manière inédite, les résultats obtenus à l'aide de l'imagerie de diffusion et de l'imagerie anatomique (Etude 1) révèlent que les déficits de mémoire prospective *time-based* chez les sujets âgés seraient sous-tendus par des altérations de l'intégrité de substance blanche au niveau du réseau fronto-pariétal et non par des altérations de la substance grise. Ces résultats viennent compléter les résultats en IRMf d'activation en suggérant à nouveau l'implication du réseau fronto-pariétal dans le déclin de la mémoire prospective *time-based* au cours du vieillissement. Les faisceaux de substance blanche que nous retrouvons dont l'intégrité est altérée, forment le faisceau fronto-occipital supérieur. Ce faisceau, par sa partie antérieure, est connecté au cortex préfrontal antérieur, structure largement impliquée dans la mémoire prospective (Burgess et al., 2001; Burgess, Dumontheil, Gilbert, et al., 2007), et par sa partie postérieure, est connecté au cortex pariétal et occipital (*i.e.*, précuneus, gyrus lingual, cuneus). Ces substrats sont connus pour être impliqués dans des fonctions cognitives qui interagissent avec la mémoire prospective. Le cortex préfrontal antérieur est impliqué dans le partage des ressources attentionnelles entre la tâche en cours et la tâche prospective (Benoit et al., 2012) en accord avec la théorie des PAM, ainsi que dans l'estimation du temps (Momennejad & Haynes, 2012; Okuda et al., 1998, 2007). La partie pariétale comprenant le précuneus et le lobe pariétal inférieur est impliquée dans la surveillance attentionnelle de l'environnement pour rechercher les indices prospectifs (*i.e.*, attention soutenue et réflexive, *bottom-up*). Une fois la composante prospective récupérée, le cortex préfrontal prend le relais et exerce un contrôle *top-down* pour inhiber la tâche en cours, et exécuter l'intention (Kalpouzos et al., 2010). De plus, la corona radiata et la capsule externe qui composent le faisceau fronto-occipital sont connectées à la partie médio-dorsale du thalamus ainsi qu'à l'aire motrice supplémentaire. Le thalamus est impliqué dans la préparation et l'exécution de l'intention parallèlement à l'estimation du temps en relation avec l'aire motrice supplémentaire et le gyrus postcentral dans lequel l'intention est encodée (Burgess et al., 2001). Ainsi, nous pouvons supposer que l'altération du faisceau fronto-occipital chez les sujets âgés entraîne des difficultés dans les

processus auto-initiés pour surveiller l'environnement et estimer le décours du temps afin de réaliser les intentions *time-based*.

Ces résultats sont cohérents avec le modèle aToDI proposé par Cona et al. (2015) qui avaient mis en évidence durant la phase de récupération l'implication du cortex préfrontal antérieur, du précuneus, du lobe temporal médian et de l'aire motrice supplémentaire. Ces régions communiquent entre elles par le faisceau fronto-occipital supérieur. Ainsi, une atteinte de ce faisceau entraîne des déficits de communication entre ces régions cérébrales. Les personnes âgées auront des difficultés à récupérer le contenu de l'intention en lien avec des difficultés de communication entre le précuneus et le lobe temporal médian, des difficultés dans le contrôle du temps liées à une diminution de l'intégrité de la substance blanche de la *corona radiata* qui relie le cortex préfrontal antérieur et le précuneus.

De façon intéressante, les substrats que nous retrouvons sont associés à des difficultés de binding relationnel et au ralentissement de la vitesse de traitement en lien avec le déclin en mémoire prospective *time-based*. Cela suggère des difficultés d'association réflexive entre la composante prospective et la composante rétrospective chez les personnes âgées.

1.1.2.2. Altérations fonctionnelles des réseaux de connectivité au repos

Les corrélats de la connectivité au repos et les processus cognitifs ont été peu étudiés de façon conjointe. La littérature avait montré qu'une altération du DMN était en lien avec des performances déficitaires en mémoire épisodique verbale (Salami et al., 2014; Staffaroni et al., 2018; Wang et al., 2010; Ward et al., 2015) et en mémoire épisodique visuospatiale, avec des diminutions de la connectivité dans les réseaux frontopariétaux et somatomoteurs (Suri et al., 2017).

Dans la deuxième étude de cette thèse, nous avons pu, pour la première fois, mettre en évidence que des altérations de la connectivité au repos sont associées au déclin de la mémoire prospective *time-based* lié à l'âge. Contrairement aux études précédentes, nous ne retrouvons pas le DMN dans nos analyses. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que, dans notre étude, les réseaux postérieurs de la connectivité au repos semblent plus impactés par l'âge que les réseaux antérieurs. Quelques études antérieures confirment ce résultat (Jockwitz et al., 2017; Varangis et al., 2019), mais l'inverse est également retrouvé dans la littérature (Damoiseaux et al., 2008; Koch et al., 2010).

Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les sujets de notre étude sont relativement jeunes (âge moyen 62 ans). L'étude de Staffaroni et al. (2018) avait d'ailleurs mis en évidence une hausse de la connectivité au repos au niveau du cortex frontal autour de 60 ans, en accord avec le modèle compensatoire PASA, dans le but de compenser l'altération fonctionnelle des réseaux postérieurs.

Nos résultats suggèrent le rôle d'un réseau comprenant le réseau de la saillance (i.e., cortex central operculaire), le réseau somato-moteur (i.e., gyrus précentral) et le réseau fronto-pariétal (i.e., aire motrice supplémentaire) dans le déclin de la mémoire prospective *time-based*. L'altération de ce réseau semble expliquer les difficultés des sujets âgés dans la détection des indices dans l'environnement pour contrôler le temps, dans la flexibilité pour alterner entre la tâche en cours et la tâche prospective ainsi que dans la préparation de la réponse motrice. D'un point de vue fonctionnel, les personnes âgées peuvent avoir des difficultés à désengager les réseaux au repos pour activer les réseaux nécessaires à l'exécution de la tâche. En accord avec l'étude de Gonneaud et al. (2017) issue de la même cohorte, un processus de dédifférenciation semble se produire au cours du vieillissement, expliqué par des difficultés à recruter des mécanismes neuronaux spécifiques et à désengager certaines régions pendant la tâche. Ce processus de dédifférenciation pourrait être la conséquence d'une désactivation insuffisante des réseaux fonctionnels au repos (Malagurski et al., 2020). Avec l'âge, le fonctionnement synchrone des régions peut également diminuer. La communication entre les réseaux au repos est assurée par les fibres de substance blanche (Greicius et al., 2009). Nos résultats révèlent également que le fonctionnement déficitaire des réseaux au repos est associé à des altérations des faisceaux de substance blanche.

1.1.2.3. Un possible rôle conjoint des atteintes structurales et fonctionnelles dans le déclin ?

Nos résultats révèlent que les altérations fonctionnelles au repos liées à l'âge sont associées à des diminutions de l'intégrité de la substance blanche au niveau de la *corona radiata* et de la capsule externe. Une seule étude avait montré une corrélation entre l'altération de la *corona radiata* et l'altération du réseau par défaut (DMN) en lien avec le déclin de la mémoire épisodique dans le vieillissement (Andrews-Hanna et al., 2007). Les résultats des études 1 et 2 viennent compléter ces données et amènent à une meilleure compréhension des altérations cérébrales à l'origine du déclin de la mémoire prospective *time-based*. Nos résultats suggèrent que les altérations structurales et

fonctionnelles jouent un rôle dans le déclin. Il est cependant difficile de conclure sur le sens de cette relation. Est-ce l'atteinte du faisceau de substance blanche qui amène à une altération fonctionnelle du réseau ou l'inverse ? D'autres facteurs neurobiologiques entrent certainement en compte dans ce modèle. De plus, d'autres réseaux parallèles peuvent contribuer aux altérations sans ressortir dans les analyses. Il est donc difficile de conclure à un effet de médiation direct entre corrélats anatomiques, fonctionnels et cognitifs.

1.2. Fonctionnement de la mémoire prospective dans le vieillissement pathologique

1.2.1. Atteinte de la mémoire prospective dans la Maladie d'Alzheimer

Bien que peu mesuré par rapport au versant rétrospectif, le versant prospectif de la mémoire épisodique n'échappe pas aux effets du vieillissement pathologique. Les plaintes des patients ont souvent trait à des oublis en faveur d'un déficit de mémoire prospective (e.g., oublis de rendez-vous, difficultés à respecter l'observance des médicaments), un déficit que nous retrouvons dans l'étude 3 de cette thèse, mis en évidence par une procédure originale d'évaluation en réalité virtuelle.

1.2.1.1. Déficit généralisé dès l'encodage : un marqueur cognitif précoce

Notre troisième étude confirme l'altération généralisée de la mémoire prospective dès le stade léger de la maladie d'Alzheimer. Ce résultat corrobore les données de la littérature montrant un déclin généralisé et précoce de la mémoire prospective chez les patients à un stade léger de la maladie d'Alzheimer, contrairement au vieillissement normal qui s'accompagne d'un déclin uniquement lorsque le rappel des intentions nécessite le recrutement de processus de contrôle attentionnel, comme pour la mémoire prospective *time-based* (Eusop-Roussel et al., 2019; Huppert et al., 2000; Huppert & Beardsall, 1993). Ces difficultés sont présentes dès l'apprentissage des sept intentions nécessitant un nombre plus élevé de répétitions chez les patients par rapport aux sujets âgés sains pour les encoder. Ce résultat n'est pas surprenant car l'encodage en mémoire épisodique est altéré très tôt dans la maladie d'Alzheimer (Ergis & Eusop-Roussel, 2008) et l'encodage en mémoire prospective utilise des processus similaires.

1.2.1.2. Déficit de rappel des intentions event-based et time-based

Cette étude indique également que les patients ont des difficultés à se souvenir des intentions event-based et *time-based*. Alors qu'ils sont capables de se souvenir de quelques intentions event-based, aucun d'entre eux ne se souvient des intentions *time-based*. Ce résultat est conforme aux études précédentes montrant que le rappel des intentions *time-based* est le plus difficile pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer au stade léger (Dermody et al., 2015; Maylor et al., 2002; Troyer & Murphy, 2007). Dans notre étude, afin de rappeler les intentions *time-based* au moment opportun, les individus ont dû initier eux-mêmes la vérification de l'horloge, celle-ci n'étant pas intégrée à l'environnement virtuel. Par conséquent, les patients devaient régulièrement déplacer le centre de leur attention de l'environnement virtuel vers l'horloge, et inversement afin de vérifier l'horloge tout en surveillant l'environnement virtuel pour détecter des indices prospectifs. Au cours de l'expérience, nous avons observé que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne vérifiaient jamais l'horloge, ce qui peut suggérer que leurs difficultés mnésiques ne leur permettaient pas de partager leurs ressources attentionnelles entre les deux tâches, en accord avec la théorie des PAM. Dans notre étude, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer semblaient avoir oublié les intentions *time-based*, comme le confirment les résultats d'un test de rappel post-tâche, où ils étaient incapables de retrouver l'intention. Il est intéressant de noter que lorsqu'on leur a demandé d'indiquer les stratégies qu'ils avaient utilisées au cours de la tâche à la fin de l'expérience, les personnes âgées saines ont indiqué qu'elles s'étaient principalement concentrées sur les intentions *time-based*, car elles avaient prévu des difficultés à se souvenir des intentions liées au temps. Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'ont pas signalé l'utilisation d'une telle stratégie suggérant un trouble de la métacognition.

1.2.1.3. Déficit de rappel des composantes prospectives et rétrospectives

Un autre résultat principal de cette étude est que, outre le fait que le rappel des deux composantes, prospective et rétrospective, a été trouvé altéré chez les patients, ils ont rencontré plus de difficultés à se rappeler de la composante rétrospective que de la composante prospective. Les deux études antérieures avaient montré une altération équivalente du rappel des deux composantes (Jones et al., 2006). Notre résultat n'est pas surprenant car le rappel de la

composante rétrospective repose principalement sur la mémoire épisodique rétrospective (Hainselin et al., 2011), qui est gravement altérée dans la maladie d'Alzheimer. L'atteinte de la composante prospective semble s'expliquer par les difficultés de planification lors de l'encodage de la composante et de flexibilité chez les patients. A nouveau, ce résultat suggère des difficultés dans la surveillance attentionnelle de l'environnement virtuel et du temps ne permettant pas de détecter les indices prospectifs. Il est intéressant de noter que, lorsqu'ils se rappelaient correctement de la composante prospective des intentions event-based et donnaient une réponse pour la composante rétrospective, les patients avaient tendance à fournir une action prototypique mais incorrecte (par exemple, "au bureau de poste, je poste une lettre" au lieu de "j'achète un carnet de timbres") laissant supposer des difficultés de stratégie de recherche en mémoire du contenu de l'intention.

1.2.1.4. Déficit quelle que soit la force du lien entre indice prospectif et intention

L'effet de la force du lien n'est pas retrouvé chez les patients Alzheimer, ce qui confirme une altération conjointe des processus automatiques et contrôlés. Ce résultat est cohérent avec les études précédentes qui avaient montré une atteinte généralisée (Maylor et al., 2002; McDaniel et al., 2011), quelle que soit la force du lien. Même lorsque l'indice entretient un lien étroit avec la composante rétrospective, les processus automatiques des patients ne sont pas suffisants. Ce constat fait écho à la théorie réflexive associative (*reflexive-associative theory*) proposée par Guynn et al. (1998). La mémoire inclut un système de récupération associatif automatique entre l'indice et la composante rétrospective stockée en mémoire, sous-tendu par l'hippocampe. Dès qu'un indice se présente dans l'environnement, et qui correspond fortement à une représentation stockée en mémoire à long terme, le système va l'associer automatiquement au contenu de l'intention grâce aux capacités de binding. Néanmoins, comme l'hippocampe est atteint dans la maladie d'Alzheimer, le système n'est plus capable de faire remonter automatiquement à la conscience l'action qui était associée à l'indice. De plus, nous trouvons un lien chez les patients entre les capacités de mémoire sémantique et les performances de rappel des intentions event-based non liées. Ce résultat inédit suggère que la mémoire sémantique est impliquée dans la création de liens entre l'indice prospectif et l'action à réaliser lorsque ces deux éléments sont faiblement associés. Ce lien est déterminant pour mémoriser l'intention et reconnaître l'indice prospectif.

Nos études suggèrent que le déclin de la mémoire prospective dans le vieillissement normal s'explique par des troubles « apparents » (non réellement mnésiques) liés au déclin des processus exécutivo-attentionnels, via l'atteinte du réseau fronto-pariétal à la fois au niveau structural et fonctionnel comme montré dans les études 1 et 2. A l'inverse, le déclin de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer est consécutif à des troubles « authentiques » affectant les processus automatiques et contrôlés de la mémoire pour rappeler les intentions prospectives. L'utilisation de la réalité virtuelle dans l'étude 3 a permis d'évaluer les capacités de mémoire prospective dans une situation proche de la vie quotidienne. Différents profils d'atteinte de la mémoire prospective ont pu être mis en évidence au cours du vieillissement, notamment un déficit qui se généralise au cours de la maladie d'Alzheimer.

1.3. Intégration des résultats cognitifs et cérébraux

Les modèles actuels de la mémoire prospective ont été construits à partir des données récoltées chez des sujets jeunes. Pour l'instant, ces modèles ne prennent pas en compte les altérations cérébrales liées au vieillissement pouvant expliquer le déclin de la mémoire prospective. Notre proposition de schéma intégratif pourrait répondre à cette question. Afin de construire ce schéma, nous avons emprunté les régions et mécanismes à d'autres conceptions qui semblent coïncider avec nos résultats.

Nous avons gardé les deux voies du réseau fronto-pariétal issues du modèle de McDaniel et al. (2011) dont fait partie le faisceau fronto-occipital que nous retrouvons altéré. Ce réseau comprend une voie ventrale impliquée dans les processus automatiques et une voie dorsale impliquée dans les processus contrôlés comme dans la mémoire prospective *time-based*.

A partir du modèle de Cona et al. (2015), nous avons repris plusieurs régions cérébrales proposées : l'insula impliquée dans la détection des indices pertinents dans l'environnement, les cortex cingulaire antérieur et postérieur impliqués respectivement dans le maintien de l'intention et la récupération de la composante rétrospective, en lien avec le cortex pariétal ventral et le lobe temporal médian. Ces régions sont reliées au cortex préfrontal antérieur qui permet le partage des ressources attentionnelles entre la tâche en cours et la tâche de mémoire prospective. L'aire motrice supplémentaire, en lien avec le cortex préfrontal antérieur et le gyrus pré-postcentral,

permet d'exécuter l'intention. A ce modèle, nous avons ajouté le thalamus, impliqué dans la préparation, dans le but d'exécuter une intention à venir.

Le modèle cognitif de Zuber & Kliegel (2020) a été également pris en compte. La capacité de mise à jour afin de surveiller les indices dans l'environnement, la flexibilité pour alterner entre les tâches, et l'inhibition pour interrompre la tâche en cours pour réaliser l'intention. En plus de ces fonctions, nous avons rajouté la capacité de binding qui permet, dès l'indice détecté, d'associer la composante rétrospective correspondante.

Au sein de ce schéma, les faisceaux altérés ont été ajoutés. Nous observons qu'une altération au niveau du faisceau fronto-occipital entraîne une altération de la voie dorsale impliquée dans la récupération du contenu de l'intention, l'estimation du temps, le maintien de l'intention, et l'exécution de celle-ci.

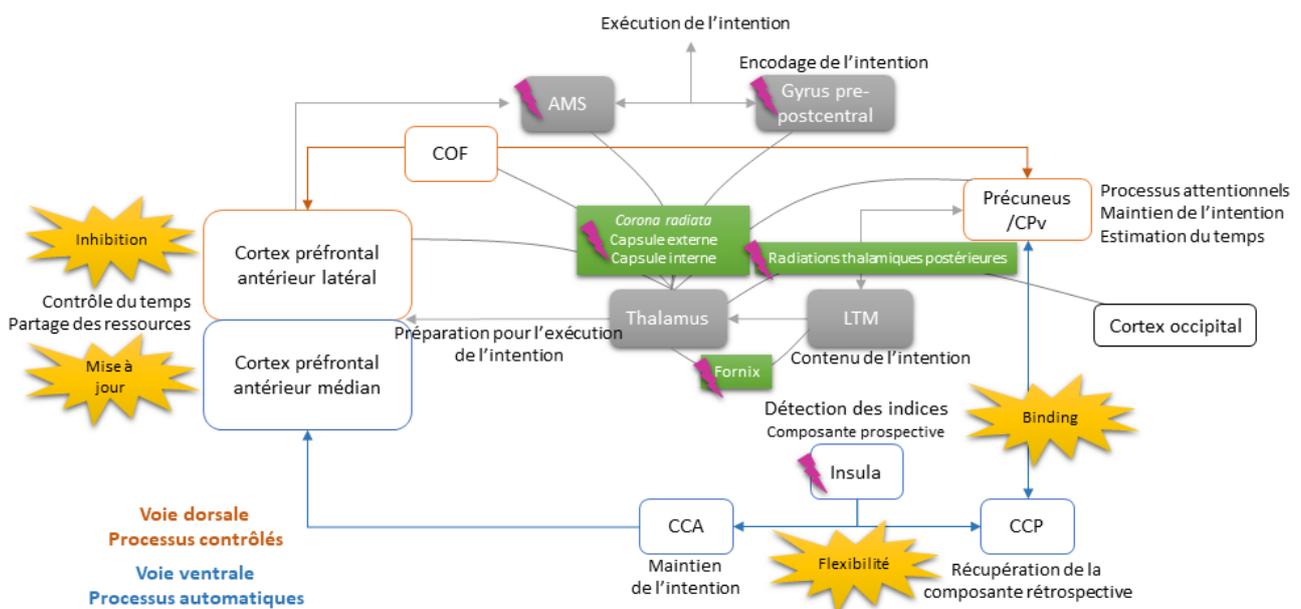


Figure 19: Modèle du vieillissement de la mémoire prospective représentant les régions cérébrales principales impliquées dans la mémoire prospective en lien avec les atteintes structurales et fonctionnelles ainsi que les corrélats cognitifs.

Note. La mémoire prospective est sous-tendue par un réseau fronto-pariétal se divisant en deux voies : une voie ventrale (orange) impliquée dans les processus automatiques et la récupération de l'intention et une voie dorsale (bleue) impliquée dans les processus contrôlés et la récupération du contenu de l'intention. Les éclairs représentent les faisceaux (corona radiata, capsule externe, capsule interne,

fornix, et radiations thalamiques postérieures) et régions au repos (Insula/cortex central operculaire, aire motrice supplémentaire, et gyrus pré-postcentral) altérés en lien avec la mémoire prospective time-based. Les bulles jaunes représentent les fonctions exécutives impliquées dans la mémoire prospective. Abréviations : AMS = aire motrice supplémentaire, CCA = cortex cingulaire antérieur, CCP = cortex cingulaire postérieur, COF = champs oculaires frontaux, CPv = cortex pariétal ventral, LTM = lobe temporal médian.

Les substrats cérébraux du déclin de la mémoire prospective dans le vieillissement pathologique restent pour l'heure peu étudiés et mériteraient qu'on s'y attarde. Ainsi, il serait possible d'observer l'évolution des altérations cérébrales entre le vieillissement sain et le vieillissement pathologique, et d'établir des marqueurs d'une atteinte précoce de la mémoire prospective. Enfin, une structure cérébrale mériterait dans les études futures un peu plus d'exploration : le cervelet. Cette structure, reliée au cortex frontal et aux structures sous-corticales, semble avoir un rôle dans l'estimation du temps (Ivry & Keele, 1989; Mioni & Stablum, 2014) mais reste très peu prise en compte dans les études.

2. Effets de stéréotypes liés à l'âge sur les performances cognitives chez des patients avec plainte mnésique : étude en neuropsychologie et neuroimagerie

Afin de réduire la pression évaluative, nous avons utilisé une technique similaire à celle de Mazerolle et al. (2017) qui avait pour but de réduire la menace du stéréotype en informant les sujets sur ce phénomène. Les tests les plus impactés par l'effet de menace du stéréotype sont ceux incluant une composante mnésique car le stéréotype négatif lié au vieillissement le plus représenté est celui du déclin de la mémoire. Ces stéréotypes négatifs sont internalisés chez les personnes âgées et vont créer des attentes négatives et des craintes à propos du vieillissement (Levy, 1996). Lorsque les patients avec une plainte mnésique sont confrontés à un test de mémoire (e.g., RLRI-16), ils vont avoir peur implicitement de confirmer le stéréotype lié à leur groupe. Des auteurs ont constaté que la mémoire était affectée négativement lorsque les sujets âgés étaient testés dans des conditions où la composante mnésique de la tâche était soulignée oralement, par opposition à des conditions où le mot "mémoire" n'était pas directement référencé (Chasteen et al., 2005; Rahhal et al., 2001). Le simple fait de mentionner les mots « mémoire », « rappel », va déclencher l'effet de menace du stéréotype engendrant un rappel moindre du nombre de mots, comme nous l'avons

observé chez les patients de la condition standard dans AGING. Ce résultat complète les données précédentes en laboratoire (Barber et al., 2015; Barber & Mather, 2013; Follenfant & Atzeni, 2020; Hess et al., 2003) et souligne la présence de cet effet en situation clinique. Nos résultats suggèrent que les bilans neuropsychologiques semblent biaisés par les stéréotypes négatifs liés à l'âge.

Au sein de la mémoire épisodique, l'effet de menace n'a pas le même impact sur les différents processus. Nos résultats révèlent que la menace a un effet selon le processus attentionnel qu'implique l'information mnésique. En effet, les performances en rappel libre sont plus impactées que les performances en reconnaissance. La recollection recrute des processus contrôlés analytiques pour associer les détails au contexte tandis que la reconnaissance recrute davantage de processus automatiques globaux pour retrouver une information sur la base de la familiarité (Bastin et al., 2019; Bastin & Van der Linden, 2003). La mémoire épisodique verbale en comparaison à la mémoire épisodique visuelle évaluée par la figure de Rey est plus sensible à la menace du stéréotype. L'effet de menace est plus important sur les processus contrôlés car la menace monopolise les ressources cognitives (Mazerolle et al., 2012). La menace engendre une réponse physiologique accrue dans le but de supprimer les émotions négatives liées aux stéréotypes négatifs nécessitant des processus contrôlés (Schmader et al., 2008). Ce déficit en processus contrôlés réduit également les capacités de mémoire de travail, ce qui est visible dans la tâche du N-back dans notre étude. Les capacités de mémoire prospective *time-based* sont également déficitaires car le monitoring du temps a besoin des processus contrôlés. Les stratégies de recherche en mémoire comme dans les fluences n'échappent pas non plus à l'effet de la menace (voir Tableau 1).

Cet effet est également retrouvé sur le nombre de persévérations, plus conséquent sous la menace, à la partie B du TMT. Dans une situation où la tâche n'est pas reliée à une composante mnésique mais qu'elle recrute des processus contrôlés, l'effet *spillover* va amener la menace du stéréotype à impacter le test (Inzlicht & Kang, 2010). A l'inverse, les tests nécessitant plutôt des processus automatiques comme la partie A du TMT ne sont pas perturbés.

Tableau 1: Effet de la menace du stéréotype sur les tests proposés durant un bilan neuropsychologique

	Tests	Domaine évalué	Effet de la menace (OUI/NON)
1	RLRI-16	Mémoire épisodique	Encodage = NON Rappel = OUI Reconnaissance = NON
2	FlexoTest	Attention visuo-spatiale	NON
3	Partie A et B du Trail Making Test	Flexibilité	Partie A = NON Partie B = OUI
4	Tâche de Stroop	Inhibition	NON
5	Tâche du N-back	Mémoire de travail	OUI
6	Fluence sémantique et lexicale	Fluence verbale	Sémantique = OUI Lexicale = OUI
7	La figure de Rey (copie et rappel différé)	Visuo-construction et mémoire	Visuo-construction = OUI Mémoire = NON
8	Le Boston Naming test	Capacités langagières	OUI
9	Tâche MemPro	Mémoire prospective	OUI

La réduction de l'effet de menace par la video informative a un impact sur les performances. La video était diffusée deux fois : une première fois avant le RLRI-16 et une seconde fois après la tâche de Stroop. Nous observons que la répartition des tests semble avoir joué un rôle sur l'impact de la menace. Par exemple, l'effet de menace n'est pas retrouvé sur le test de Stroop qui est éloigné de la première video. Il semblerait que la seconde video ait eu un effet plus étendu sur les performances que la première. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la plupart des tests après la seconde video font appel à la mémoire. Nous pouvons faire l'hypothèse que l'effet de la menace est prolongé dans le temps lorsque plusieurs tests avec une composante mnésique se succèdent. Il serait intéressant dans les bilans, d'alterner entre test mnésique et test exécutif afin de contrer l'effet étendu de la menace.

Bien que les résultats comportementaux aillent dans le sens de nos hypothèses, les diagnostics à distance (9 mois) de l'évaluation et la neuroimagerie nous ont conduit à les relativiser. Nous nous

attendions à ce que plus de patients de la condition standard reviennent à la normale ou SCI après 9 mois. Or, ces patients sont restés stables, voire ont développé des symptômes pour certains d'entre eux, conduisant au diagnostic de maladie d'Alzheimer. Ce résultat va a priori à l'encontre de nos hypothèses initiales. Toutefois, on peut se demander si, lors de cette consultation de suivi après 9 mois, le stéréotype négatif ne demeure pas activé dû à une réduction moins efficace de la menace par l'écriture expressive. Cela a pu biaiser la ligne de base que nous souhaitions mettre en place pour tous les patients, afin d'effectuer un diagnostic clinique dans les meilleures conditions. La neuroimagerie, proposée à un nombre restreint de participants, a souligné la présence de biomarqueurs amyloïdes et d'atteintes de la densité de la substance grise chez les patients de la condition standard par rapport aux patients de la condition réduction. De plus, la plupart des patients ayant bénéficié de l'examen d'imagerie étaient MCI multidomains, en accord avec les atteintes corticales observées. Ceci pourrait notamment provenir d'une répartition malencontreuse avec davantage de patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans la condition standard que dans la condition de réduction de la menace. Pour ces raisons, les interprétations proposées devront être revues avec l'inclusion d'un échantillon plus important de patients.

Notre étude a souligné l'intérêt d'agir sur les effets des facteurs psychosociaux en milieu clinique. Même si la bienveillance des neuropsychologues est de mise dans les bilans cliniques, l'effet de menace agit de manière implicite et donc sans que le professionnel ou le patient ne s'en aperçoive. Cette étude ouvre la perspective de porter un regard plus attentif aux effets implicites des stéréotypes du vieillissement durant les bilans en informant le patient sur ce phénomène et en intégrant cette démarche dans notre pratique. La mesure psychométrique obtenue doit être une mesure fidèle des véritables capacités de la personne. Par ailleurs, il serait intéressant de privilégier des tâches plus écologiques au sein des bilans permettant d'évaluer plus précisément, sans l'anxiété générée par les tests, les processus cognitifs des personnes.

3. Au croisement des deux objets d'études de la thèse

3.1. Effet de la menace du stéréotype dans l'évaluation de la mémoire prospective

Au sein de l'étude AGING, nous avons montré pour la première fois en situation clinique que l'effet de la menace du stéréotype avait un impact sur les performances de mémoire prospective *time-based* des patients. Des résultats similaires avaient été mis en évidence dans l'étude de Zuber et al. (2019) sur la mémoire prospective event-based chez des sujets âgés sains. La menace du stéréotype monopolise les processus exécutivo-attentionnels amenant à des déficits dans les tâches qui recrutent ces processus comme la mémoire prospective *time-based*. Ainsi, nous pouvons nous demander si l'effet de la menace n'a pas eu un impact sur nos résultats dans les trois premières études de cette thèse. L'apprentissage des intentions a pu déclencher l'effet de menace car il active le stéréotype négatif relié à la composante mnésique. Les conditions de passation peuvent être anxiogènes. Dans les études 1 et 2, l'examen IRM a sûrement créé de l'anxiété chez les participants âgés et a pu déclencher l'effet de menace. De même dans l'étude 3, les patients ont pu être impressionnés par le matériel proposé (ordinateur, volant, pédales) pour se déplacer dans la ville virtuelle et « perdre leurs moyens » face à la tâche. D'ailleurs durant les prétests, les patients ont eu des difficultés à utiliser l'ensemble du matériel et nous avons fini par proposer uniquement l'utilisation des pédales (frein et accélération) pendant que la voiture avançait en autonomie. Les patients n'avaient plus à se soucier du volant. De plus, les expérimentateurs sont souvent des personnes jeunes susceptibles de renforcer l'effet de la menace.

L'effet paradoxal de l'âge se manifeste par un effet délétère de l'âge sur les performances chez les individus âgés, comparativement aux individus jeunes dans les tâches se déroulant dans un contexte de laboratoire. En situation naturelle, cet effet s'inverse avec un effet positif en faveur des individus âgés. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour rendre compte de ce phénomène (Haines et al., 2020). Il pourrait également s'expliquer par l'effet de menace du stéréotype intervenant dans les situations de laboratoire. Les tâches expérimentales évaluant la mémoire prospective sont souvent complexes, générant de l'anxiété chez les personnes âgées et amenant à une diminution de leur performance. A l'inverse, en situation naturelle, les intentions proposées reflètent des situations de la vie quotidienne qui vont moins activer les stéréotypes négatifs liés à

l'âge. Une étude portant sur l'effet de menace sur les performances de mémoire prospective en situation de laboratoire comparativement à une situation naturelle serait pertinente dans le futur.

3.2. Evolution de la mémoire prospective au stade MCI : entre vieillissement sain et vieillissement pathologique

L'évaluation de la mémoire prospective dans l'étude AGING nous a permis d'évaluer la mémoire prospective chez des patients avec une plainte mnésique évoluant pour la majorité vers le stade MCI. De manière intéressante, les résultats de l'étude AGING s'inscrivent dans ceux de notre troisième étude de la mémoire prospective proposée à des patients Alzheimer. Nos résultats suggèrent que la mémoire prospective est impactée précocement, dès le stade MCI. Toutefois, les patients au stade MCI dans l'étude AGING conservent des capacités résiduelles de rappel des intentions alors qu'aucune intention *time-based* n'avait été rappelée dans l'étude 3 par les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces capacités résiduelles peuvent être attribuées au fonctionnement exécutif restant ainsi qu'à des capacités résiduelles en mémoire épisodique rétrospective chez ces patients MCI par rapport à des patients Alzheimer. Ces capacités résiduelles leur permettent d'arriver à rappeler les composantes prospective et rétrospective, contrairement aux patients Alzheimer où le rappel des deux composantes est déficitaire. Néanmoins, les intentions non rappelées sont associées à l'altération précoce de la mémoire rétrospective (Hainselin et al., 2011) et à la perturbation des processus exécutifs et contrôlés (Karantzoulis et al., 2009). Cette perturbation s'observe lorsque la tâche de mémoire prospective est ajoutée à la tâche en cours, les patients ont des difficultés à diviser leur attention, faisant diminuer leur performance à la tâche en cours. Des auteurs avaient mis en avant une perturbation de la mémoire prospective au stade MCI, liée à une diminution des capacités d'attention divisée (Troyer & Murphy, 2007), associée à des troubles de flexibilité nécessaire au désengagement de la tâche en cours (Eusop-Roussel et al., 2019). L'étude AGING nous a permis de mettre en avant la présence d'une altération de la mémoire prospective au sein des stades pré-démenciels de la maladie d'Alzheimer. Ces résultats sont tout de même à nuancer car l'étude AGING ne comporte pas de groupe contrôle et la tâche MemPro n'a pas encore été validée auprès de sujets âgés sains. Nos résultats concordent avec les données de la littérature, indiquant une évolution croissante des troubles de mémoire prospective avec l'avancée des troubles cognitifs, liés à une entrée possible dans le vieillissement

pathologique (Kazui et al., 2005; Maylor et al., 2002; Troyer & Murphy, 2007). Des auteurs avaient d'ailleurs montré que l'altération de la mémoire prospective pouvait être plus précoce que celle observée dans la mémoire épisodique rétrospective (Huppert & Beardsall, 1993; Jones et al., 2006). Ainsi, l'évaluation de la mémoire prospective au sein des bilans neuropsychologiques semble être pertinente pour différencier le déclin de la mémoire prospective dans le vieillissement normal du déclin de la mémoire prospective dans le vieillissement pathologique.

3.3. Implications cliniques globales de l'évaluation de la mémoire prospective et la réduction de la menace du stéréotype

L'évaluation de la mémoire prospective en laboratoire manque de validité écologique. Les intentions proposées sont déjà planifiées à l'avance avec des délais relativement courts pour les réaliser. Les tâches écologiques essayent de pallier ces limites et tentent de refléter les processus mis en œuvre dans la vie quotidienne. Les tâches de réalité virtuelle constituent un compromis intéressant pour évaluer la mémoire prospective de manière écologique. Néanmoins, la ville virtuelle proposée dans l'étude 3 garde un caractère expérimental et s'éloigne des situations réalistes. Il serait intéressant de proposer une immersion réelle dans une ville ou dans une maison dans laquelle les sujets pourraient réaliser des intentions qu'ils auraient eux-mêmes planifiées. Cela permettrait de réduire la pression de l'évaluation.

Il semble également intéressant de développer des tâches écologiques pour évaluer la mémoire prospective dans les évaluations neuropsychologiques. Contrairement à la mémoire épisodique, l'évaluation de la mémoire prospective est rarement intégrée lors des consultations mémoire. L'évaluation de la mémoire prospective pourrait être une mesure de diagnostic précoce de la maladie. Il est pertinent d'objectiver les plaintes de mémoire prospective souvent rapportées par les personnes venant en consultation. La tâche que nous avons proposée dans l'étude AGING était implémentée sur tablette tactile. Elle s'est révélée très complexe pour les patients, d'autant plus qu'elle était réalisée en fin de bilan. Cette tâche a évolué depuis ; elle a été simplifiée et inclut désormais des intentions *time-based* et *event-based* avec des délais de 5 et 15 min. Elle pourrait donc être réalisée dans le cadre d'un bilan. Une évaluation plus écologique a également émergé dans notre laboratoire dans le but de mieux appréhender les difficultés rencontrées par les patients avec une plainte mnésique qui n'a pas été objectivée. L'épreuve MemPro clinic (**Annexe A**) s'intègre au sein du bilan neuropsychologique et inclut 4 petites actions écologiques, *time-based* et *event-*

based, avec des délais de 5 et 15 minutes (e.g., dans 5 minutes, vous devrez me demander une feuille blanche afin d'y inscrire le nom de votre médecin traitant), que doit réaliser le patient au cours du bilan.

Une autre perspective pertinente est d'agir sur l'impact des stéréotypes négatifs liés à l'âge au cœur des évaluations psychométriques et expérimentales, responsable de nombreux effets délétères. Il est important, de la part des neuropsychologues, de déconstruire ces stéréotypes auprès des patients et des aidants en les informant sur le phénomène par l'utilisation de supports explicatifs. Cette intervention en début de bilan permettra de désactiver le lien entre les stéréotypes négatifs et les comportements liés à ces stéréotypes. Il est important également de travailler sur l'individuation de la personne. L'étude de Follenfant & Atzeni (2020) avait montré que recentrer les personnes âgées sur elles-mêmes permettait de réduire l'effet de la menace du stéréotype sur les tests neuropsychologiques. De manière plus globale, il est primordial que chacun agisse à son échelle pour limiter les stéréotypes négatifs du vieillissement et engendrer un changement d'attitude progressif au sein de la société entière.

Références bibliographiques

- Aberle, I., Rendell, P. G., Rose, N. S., McDaniel, M. A., & Kliegel, M. (2010). The age prospective memory paradox: Young adults may not give their best outside of the lab. *Developmental Psychology*, 46(6), 1444–1453. <https://doi.org/10.1037/a0020718>
- Adam, S., Joubert, S., & Missotten, P. (2013). L'âgisme et le jeunisme : conséquences trop méconnues par les cliniciens et chercheurs ! *Revue de Neuropsychologie*, 5(1), 4–8. <https://doi.org/10.1684/nrp.2013.0248>
- Adam, S., Missotten, P., Flamion, A., Marquet, M., Clesse, A., Piccard, S., Crutzen, C., & Schroyen, S. (2017). Vieillir en bonne santé dans une société âgiste... *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 17(102), 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2017.05.001>
- Allport, G. W. (1954). *The nature of prejudice* (Addison-We).
- Anderson, J. R. (1983). *The architecture of cognition*. Harvard University Press.
- Andrews-Hanna, J. R., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Lustig, C., Head, D., Raichle, M. E. E., & Buckner, R. L. (2007). Disruption of Large-Scale Brain Systems in Advanced Aging. *Neuron*, 56(5), 924–935. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.038>
- Aronson, J., & Steele, C. M. (1995). Stereotype Threat and the Intellectual Test Performance of African Americans. In *Journal of Personality and Social Psychology* (Vol. 69, Issue 5, pp. 797–811). [http://epa.sagepub.com/content/26/3/237.refs%5Cnhttp://epa.sagepub.com/content/26/3/237.abstract%5Cnhttp://www.solutionsbayarea.com/TestPrepDiscussionPaper.pdf%5Cnhttp://www.ssc.wisc.edu/~jpilavi/965/Cone 2003.pdf](http://epa.sagepub.com/content/26/3/237.refs%5Cnhttp://epa.sagepub.com/content/26/3/237.abstract%5Cnhttp://www.solutionsbayarea.com/TestPrepDiscussionPaper.pdf%5Cnhttp://www.ssc.wisc.edu/~jpilavi/965/Cone%202003.pdf)
- Ashmore, R. D., & Del Boca, F. K. (1981). Conceptual approaches to stereotypes and stereotyping. In D. L. Hamilton (Ed.), *Cognitive process in stereotyping and intergroup behavior* (pp. 1–35). Erlbaum.
- Attree, E. A., Dancy, C. P., & Pope, A. L. (2009). An assessment of prospective memory retrieval in women with chronic fatigue syndrome using a virtual-reality environment: An initial study. *Cyberpsychology and Behavior*, 12(4), 379–385. <https://doi.org/10.1089/cpb.2009.0002>
- Bailey, P. E., Henry, J. D., Rendell, P. G., Phillips, L. H., & Kliegel, M. (2010). Dismantling the “age-prospective memory paradox”: The classic laboratory paradigm simulated in a naturalistic setting. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 63(4), 646–652. <https://doi.org/10.1080/17470210903521797>
- Barban, F., Carlesimo, G. A., Macaluso, E., Caltagirone, C., & Costa, A. (2014). Functional interplay between stimulus-oriented and stimulus-independent attending during a prospective memory task. *Neuropsychologia*, 53(1), 203–212. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.001>
- Barban, F., Scalici, F., Carlesimo, G. A., Macaluso, E., Caltagirone, C., & Costa, A. (2020). Medio-lateral functional dissociation of the rostral prefrontal cortex with focal/non-focal cues during a prospective memory task. *Brain Imaging and Behavior*, 14(4), 1175–1186. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00063-1>
- Barber, S. J., & Mather, M. (2013). Stereotype Threat Can Both Enhance and Impair Older Adults' Memory. *Psychological Science*, 24(12), 2522–2529. <https://doi.org/10.1177/0956797613497023>
- Barber, S. J., Mather, M., & Gatz, M. (2015). How Stereotype Threat Affects Healthy Older Adults' Performance on Clinical Assessments of Cognitive Decline: The Key Role of Regulatory Fit. *Journals*

of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences, 70(6), 891–900.
<https://doi.org/10.1093/geronb/gbv009>

- Barnes, J., Bartlett, J. W., van de Pol, L. A., Loy, C. T., Scahill, R. I., Frost, C., Thompson, P., & Fox, N. C. (2009). A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(11), 1711–1723. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.010>
- Baron, J. C., Chételat, G., Desgranges, B., Perchet, G., Landeau, B., de la Sayette, V., & Eustache, F. (2001). In Vivo Mapping of Gray Matter Loss with Voxel-Based Morphometry in Mild Alzheimer's Disease. *NeuroImage*, 14(2), 298–309. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0848>
- Barrick, T. R., Charlton, R. A., Clark, C. A., & Markus, H. S. (2010). White matter structural decline in normal ageing: A prospective longitudinal study using tract-based spatial statistics. *NeuroImage*, 51(2), 565–577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.033>
- Bastin, C., & Meulemans, T. (2002). Are Time-Based and Event-Based Prospective Memory Affected by Normal Aging in the Same Way? *Current Psychology Letters*, 1(8), 105–121. <https://doi.org/10.4000/cpl.154>
- Bastin, Christine, Besson, G., Simon, J., Delhaye, E., Geurten, M., Willems, S., & Salmon, E. (2019). An integrative memory model of recollection and familiarity to understand memory deficits. *Behavioral and Brain Sciences*, 42, e281. <https://doi.org/10.1017/S0140525X19000621>
- Bastin, Christine, & Van der Linden, M. (2003). The contribution of recollection and familiarity to recognition memory: A study of the effects of test format and aging. *Neuropsychology*, 17(1), 14–24. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.1.14>
- Beck, S. M., Ruge, H., Walser, M., & Goschke, T. (2014). The functional neuroanatomy of spontaneous retrieval and strategic monitoring of delayed intentions. *Neuropsychologia*, 52(1), 37–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.020>
- Belleville, S., Rouleau, N., Van der Linden, M., & Collette, F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*, 17(1), 69–81.
- Bennett, I. J., Greenia, D. E., Maillard, P., Sajjadi, S. A., DeCarli, C., Corrada, M. M., & Kawas, C. H. (2017). Age-related white matter integrity differences in oldest-old without dementia. *Neurobiology of Aging*, 56, 108–114. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.013>
- Benoit, R. G., Gilbert, S. J., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2012). Rostral prefrontal cortex and the focus of attention in prospective memory. *Cerebral Cortex*, 22(8), 1876–1886. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr264>
- Bisiacchi, P. S., Cona, G., Schiff, S., & Basso, D. (2011). Modulation of a fronto-parietal network in event-based prospective memory: An rTMS study. *Neuropsychologia*, 49(8), 2225–2232. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.05.007>
- Bisiacchi, P. S., Tarantino, V., & Ciccola, A. (2008). Aging and prospective memory: the role of working memory and monitoring processes. *Aging Clinical and Experimental Research*, 20(6), 569–577. <https://doi.org/10.1007/BF03324886>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>

- Blanpain, N., & Chardon, O. (2011). Un papy-boom aura lieu, même si l'espérance de vie ne progressait plus. *Espace Populations Sociétés*, 2011/3, 617–637. <https://doi.org/10.4000/eps.4760>
- Blondelle, G., Hainselin, M., Gounden, Y., & Quaglino, V. (2020). Instruments Measuring Prospective Memory: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(5), 576–596. <https://doi.org/10.1093/arclin/aaa009>
- Blondelle, G., Quaglino, V., Yannick, G., Delthoor, A., Duclos, H., & Hainselin, M. (n.d.). *A French Tool for Assessment of Prospective Memory: Translation and Adapdation of the Virtual Week*.
- Brandimonte, M. A., & Passolunghi, M. C. (1994). The Effect of Cue-Familiarity, Cue-Distinctiveness, and Retention Interval on Prospective Remembering. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 47(3), 565–587. <https://doi.org/10.1080/14640749408401128>
- Brewer, G. A., Marsh, R. L., Clark-Foos, A., Meeks, J. T., Cook, G. I., & Hicks, J. L. (2011). A comparison of activity-based to event-based prospective memory. *Applied Cognitive Psychology*, 25(4), 632–640. <https://doi.org/10.1002/acp.1733>
- Brewer, M. B., Dull, V., & Lui, L. (1981). Perceptions of the elderly: Stereotypes as prototypes. *Journal of Personality and Social Psychology*, 41(4), 656–670. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.41.4.656>
- Brooks, B. M., Rose, F. D., Potter, J., Jayawardena, S., & Morling, A. (2004). Assessing stroke patients' prospective memory using virtual reality. *Brain Injury*, 18(4), 391–401. <https://doi.org/10.1080/02699050310001619855>
- Bugg, J. M., Scullin, M. K., & McDaniel, M. A. (2013). Strengthening encoding via implementation intention formation increases prospective memory commission errors. *Psychonomic Bulletin and Review*, 20(3), 522–527. <https://doi.org/10.3758/s13423-013-0378-3>
- Burgess, P. W., Dumontheil, I., & Gilbert, S. J. (2007). The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 290–298. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.004>
- Burgess, P. W., Dumontheil, I., Gilbert, S. J., Okuda, J., Schölvinck, M. L., & Simons, J. S. (2007). On the role of rostral prefrontal cortex (area 10) in prospective memory. In G. . Kliegel, M., McDaniel, M.A., Einstein (Ed.), *Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives* (pp. 235–260). Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates.
- Burgess, P. W., Gonen-Yaacovi, G., & Volle, E. (2011). Functional neuroimaging studies of prospective memory: What have we learnt so far? *Neuropsychologia*, 49(8), 2246–2257. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.014>
- Burgess, P. W., Quayle, A., & Frith, C. D. (2001). Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*, 39(6), 545–555. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00149-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00149-4)
- Burgess, P. W., Scott, S. K., & Frith, C. D. (2003). The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*, 41(8), 906–918. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00327-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00327-5)
- Butler, R. N. (1980). Ageism: A Foreword. *Journal of Social Issues*, 36(2), 8–11. <https://doi.org/10.1111/j.1540-4560.1980.tb02018.x>
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults : The HAROLD Model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85–100. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.17.1.85>

- Campbell, K. L., Grady, C. L., Ng, C., & Hasher, L. (2012). Age differences in the frontoparietal cognitive control network: Implications for distractibility. *Neuropsychologia*, *50*(9), 2212–2223. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.05.025>
- Carlesimo, G. A., & Oscar-Berman, M. (1992). Memory deficits in Alzheimer's patients: A comprehensive review. *Neuropsychology Review*, *3*(2), 119–169. <https://doi.org/10.1007/BF01108841>
- Ceci, S. J., & Bronfenbrenner, U. (1985). "Don't forget to take the cupcakes out of the oven": prospective memory, strategic time-monitoring, and context. *Child Development*, *56*(1), 152–164. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3987401>
- Chaby, L., & Narme, P. (2009). La reconnaissance des visages et de leurs expressions faciales au cours du vieillissement normal et dans les pathologies neurodégénératives. *Psychologie et NeuroPsychiatrie Du Vieillessement*, *7*(1), 31–42. <https://doi.org/10.1684/pnv.2008.0154>
- Chasteen, A. L., Bhattacharyya, S., Horhota, M., Tam, R., & Hasher, L. (2005). How Feelings of Stereotype Threat Influence Older Adults' Memory Performance. *Experimental Aging Research*, *31*(3), 235–260. <https://doi.org/10.1080/03610730590948177>
- Chasteen, A. L., Park, D. C., & Schwarz, N. (2001). Implementation Intentions and Facilitation of Prospective Memory. *Psychological Science*, *12*(6), 457–461. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00385>
- Chen, X., Liu, L., Wang, Y., Yang, T., Huang, J., Li, K., Zeng, Y., Cheung, E. F. C., Shum, D. H. K., van Amelsvoort, T., & Chan, R. C. K. (2019). Neural correlates of the effect of implementation intention on prospective memory. *PsyCh Journal*, *8*(2), 261–270. <https://doi.org/10.1002/pchj.257>
- Cherry, K. E., Martin, R. C., Simmons-D'Gerolamo, S. S., Pinkston, J. B., Griffing, A., & Drew Gouvier, W. (2001). Prospective remembering in younger and older adults: Role of the prospective cue. *Memory*, *9*(3), 177–193. <https://doi.org/10.1080/09658210143000092>
- Chetelat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mezenge, F., Poline, J. B., de la Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J.-C. (2007). Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain*, *131*(1), 60–71. <https://doi.org/10.1093/brain/awm288>
- Cohen, A.-L., Dixon, R. A., & Lindsay, D. S. (2005). The intention interference effect and aging: similar magnitude of effects for young and old adults. *Applied Cognitive Psychology*, *19*(9), 1177–1197. <https://doi.org/10.1002/acp.1154>
- Cohen, A., West, R., & Craik, F. I. (2001). Modulation of the prospective and retrospective components of memory for intentions in younger and older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *8*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1076/anec.8.1.1.845>
- Cohen, J. D., Botvinick, M., & Carter, C. S. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control? *Nature Neuroscience*, *3*(5), 421–423. <https://doi.org/10.1038/74783>
- Cona, G., Scarpazza, C., Sartori, G., Moscovitch, M., & Bisiacchi, P. S. (2015). Neural bases of prospective memory: A meta-analysis and the "Attention to Delayed Intention" (AtoDI) model. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *52*, 21–37. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.007>
- Craik, F. I. M. (1986). A functional account of age differences in memory. In F. I. M. Craik (Ed.), *Human Memory and Cognitive Capabilities, Mechanisms, and Performances* (pp. 409–422). Routledge. <http://ci.nii.ac.jp/naid/10029771314/en/>
- Cuddy, A. J. C., Norton, M. I., & Fiske, S. T. (2016). This Old Stereotype: The Pervasiveness and Persistence of the Elderly Stereotype. *Journal of Social Issues*, *72*(3), 614. <https://doi.org/10.1111/josi.12185>

- Cuttler, C., & Graf, P. (2007). Personality predicts prospective memory task performance: An adult lifespan study. *Scandinavian Journal of Psychology*, *48*(3), 215–231. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2007.00570.x>
- d'Ydewalle, G., Luwel, K., & Brunfaut, E. (1999). The Importance of On-going Concurrent Activities as a Function of Age in Time- and Event-based Prospective Memory. *European Journal of Cognitive Psychology*, *11*(2), 219–237. <https://doi.org/10.1080/713752309>
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J. S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Rombouts, S. A. R. B. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cerebral Cortex*, *18*(8), 1856–1864. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm207>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(37), 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- Dartigues, J.-F., Gagnon, M., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Commenges, D., Sauvel, C., Michel, P., & Salamon, R. (1992). The Paquid Epidemiological Program on Brain Ageing. *Neuroepidemiology*, *11*(1), 14–18. <https://doi.org/10.1159/000110955>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). ‘PASA’? The Posterior–Anterior Shift Que in Aging. *Cerebral Cortex*, *18*(1), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- de La Sayette, V., Eustache, F., & Desgranges, B. (2013). Cognition et imagerie cérébrale : contrastes entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer. In *Traité sur la maladie d'Alzheimer* (pp. 89–109). Springer Paris. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0443-9_6
- Demaison, C., Grivet, L., Maury-Duprey, D., & Mayo-Simbsler, S. (2018). France, portrait social. *INSEE Analyses*.
- den Ouden, H. E. ., Frith, U., Frith, C., & Blakemore, S.-J. (2005). Thinking about intentions. *NeuroImage*, *28*(4), 787–796. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.001>
- Dermody, N., Hornberger, M., Piguet, O., Hodges, J. R., & Irish, M. (2015). Prospective Memory Impairments in Alzheimer’s Disease and Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Clinical and Neural Correlates. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *50*(2), 425–441. <https://doi.org/10.3233/JAD-150871>
- Desgranges, B., Eustache, F., & Rioux, P. (1994). Effets de l’âge et du niveau d’étude sur différents sous-systèmes mnésiques. *L’année Psychologique*, *94*(3), 345–367.
- Doucet, G. E., Lee, W. H., & Frangou, S. (2019). Evaluation of the spatial variability in the major resting-state networks across human brain functional atlases. *Human Brain Mapping*, *40*(15), 4577–4587. <https://doi.org/10.1002/hbm.24722>
- Duara, R., Loewenstein, D. A., Potter, E., Barker, W., Raj, A., Schoenberg, M., Wu, Y., Banko, J., Potter, H., Greig, M. T., Schinka, J., & Borenstein, A. (2011). Pre-MCI and MCI: Neuropsychological, Clinical, and Imaging Features and Progression Rates. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *19*(11), 951–960. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3182107c69>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., Galasko, D., Gauthier, S., Jicha, G., Meguro, K., O’Brien, J., Pasquier, F., Robert, P., Rossor, M.,

- Salloway, S., Stern, Y., Visser, P. J., & Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, *6*(8), 734–746. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70178-3)
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., DeKosky, S. T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., Cappa, S., Crutch, S., Engelborghs, S., Frisoni, G. B., Fox, N. C., Galasko, D., Habert, M., Jicha, G. A., Nordberg, A., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Duchek, J. M., Balota, D. A., & Cortese, M. (2006). Prospective memory and apolipoprotein e in healthy aging and early stage Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *20*(6), 633–644. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.6.633>
- Duivon, M., Perrier, J., Joly, F., Licaj, I., Grellard, J. M., Clarisse, B., Lévy, C., Fleury, P., Madeleine, S., Lefèvre, N., Rauchs, G., Lecouvey, G., Fraisse, F., Viader, F., Eustache, F., Desgranges, B., & Giffard, B. (2018). Impact of breast cancer on prospective memory functioning assessed by virtual reality and influence of sleep quality and hormonal therapy: PROSOM-K study. *BMC Cancer*, *18*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4762-2>
- Einstein, G. O., Holland, L. J., McDaniel, M. A., & Guynn, M. J. (1992). Age-related deficits in prospective memory: The influence of task complexity. *Psychology and Aging*, *7*(3), 471–478. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.7.3.471>
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *16*(4), 717–726.
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (2005). Prospective Memory: Multiple Retrieval Processes. *Current Directions in Psychological Science*, *14*(6), 286–290.
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Manzi, M., Cochran, B., & Baker, M. (2000). Prospective memory and aging: Forgetting intentions over short delays. *Psychology and Aging*, *15*(4), 671–683. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.15.4.671>
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Richardson, S. L., Guynn, M. J., & Cunfer, A. (1995). Aging and prospective memory: examining the influences of self-initiated retrieval processes. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *21*(4), 996–1007. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.21.4.996>
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Smith, R. E., & Shaw, P. (1998). Habitual Prospective Memory and Aging: Remembering Intentions and Forgetting Actions. *Psychological Science*, *9*(4), 284–288. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00056>
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Thomas, R., Mayfield, S., Shank, H., Morrisette, N., & Breneiser, J. (2005). Multiple Processes in Prospective Memory Retrieval: Factors Determining Monitoring Versus Spontaneous Retrieval. *Journal of Experimental Psychology: General*, *134*(3), 327–342. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.134.3.327>
- Ellis. (1996). Prospective memory or the realization of delayed intentions: A conceptual framework for research. In M. A. Brandimonte, G. O. Einstein, & M. A. Mcdaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and applications* (pp. 1–22). Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates.
- Emile, M., Chalabaev, A., Stephan, Y., Corrion, K., & D'Arripe-Longueville, F. (2014). Aging stereotypes and active lifestyle: Personal correlates of stereotype internalization and relationships with level of

- physical activity among older adults. *Psychology of Sport and Exercise*, 15(2), 198–204.
<https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2013.11.002>
- Ergis, A.-M., & Eusop-Roussel, E. (2008). Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, 164, 96–101.
- Eschen, A., Freeman, J., Dietrich, T., Martin, M., Ellis, J., Martin, E., & Kliegel, M. (2007). Motor brain regions are involved in the encoding of delayed intentions: A fMRI study. *International Journal of Psychophysiology*, 64(3), 259–268. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.09.005>
- Esposito, F., Aragri, A., Pesaresi, I., Cirillo, S., Tedeschi, G., Marciano, E., Goebel, R., & Di Salle, F. (2008). Independent component model of the default-mode brain function: combining individual-level and population-level analyses in resting-state fMRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 26(7), 905–913.
<https://doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.045>
- Eusop-Roussel, E., Goutte, V., Dieudonné, B., Verny, M., & Ergis, A.-M. (2019). Évaluation de la nature des troubles de mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer au stade léger. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 19(113), 270–278. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2019.05.002>
- Eustache, F., Chételat, G., Desgranges, B., & de La Sayette, V. (2015). Alzheimer: fatalité ou espoir? In *Choc santé* (Le muscadi).
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2021). Caen et la mémoire humaine: la contribution de la plateforme Cyseron. *Les Cahiers Du Comité Pour l'histoire de l'Inserm*, 1/2(2), 61–70.
- Eustache, F., Desgranges, B., Jacques, V., & Platel, H. (1998). Preservation of the attribute knowledge of concepts in normal aging groups. *Perceptual and Motor Skills*, 87(3 PART 2), 1155–1162.
<https://doi.org/10.2466/pms.1998.87.3f.1155>
- Eustache, F., Giffard, B., Rauchs, G., Chételat, G., Piolino, P., & Desgranges, B. (2006). La maladie d'Alzheimer et la mémoire humaine. *Revue Neurologique*, 162(10), 929–939.
[https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(06\)75102-5](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(06)75102-5)
- Fernández-Ballesteros, R., Bustillos, A., & Huici, C. (2015). Positive Perception of Aging and Performance in a Memory Task: Compensating for Stereotype Threat? *Experimental Aging Research*, 41(4), 410–425.
<https://doi.org/10.1080/0361073X.2015.1053757>
- Fiske, S. T., & Taylor, S. E. (1991). *Socio cognition*, 2nd ed. McGraw-Hill Book Company.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural Brain Changes in Aging: Courses, Causes and Cognitive Consequences. *Reviews in the Neurosciences*, 21(3), 187–221.
<https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2010.21.3.187>
- Flavell, J. H. (1979). Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry. *American Psychologist*, 34(10), 906–911. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.34.10.906>
- Follenfant, A., & Atzeni, T. (2020). True performance: reducing stereotype threat effect in older adults' clinical assessment of memory. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 27(6), 935–948.
<https://doi.org/10.1080/13825585.2019.1703893>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27), 9673–9678. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>
- Freeman, J. E., & Ellis, J. A. (2003a). The representation of delayed intentions: A prospective subject-

- performed task? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 29(5), 976–992. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.29.5.976>
- Freeman, J. E., & Ellis, J. A. (2003b). The intention-superiority effect for naturally occurring activities: The role of intention accessibility in everyday prospective remembering in young and older adults. *International Journal of Psychology*, 38(4), 215–228. <https://doi.org/10.1080/00207590344000141>
- Freud, S. (2003). *Psychopathologie de la Vie Quotidienne* (Payot & Ri). Petite Bibliothèque Payot.
- Gao, J., Cheung, R. T. F., Chan, Y. S., Chu, L. W., Mak, H. K. F., & Lee, T. M. C. (2014). The relevance of short-range fibers to cognitive efficiency and brain activation in aging and dementia. *PLoS ONE*, 9(4), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090307>
- Giffard, B., Desgranges, B., & Eustache, F. (2001). Le Vieillessement de la Mémoire: Vieillessement Normal et Pathologique. *Gerontologie et Société*, 97(2), 33–47. <https://doi.org/10.3917/g.s.097.0033>
- Gilbert, S. J. (2011). Decoding the Content of Delayed Intentions. *Journal of Neuroscience*, 31(8), 2888–2894. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5336-10.2011>
- Gilbert, S. J., Armbruster, D. J. N., & Panagiotidi, M. (2012). Similarity between Brain Activity at Encoding and Retrieval Predicts Successful Realization of Delayed Intentions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(1), 93–105. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00094
- Gilbert, S. J., Gollwitzer, P. M., Cohen, A.-L., Oettingen, G., & Burgess, P. W. (2009). Separable brain systems supporting cued versus self-initiated realization of delayed intentions. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 35(4), 905–915. <https://doi.org/10.1037/a0015535>
- Gilbert, S. J., Spengler, S., Simons, J. S., Steele, J. D., Lawrie, S. M., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Functional specialization within rostral prefrontal cortex (area 10): A meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(6), 932–948. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.6.932>
- Gilbert, S. J., Zamenopoulos, T., Alexiou, K., & Johnson, J. H. (2010). Involvement of right dorsolateral prefrontal cortex in ill-structured design cognition: An fMRI study. *Brain Research*, 1312, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.045>
- Gollwitzer, P. M. (1999). Implementation intentions: Strong effects of simple plans. *American Psychologist*, 54(7), 493–503. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.54.7.493>
- Gollwitzer, P. M., & Brandstätter, V. (1997). Implementation intentions and effective goal pursuit. *Journal of Personality and Social Psychology*, 73(1), 186–199. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.73.1.186>
- Gonneaud, J., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). La mémoire prospective dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer : intérêts et limites des études actuelles. *Revue de Neuropsychologie*, 1(3), 238. <https://doi.org/10.3917/rne.013.0238>
- Gonneaud, J., Kalpouzos, G., Bon, L., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. A. (2011). Distinct and shared cognitive functions mediate event and time-based prospective memory impairment in normal ageing. *Memory*, 19(4), 360–377. <https://doi.org/10.1080/09658211.2011.570765>
- Gonneaud, J., Lecouvey, G., Groussard, M., Gaubert, M., Landeau, B., Mézenge, F., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., & Rauchs, G. (2017). Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging and Behavior*, 11(6), 1873–1884. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9661-z>
- Gonneaud, J., Rauchs, G., Groussard, M., Landeau, B., Mézenge, F., de La Sayette, V., Eustache, F., &

- Desgranges, B. (2014). How do we process event-based and time-based intentions in the brain? an fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Human Brain Mapping, 35*(7), 3066–3082. <https://doi.org/10.1002/hbm.22385>
- Gordon, R. A. (1989). Stereotype Measurement and the “Kernel of Truth” Hypothesis. *Teaching of Psychology, 16*(4), 209–211. https://doi.org/10.1207/s15328023top1604_10
- Goschke, T., & Kuhl, J. (1993). Representation of intentions: Persisting activation in memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 19*(5), 1211–1226. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.19.5.1211>
- Graf, P., & Uttl, B. (2001). Prospective memory: A new focus for research. *Consciousness and Cognition, 10*(4), 437–450. <https://doi.org/10.1006/ccog.2001.0504>
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex, 19*(1), 72–78. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn059>
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology, 3*, 13–36.
- Groot, Y. C. T., Wilson, B. A., Evans, J., & Watson, P. (2002). Prospective memory functioning in people with and without brain injury. *Journal of the International Neuropsychological Society, 8*(5), 645–654. <https://doi.org/10.1017/S1355617702801321>
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive functions in Alzheimer disease: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience, 10*(January). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00437>
- Guerdoux-ninot, E., Martin, S., Jailliard, A., Brouillet, D., & Guerdoux-ninot, E. (2019). Validity of the French Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ) in healthy controls and in patients with no cognitive impairment , mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 41*(9), 888–904. <https://doi.org/10.1080/13803395.2019.1625870>
- Guillemard, A.-M. (2007). Pourquoi l'âge est-il en France le premier facteur de discrimination dans l'emploi ? *Retraite et Société, n° 51*(2), 11–25. <https://doi.org/10.3917/rs.051.0011>
- Guynn, M. J. (2003). A two-process model of strategic monitoring in event-based prospective memory: Activation/retrieval mode and checking. *International Journal of Psychology, 38*(4), 245–256. <https://doi.org/10.1080/00207590344000178>
- Guynn, M. J., Mcdaniel, M. A., & Einstein, G. O. (1998). Prospective memory: When reminders fail. *Memory and Cognition, 26*(2), 287–298. <https://doi.org/10.3758/BF03201140>
- Haines, S. J., Randall, S. E., Terrett, G., Busija, L., Tatangelo, G., McLennan, S. N., Rose, N. S., Kliegel, M., Henry, J. D., & Rendell, P. G. (2020). Differences in time-based task characteristics help to explain the age-prospective memory paradox. *Cognition, 202*(December 2019), 104305. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2020.104305>
- Hainselin, M., Quinette, P., Desgranges, B., Martinaud, O., Hannequin, D., Sayette, V. De, Viader, F., Eustache, F., Hainselin, M., Quinette, P., Desgranges, B., Martinaud, O., Hannequin, D., Hainselin, M., Quinette, P., & Desgranges, B. (2011). Can We Remember Future Actions yet Forget the Last Two Minutes ? Study in Transient Global Amnesia. *Journal of Cognitive Neuroscience, 23*(12), 4138–4149.
- Hannon, R., Foster, M., Roberts, L., Day, C. L., Jordan, P., Murray, C., & Schmedel, W. (1990). Self-rating of

- memory and performance on clinical memory tests in brain-injured and normal college students. *Paper Presented at the Meeting of the National Academy of Neuropsychology*.
<https://doi.org/10.1093/arclin/5.2.174>
- Harris, J. E., & Wilkins, a J. (1982). Remembering to do things: A theoretical framework and an illustrative experiment. *Human Learning*, 1(July), 123–136. <http://dx.doi.org/>
- Hasher, L., Zacks, R. T., & May, C. P. (1999). Inhibitory Control, Circadian Arousal, and Age. In *Attention and Performance XVII* (Vol. 17, Issue January 1999, pp. 653–675). The MIT Press.
<https://doi.org/10.7551/mitpress/1480.003.0032>
- Hashimoto, T., Umeda, S., & Kojima, S. (2011). Neural substrates of implicit cueing effect on prospective memory. *NeuroImage*, 54(1), 645–652. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.047>
- Hausdorff, J. M., Levy, B. R., & Wei, J. Y. (1999). The Power of Ageism on Physical Function of Older Persons: Reversibility of Age-Related Gait Changes. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(11), 1346–1349. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1999.tb07437.x>
- Henry, J. D., MacLeod, M. S., Phillips, L. H., & Crawford, J. R. (2004). A Meta-Analytic Review of Prospective Memory and Aging. *Psychology and Aging*, 19(1), 27–39. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.1.27>
- Hering, A., Cortez, S. A., Kliegel, M., & Altgassen, M. (2014). Revisiting the age-prospective memory-paradox: the role of planning and task experience. *European Journal of Ageing*, 11(1), 99–106.
<https://doi.org/10.1007/s10433-013-0284-6>
- Hess, T. M., Auman, C., Colcombe, S. J., & Rahhal, T. A. (2003). The Impact of Stereotype Threat on Age Differences in Memory Performance. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 58(1), P3–P11. <https://doi.org/10.1093/geronb/58.1.P3>
- Hess, Thomas M., Hinson, J. T., & Statham, J. A. (2004). Explicit and Implicit Stereotype Activation Effects on Memory: Do Age and Awareness Moderate the Impact of Priming? *Psychology and Aging*, 19(3), 495–505. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.3.495>
- Hicks, J. L., Marsh, R. L., & Russell, E. J. (2000). The Properties of Retention Intervals and Their Affect on Retaining Prospective Memories. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 26(5), 1160–1169. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.26.5.1160>
- Hsu, Y.-H., Huang, C.-F., Tu, M.-C., & Hua, M.-S. (2014). The Clinical Utility of Informants' Appraisals on Prospective and Retrospective Memory in Patients with Early Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, 9(11), e112210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112210>
- Hummert, M. L. (1990). Multiple stereotypes of elderly and young adults: A comparison of structure and evaluations. *Psychology and Aging*, 5(2), 182–193. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.5.2.182>
- Huppert, F. A., & Beardsall, L. (1993). Prospective memory impairment as an early indicator of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(5), 805–821.
<https://doi.org/10.1080/01688639308402597>
- Huppert, F. A., Johnson, T., & Nickson, J. (2000). High prevalence of prospective memory impairment in the elderly and in early-stage dementia: Findings from a population-based study. *Applied Cognitive Psychology*, 14(7), S63–S81. <https://doi.org/10.1002/acp.771>
- Inzlicht, M., & Kang, S. K. (2010). Stereotype threat spillover: How coping with threats to social identity affects aggression, eating, decision making, and attention. *Journal of Personality and Social Psychology*,

- 99(3), 467–481. <https://doi.org/10.1037/a0018951>
- Ivry, R. B., & Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1(2), 136–152. <https://doi.org/10.1162/jocn.1989.1.2.136>
- Jäger, T., & Kliegel, M. (2008). Time-Based and Event-Based Prospective Memory Across Adulthood: Underlying Mechanisms and Differential Costs on the Ongoing Task. *The Journal of General Psychology*, 135(1), 4–22. <https://doi.org/10.3200/GENP.135.1.4-22>
- Jockwitz, C., Caspers, S., Lux, S., Eickhoff, S. B., Jütten, K., Lenzen, S., Moebus, S., Pundt, N., Reid, A., Hoffstaedter, F., Jöckel, K.-H., Erbel, R., Cichon, S., Nöthen, M. M., Shah, N. J., Zilles, K., & Amunts, K. (2017). Influence of age and cognitive performance on resting-state brain networks of older adults in a population-based cohort. *Cortex*, 89, 28–44. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.008>
- Jones, S., Livner, Å., & Bäckman, L. (2006). Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20(2), 144–152. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.2.144>
- Kalpouzos, G., Chételat, G., Baron, J. C., Landeau, B., Mevel, K., Godeau, C., Barré, L., Constans, J. M., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiology of Aging*, 30(1), 112–124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019>
- Kalpouzos, G., Chételat, G., Landeau, B., Clochon, P., Viader, F., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). Structural and Metabolic Correlates of Episodic Memory in Relation to the Depth of Encoding in Normal Aging. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(2), 372–389.
- Kalpouzos, G., Eriksson, J., Sjölie, D., Molin, J., & Nyberg, L. (2010). Neurocognitive systems related to real-world prospective memory. *PLoS ONE*, 5(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013304>
- Kalpouzos, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). La mémoire prospective au cours du vieillissement : déclin ou préservation ? *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 8(47), 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2008.06.003>
- Kalpouzos, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2010). Substrats cérébraux du déclin de la mémoire épisodique : contrastes entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer. *Revue de Neuropsychologie Neurosciences Cognitives et Cliniques*, 2(2), 114–123. <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>
- Karantzoulis, S., Troyer, A. K., & Rich, J. B. (2009). Prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 407–415. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090596>
- Kazui, H., Matsuda, A., Hirano, N., Mori, E., Miyoshi, N., Ogino, A., Tokunaga, H., Ikejiri, Y., & Takeda, M. (2005). Everyday Memory Impairment of Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19(5–6), 331–337. <https://doi.org/10.1159/000084559>
- Kidder, D. P., Park, D. C., Hertzog, C., & Morrell, R. W. (1997). Prospective memory and aging: The effects of working memory and prospective memory task load. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 4(2), 93–112. <https://doi.org/10.1080/13825589708256639>
- Kliegel, M., Guynn, M. J., & Zimmer, H. (2007). The role of noticing in prospective memory forgetting. *International Journal of Psychophysiology*, 64(3), 226–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.09.007>

- Kliegel, M., & Jäger, T. (2006a). Can the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ) Predict Actual Prospective Memory Performance? *Current Psychology*, 25, 182–191.
- Kliegel, M., & Jäger, T. (2006b). Delayed-execute prospective memory performance: The effects of age and working memory. *Developmental Neuropsychology*, 30(3), 819–843. https://doi.org/10.1207/s15326942dn3003_4
- Kliegel, M., Jäger, T., & Phillips, L. H. (2008). Adult Age Differences in Event-Based Prospective Memory: A Meta-Analysis on the Role of Focal Versus Nonfocal Cues. *Psychology and Aging*, 23(1), 203–208. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.1.203>
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2001). Varying the importance of a prospective memory task: Differential effects across time - and event-based prospective memory. *Memory*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/09658210042000003>
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2002). Complex Prospective Memory and Executive Control of Working Memory: A Process Model. *Psychologische Beiträge*, 44(2), 303.
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., Einstein, G. O., & Moor, C. (2007). Realizing complex delayed intentions in young and old adults: The role of planning aids. *Memory and Cognition*, 35(7), 1735–1746. <https://doi.org/10.3758/BF03193506>
- Kliegel, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Plan formation, retention, and execution in prospective memory: a new approach and age-related effects. *Memory & Cognition*, 28(6), 1041–1049. <https://doi.org/10.3758/BF03209352>
- Kliegel, M., Ramuschkat, G., & Martin, M. (2003). Executive functions and prospective memory performance in old age: an analysis of event-based and time-based prospective memory. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, 36(1), 35–41. <https://doi.org/10.1007/s00391-003-0081-5>
- Koch, W., Teipel, S., Mueller, S., Buerger, K., Bokde, A. L. W., Hampel, H., Coates, U., Reiser, M., & Meindl, T. (2010). Effects of aging on default mode network activity in resting state fMRI: Does the method of analysis matter? *NeuroImage*, 51(1), 280–287. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.008>
- Kondo, H., Osaka, N., & Osaka, M. (2004). Cooperation of the anterior cingulate cortex and dorsolateral prefrontal cortex for attention shifting. *NeuroImage*, 23(2), 670–679. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.014>
- Kroon, A. C., Van Selm, M., ter Hoeven, C. L., & Vliegthart, R. (2018). Reliable and unproductive? Stereotypes of older employees in corporate and news media. *Ageing and Society*, 38(1), 166–191. <https://doi.org/10.1017/S0144686X16000982>
- Kvavilashvili, L., Cockburn, J., & Kornbrot, D. E. (2013). Prospective memory and ageing paradox with event-based tasks: A study of young, young-old, and old-old participants. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 66(5), 864–875. <https://doi.org/10.1080/17470218.2012.721379>
- Kvavilashvili, L., & Ellis, J. (1996). Varieties of intention: Some distinctions and classifications. In M. Brandimonte, G. O. Einstein, & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and applications* (pp. 23–51). Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Kvavilashvili, L., Kornbrot, D., Mash, V., Cockburn, J., & Milne, A. (2009). Differential effects of age on prospective and retrospective memory tasks in young, young-old, and old-old adults. *Memory*, 17(2), 180–196. <https://doi.org/10.1080/09658210802194366>
- La joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Bejanin, A., Egret, S., Pélerin, A., Mézenge, F., Belliard, S., de La Sayette,

- V., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2014). Intrinsic connectivity identifies the hippocampus as a main crossroad between Alzheimer's and semantic dementia-targeted networks. *Neuron*, *81*(6), 1417–1428. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.026>
- Lamichhane, B., McDaniel, M. A., Waldum, E. R., & Braver, T. S. (2018). Age-related changes in neural mechanisms of prospective memory. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *18*(5), 982–999. <https://doi.org/10.3758/s13415-018-0617-1>
- Lecouvey, G., Gonneaud, J., Piolino, P., Madeleine, S., Orriols, E., Fleury, P., Eustache, F., & Desgranges, B. (2017). Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, *7*(1), 1–16. <https://doi.org/10.1080/20009011.2017.1304610>
- Légal, J.-B., & Delouée, S. (2009). *Stéréotypes, préjugés et discrimination*. Dunod.
- Lemaire, P., & Bherer, L. (2005). *Psychologie du vieillissement: une perspective cognitive*. De Boeck Supérieur.
- Levy, B. (1996). Improving memory in old age through implicit self-stereotyping. *Journal of Personality and Social Psychology*, *71*(6), 1092–1107. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.71.6.1092>
- Levy, B. R. (2003). Mind Matters: Cognitive and Physical Effects of Aging Self-Stereotypes. *The Journals of Gerontology: Series B*, *58*(4), P203–P211. <https://doi.org/10.1093/geronb/58.4.P203>
- Levy, B. R., Hausdorff, J. M., Hencke, R., & Wei, J. Y. (2000). Reducing Cardiovascular Stress With Positive Self-Stereotypes of Aging. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *55*(4), P205–P213. <https://doi.org/10.1093/geronb/55.4.P205>
- Levy, B. R., & Leifheit-Limson, E. (2009). The stereotype-matching effect: Greater influence on functioning when age stereotypes correspond to outcomes. *Psychology and Aging*, *24*(1), 230–233. <https://doi.org/10.1037/a0014563>
- Leyens, J.-P., Yzerbyt, V., & Schadron, G. (1996). *Stéréotypes et cognition sociale*. Mardaga.
- Lippmann, W. (1922). Stereotypes. In *Public opinion* (pp. 79–94). MacMillan Co. <https://doi.org/10.1037/14847-006>
- Liston, C., Matalon, S., Hare, T. A., Davidson, M. C., & Casey, B. J. (2006). Anterior Cingulate and Posterior Parietal Cortices Are Sensitive to Dissociable Forms of Conflict in a Task-Switching Paradigm. *Neuron*, *50*(4), 643–653. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.04.015>
- Loftus, E. F. (1971). Memory for intentions: The effect of presence of a cue and interpolated activity. *Psychonomic Science*, *23*(4), 315–316. <https://doi.org/10.3758/BF03336128>
- Lustig, C. (2003). *Grandfather's clock: Attention and interval timing in older adults*. In W. H. Meck (Ed.), *Functional and neural mechanisms of interval timing* (CRC Press). <https://doi.org/10.1201/9780203009574.ch10>
- Madhyastha, T. M., & Grabowski, T. J. (2014). Age-related differences in the dynamic architecture of intrinsic networks. *Brain Connectivity*, *4*(4), 231–241. <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0205>
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., & Milev, R. (2017). The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connectivity*, *7*(1), 25–33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Malagurski, B., Liem, F., Oschwald, J., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2020). Functional dedifferentiation of

- associative resting state networks in older adults – A longitudinal study. *NeuroImage*, 214(May 2019). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116680>
- Marsh, R. L., Hancock, T. W., & Hicks, J. L. (2002). The demands of an ongoing activity influence the success of event-based prospective memory. *Psychonomic Bulletin and Review*, 9(3), 604–610. <https://doi.org/10.3758/BF03196319>
- Marsh, R. L., & Hicks, J. L. (1998). Event-based prospective memory and executive control of working memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 24(2), 336–349. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.24.2.336>
- Marsh, R. L., Hicks, J. L., Hancock, T. W., & Munsayac, K. (2002). Investigating the output monitoring component of event-based prospective memory performance. *Memory and Cognition*, 30(2), 302–311. <https://doi.org/10.3758/BF03195291>
- Marstaller, L., Williams, M., Rich, A., Savage, G., & Burianová, H. (2015). Aging and large-scale functional networks: White matter integrity, gray matter volume, and functional connectivity in the resting state. *Neuroscience*, 290, 369–378. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.049>
- Martin, M., Kliegel, M., & McDaniel, M. A. (2003). The involvement of executive functions in prospective memory performance of adults. *International Journal of Psychology*, 38(4), 195–206. <https://doi.org/10.1080/00207590344000123>
- Martins, S. P., & Damasceno, B. P. (2008). Prospective and retrospective memory in mild Alzheimer's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 66(2b), 318–322. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2008000300006>
- Mattli, F., Schnitzspahn, K. M., Studerus-Germann, A., Brehmer, Y., & Zöllig, J. (2014). Prospective memory across the lifespan: Investigating the contribution of retrospective and prospective processes. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 21(5), 515–543. <https://doi.org/10.1080/13825585.2013.837860>
- Maylor, E. A. (1990). Age and Prospective Memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 42(3), 471–493. <https://doi.org/10.1080/14640749008401233>
- Maylor, E. A. (1998). Changes in event-based prospective memory across adulthood. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 5(2), 107–128. <https://doi.org/10.1076/anec.5.2.107.599>
- Maylor, E. A., Darby, R. J., & Della Sala, S. (2000). Retrieval of Performed versus To-be-performed Tasks: A Naturalistic Study of the Intention-superiority Effect in Normal Aging and Dementia. *Applied Cognitive Psychology*, 14(SPEC. ISS.). <https://doi.org/10.1002/acp.772>
- Maylor, E. A., & Logie, R. H. (2010). A large-scale comparison of prospective and retrospective memory development from childhood to middle age. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 63(3), 442–451. <https://doi.org/10.1080/17470210903469872>
- Maylor, E. A., Smith, G., Sala, S. Della, & Logie, R. H. (2002). Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: An experimental study. *Memory & Cognition*, 30(6), 871–884. <https://doi.org/10.3758/BF03195773>
- Mazerolle, M., Régner, I., Barber, S. J., Paccalin, M., Miazola, A. C., Huguet, P., & Rigalleau, F. (2017). Negative Aging Stereotypes Impair Performance on Brief Cognitive Tests Used to Screen for Predementia. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 72(6), 932–936. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbw083>
- Mazerolle, M., Régner, I., Morisset, P., Rigalleau, F., & Huguet, P. (2012). Stereotype Threat Strengthens

- Automatic Recall and Undermines Controlled Processes in Older Adults. *Psychological Science*, 23(7), 723–727. <https://doi.org/10.1177/0956797612437607>
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: a multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14(7), S127–S144. <https://doi.org/10.1002/acp.775>
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). Prospective memory: An overview and synthesis of an emerging field. In *Prospective memory: An overview and synthesis of an emerging field*. Sage Publications, Inc.
- McDaniel, M. A., Einstein, G. O., Graham, T., & Rall, E. (2004). Delaying execution of intentions: Overcoming the costs of interruptions. *Applied Cognitive Psychology*, 18(5), 533–547. <https://doi.org/10.1002/acp.1002>
- McDaniel, M. A., Einstein, G. O., Stout, A. C., & Morgan, Z. (2003). Aging and Maintaining Intentions over Delays: Do it or Lose it. *Psychology and Aging*, 18(4), 823–835. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.18.4.823>
- McDaniel, M. A., Guynn, M. J., Einstein, G. O., & Breneiser, J. (2004). Cue-Focused and Reflexive-Associative Processes in Prospective Memory Retrieval. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 30(3), 605–614. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.30.3.605>
- McDaniel, M. A., Howard, D. C., & Butler, K. M. (2008). Implementation intentions facilitate prospective memory under high attention demands. *Memory and Cognition*, 36(4), 716–724. <https://doi.org/10.3758/MC.36.4.716>
- McDaniel, M. A., LaMontagne, P., Beck, S. M., Scullin, M. K., & Braver, T. S. (2013). Dissociable Neural Routes to Successful Prospective Memory. *Psychological Science*, 24(9), 1791–1800. <https://doi.org/10.1177/0956797613481233>
- McDaniel, M. A., Shelton, J. T., Breneiser, J. E., Moynan, S., & Balota, D. A. (2011). Focal and nonfocal prospective memory performance in very mild dementia: A signature decline. *Neuropsychology*, 25(3), 387–396. <https://doi.org/10.1037/a0021682>
- McFarland, C. P., & Glisky, E. L. (2009). Frontal lobe involvement in a task of time-based prospective memory. *Neuropsychologia*, 47(7), 1660–1669. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.023>
- McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–939. <https://doi.org/10.1212/WNL.34.7.939>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & 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. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Meier, T. B., Desphande, A. S., Vergun, S., Nair, V. A., Song, J., Biswal, B. B., Meyerand, M. E., Birn, R. M., & Prabhakaran, V. (2012). Support vector machine classification and characterization of age-related reorganization of functional brain networks. *NeuroImage*, 60(1), 601–613. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.052>

- Meisner, B. A. (2012). A Meta-Analysis of Positive and Negative Age Stereotype Priming Effects on Behavior Among Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 67B(1), 13–17. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbr062>
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5–6), 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Mioni, G., & Stablum, F. (2014). Monitoring behaviour in a time-based prospective memory task: The involvement of executive functions and time perception. *Memory*, 22(5), 536–552. <https://doi.org/10.1080/09658211.2013.801987>
- Mioni, G., Stablum, F., Biernacki, K., & Rendell, P. G. (2017). Virtual Week: Translation and adaptation for the Italian population. *Neuropsychological Rehabilitation*, 27(4), 486–506. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1103758>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Momennejad, I., & Haynes, J.-D. (2012). Human anterior prefrontal cortex encodes the ‘what’ and ‘when’ of future intentions. *NeuroImage*, 61(1), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.079>
- Moscovitch, M. (1994). Memory and working with memory: Evaluation of a component process model and comparisons with other models. In S. Daniel & E. Tulving (Eds.), *Memory systems* (pp. 369–394). MIT Press.
- Munakata, Y., Herd, S. A., Chatham, C. H., Depue, B. E., Banich, M. T., & O’Reilly, R. C. (2011). A unified framework for inhibitory control. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 453–459. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.011>
- Niedźwieńska, A., & Barzykowski, K. (2012). The age prospective memory paradox within the same sample in time-based and event-based tasks. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 19(1–2), 58–83. <https://doi.org/10.1080/13825585.2011.628374>
- Nomi, J. S., Schettini, E., Broce, I., Dick, A. S., & Uddin, L. Q. (2018). Structural connections of functionally defined human insular subdivisions. *Cerebral Cortex*, 28(10), 3445–3456. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx211>
- Oksanen, K. M., Waldum, E. R., McDaniel, M. A., & Braver, T. S. (2014). Neural Mechanisms of Time-Based Prospective Memory: Evidence for Transient Monitoring. *PLoS ONE*, 9(3), e92123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092123>
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Yamadori, A., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2007). Differential involvement of regions of rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10) in time- and event-based prospective memory. *International Journal of Psychophysiology*, 64(3), 233–246. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.09.009>
- Okuda, J., Fujii, T., Yamadori, A., Kawashima, R., Tsukiura, T., Fukatsu, R., Suzuki, K., Ito, M., & Fukuda, H. (1998). Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: Evidence from a PET study in humans. *Neuroscience Letters*, 253(2), 127–130. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00628-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00628-4)
- Olazarán, J., Torrero, P., Cruz, I., Aparicio, E., Sanz, A., Mula, N., Marzana, G., Cabezon, D., & Begué, C. (2011). Mild cognitive impairment and dementia in primary care: The value of medical history. *Family Practice*, 28(4), 385–392. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmr005>

- Onoda, K., Ishihara, M., & Yamaguchi, S. (2012). Decreased functional connectivity by aging is associated with cognitive decline. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(11), 2186–2198. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00269
- Park, D. C., Hertzog, C., Kidder, D. P., Morrell, R. W., & et al. (1997). Effect of age on event-based and time-based prospective memory. *Psychology and Aging*, 12(2), 314–327. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.12.2.314>
- Peira, N., Ziaei, M., & Persson, J. (2016). Age differences in brain systems supporting transient and sustained processes involved in prospective memory and working memory. *NeuroImage*, 125, 745–755. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.075>
- Penningroth, S. L., & Scott, W. D. (2007). A motivational-cognitive model of prospective memory: The influence of goal relevance. In *Psychology of motivation*. (pp. 115–128). Nova Science Publishers.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review. *Brain*, 122(3), 383–404. <https://doi.org/10.1093/brain/122.3.383>
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>
- Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., & Sullivan, E. V. (2005). Frontal circuitry degradation marks healthy adult aging: Evidence from diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 26(3), 891–899. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.034>
- Piefke, M., & Glienke, K. (2017). The effects of stress on prospective memory: A systematic review. *Psychology and Neuroscience*, 10(3), 345–362. <https://doi.org/10.1037/pne0000102>
- Piolino, P. (2008). A la recherche du self : théorie et pratique de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. *L'Encéphale*, 34(2), S77–S88. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(08\)73285-8](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(08)73285-8)
- Poppenk, J., Moscovitch, M., McIntosh, A. R., Ozcelik, E., & Craik, F. I. M. (2010). Encoding the future: Successful processing of intentions engages predictive brain networks. *NeuroImage*, 49(1), 905–913. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.049>
- Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., Vogel, A. C., Laumann, T. O., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2011). Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron*, 72(4), 665–678. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006>
- Prothro, E. T., & Melikian, L. H. (1955). Studies in Stereotypes: V. Familiarity and the Kernel of Truth Hypothesis. *The Journal of Social Psychology*, 41(1), 3–10. <https://doi.org/10.1080/00224545.1955.9714248>
- Radford, K. A., Lah, S., Say, M. J., & Miller, L. A. (2011). Validation of a New Measure of Prospective Memory: The Royal Prince Alfred Prospective Memory Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 25(1), 127–140. <https://doi.org/10.1080/13854046.2010.529463>
- Rahhal, T. A., Hasher, L., & Colcombe, S. J. (2001). Instructional manipulations and age differences in memory: Now you see them, now you don't. *Psychology and Aging*, 16(4), 697–706. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.16.4.697>
- Raskin, S., & Buckheit, C. (2004). Memory for intentions screening test. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(Suppl 1), 110.
- Rea, M., Kullmann, S., Veit, R., Casile, A., Braun, C., Belardinelli, M. O., Birbaumer, N., & Caria, A. (2011).

- Effects of Aversive Stimuli on Prospective Memory. An Event-Related fMRI Study. *PLoS ONE*, 6(10), e26290. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026290>
- Rendell, P. G., & Craik, F. I. M. (2000). Virtual Week and Actual Week: Age-related Differences in Prospective Memory. *Applied Cognitive Psychology*, 14, 43–62. <https://doi.org/10.1002/acp.770>
- Rendell, P. G., McDaniel, M. A., Forbes, R. D., & Einstein, G. O. (2007). Age-related effects in prospective memory are modulated by ongoing task complexity and relation to target cue. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14(3), 236–256. <https://doi.org/10.1080/13825580600579186>
- Rendell, P. G., & Thomson, D. M. (1999). Aging and Prospective Memory : Differences Between Naturalistic and Laboratory Tasks. *Journals of Gerontology: Psychological Sciences*, 54(4), 256–269.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 177–182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Reuter-lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging : reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.016>
- Reynolds, J. R., West, R., & Braver, T. (2009). Distinct Neural Circuits Support Transient and Sustained Processes in Prospective Memory and Working Memory. *Cerebral Cortex*, 19(5), 1208–1221. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn164>
- Roche, N. L., Fleming, J. M., & Shum, D. H. K. (2002). Self-awareness of prospective memory failure in adults with traumatic brain injury. *Brain Injury*, 16(11), 931–945. <https://doi.org/10.1080/02699050210138581>
- Rosch, E. (1988). Principles of Categorization. In E. Margolis & S. Laurence (Eds.), *Foundations of cognitive psychology: Core readings* (pp. 312–322). The MIT Press. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-1446-7.50028-5>
- Rose, N. S., Rendell, P. G., McDaniel, M. A., Aberle, I., & Kliegel, M. (2010). Age and individual differences in prospective memory during a “virtual week”: The roles of working memory, vigilance, task regularity, and cue focality. *Psychology and Aging*, 25(3), 595–605. <https://doi.org/10.1037/a0019771>
- Rummel, J., & Meiser, T. (2013). The role of metacognition in prospective memory: Anticipated task demands influence attention allocation strategies. *Consciousness and Cognition*, 22(3), 931–943. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2013.06.006>
- Rusted, J., Ruest, T., & Gray, M. A. (2011). Acute effects of nicotine administration during prospective memory, an event related fMRI study. *Neuropsychologia*, 49(9), 2362–2368. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.009>
- Ryu, S. Y., Lee, S. B., Kim, T. W., & Lee, T. J. (2016). Memory complaints in subjective cognitive impairment, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer’s disease. *Acta Neurologica Belgica*, 116(4), 535–541. <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0604-7>
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6(May), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Salami, A., Pudas, S., & Nyberg, L. (2014). Elevated hippocampal resting-state connectivity underlies deficient neurocognitive function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(49), 17654–17659. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410233111>

- Salmon, D. P., Butters, N., & Chan, A. S. (1999). The deterioration of semantic memory in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue Canadienne de Psychologie Expérimentale*, 53(1), 108–117. <https://doi.org/10.1037/h0087303>
- Salthouse, T. A., Berish, D. E., & Siedlecki, K. L. (2004). Construct validity and age sensitivity of prospective memory. *Memory & Cognition*, 32(7), 1133–1148. <https://doi.org/10.3758/BF03196887>
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H. Y., Das, S., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2010). Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, 31(5), 839–852. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.05.022>
- Samson, D., Apperly, I. A., Chiavarino, C., & Humphreys, G. W. (2004). Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nature Neuroscience*, 7(5), 499–500. <https://doi.org/10.1038/nn1223>
- Scalici, F., Carlesimo, G. A., Santangelo, V., Barban, F., Macaluso, E., Caltagirone, C., & Costa, A. (2021). Does Cue Focality Modulate Age-related Performance in Prospective Memory? An fMRI Investigation. *Experimental Aging Research*, 47(1), 1–20. <https://doi.org/10.1080/0361073X.2020.1839310>
- Schmader, T., Johns, M., & Forbes, C. (2008). An integrated process model of stereotype threat effects on performance. *Psychological Review*, 115(2), 336–356. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.115.2.336>
- Schnitzspahn, K. M., Ihle, A., Henry, J. D., Rendell, P. G., & Kliegel, M. (2011). The age-prospective memory-paradox: an exploration of possible mechanisms. *International Psychogeriatrics*, 23(4), 583–592. <https://doi.org/10.1017/S1041610210001651>
- Schnitzspahn, K. M., & Kliegel, M. (2009). Age effects in prospective memory performance within older adults: the paradoxical impact of implementation intentions. *European Journal of Ageing*, 6(2), 147–155. <https://doi.org/10.1007/s10433-009-0116-x>
- Schnitzspahn, K. M., Kvavilashvili, L., & Altgassen, M. (2020). Redefining the pattern of age-prospective memory-paradox: new insights on age effects in lab-based, naturalistic, and self-assigned tasks. *Psychological Research*, 84(5), 1370–1386. <https://doi.org/10.1007/s00426-018-1140-2>
- Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., & Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental Psychology*, 49(8), 1544–1553. <https://doi.org/10.1037/a0030579>
- Schnitzspahn, K. M., Zeintl, M., Jäger, T., & Kliegel, M. (2011). Metacognition in prospective memory: Are performance predictions accurate? *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 65(1), 19–26. <https://doi.org/10.1037/a0022842>
- Schroyen, S., Adam, S., Jerusalem, G., & Pierre, M. (2014). Ageism and its clinical impact in oncogeriatrics: state of knowledge and therapeutic leads. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 117. <https://doi.org/10.2147/CIA.S70942>
- Schroyen, S., Missotten, P., Jerusalem, G., Gilles, C., & Adam, S. (2016). Ageism and caring attitudes among nurses in oncology. *International Psychogeriatrics*, 28(05), 749–757. <https://doi.org/10.1017/S1041610215001970>
- Scullin, M. K., Ball, B. H., & Bugg, J. M. (2020). Structural correlates of commission errors in prospective memory. *Cortex*, 124, 44–53. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.10.013>
- Scullin, M. K., Bugg, J. M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2011). Prospective memory and aging:

- Preserved spontaneous retrieval, but impaired deactivation, in older adults. *Memory and Cognition*, 39(7), 1232–1240. <https://doi.org/10.3758/s13421-011-0106-z>
- Scullin, M. K., McDaniel, M. A., & Shelton, J. T. (2013). The Dynamic Multiprocess Framework: Evidence from prospective memory with contextual variability. *Cognitive Psychology*, 67(1–2), 55–71. <https://doi.org/10.1016/j.cogpsych.2013.07.001>
- Searle, J. R. (1980). The intentionality of intention and action. *Cognitive Science*, 4, 47–70. <https://doi.org/10.1080/00201747908601876>
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., Reiss, A. L., & Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007>
- Shallice, T., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in Strategy Application Following Frontal Lobe Damage in Brain. *Brain*, 114(2), 727–741. <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.727>
- Simons, J. S., Schölvinck, M. L., Gilbert, S. J., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI. *Neuropsychologia*, 44(8), 1388–1397. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.005>
- Smith, G., Del Sala, S., Logie, R. H., & Maylor, E. A. (2000). Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: A questionnaire study. *Memory*, 8(5), 311–321. <https://doi.org/10.1080/09658210050117735>
- Smith, R. E. (2003). The Cost of Remembering to Remember in Event-Based Prospective Memory: Investigating the Capacity Demands of Delayed Intention Performance. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 29(3), 347–361. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.29.3.347>
- Smith, R. E. (2008). *Connecting the past and the future: Attention, memory, and delayed intentions*. In M. Kliegel, M. A. McDaniel, & G. O. Einstein (Eds.), *Prospective memory: Cognitive, neuroscience, developmental, and applied perspectives* (M. Kliegel, M. A. McDaniel, & G. O. Einstein (eds.)). Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates. <https://doi.org/10.4324/9780203809945>
- Smith, R. E., & Bayen, U. J. (2004). A multinomial model of event-based prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 30(4), 756–777. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.30.4.756>
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13040–13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
- Staffaroni, A. M., Brown, J. A., Casaletto, K. B., Elahi, F. M., Deng, J., Neuhaus, J., Cobigo, Y., Mumford, P. S., Walters, S., Saloner, R., Karydas, A., Coppola, G., Rosen, H. J., Miller, B. L., Seeley, W. W., & Kramer, J. H. (2018). The longitudinal trajectory of default mode network connectivity in healthy older adults varies as a function of age and is associated with changes in episodic memory and processing speed. *Journal of Neuroscience*, 38(11), 2809–2817. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3067-17.2018>
- Stuss, D. T., & Knight, R. T. (2002). Principles of Frontal Lobe Function. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function* (Issue 2). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.001.0001>

- Sullivan, E. V., & Pfefferbaum, A. (2006). Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*(6), 749–761. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.002>
- Suri, S., Topiwala, A., Filippini, N., Zsoldos, E., Mahmood, A., Sexton, C. E., Singh-Manoux, A., Kivimäki, M., Mackay, C. E., Smith, S., & Ebmeier, K. P. (2017). Distinct resting-state functional connections associated with episodic and visuospatial memory in older adults. *NeuroImage*, *159*(March), 122–130. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.049>
- Taconnat, L., & Lemaire, P. (2014). Fonctions exécutives, vieillissement cognitif et variations stratégiques. *Psychologie Française*, *59*(1), 89–100. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2013.03.007>
- Thompson, C., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A., & Brodaty, H. (2010). Prospective memory function in mild cognitive impairment and early dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *16*(2), 318–325. <https://doi.org/10.1017/S1355617709991354>
- Titov, N., & Knight, R. G. (2001). A video-based procedure for the assessment of prospective memory. *Applied Cognitive Psychology*, *15*(1), 61–83. [https://doi.org/10.1002/1099-0720\(200101/02\)15:1<61::AID-ACP689>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1099-0720(200101/02)15:1<61::AID-ACP689>3.0.CO;2-Y)
- Trawley, S. L., Law, A. S., Brown, L. A., Niven, E. H., & Logie, R. H. (2014). Prospective memory in a virtual environment: Beneficial effects of cue saliency. *Journal of Cognitive Psychology*, *26*(1), 39–47. <https://doi.org/10.1080/20445911.2013.852199>
- Trawley, S. L., Law, A. S., & Logie, R. H. (2011). Event-based prospective remembering in a virtual world. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *64*(11), 2181–2193. <https://doi.org/10.1080/17470218.2011.584976>
- Troyer, A. K., & Murphy, K. J. (2007). Memory for intentions in amnesic mild cognitive impairment: Time- and event-based prospective memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(2), 365–369. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070452>
- Tulving, E. (1982). Synergistic ephory in recall and recognition. *Canadian Journal of Psychology/Revue Canadienne de Psychologie*, *36*(2), 130–147. <https://doi.org/10.1037/h0080641>
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*, *53*(1), 1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Uddin, L. Q. (2015). Saliency processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(1), 55–61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- Uttl, B. (2005). Age-related changes in event-cued prospective memory proper. In *Dynamic Cognitive Processes*. Springer. https://doi.org/10.1007/4-431-27431-6_12
- Uttl, B. (2006). Age-related changes in event-cued visual and auditory prospective memory proper. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *13*(2), 141–172. <https://doi.org/10.1080/138255890969618>
- van den Berg, E., Kant, N., & Postma, A. (2012). Remember to Buy Milk on the Way Home! A Meta-analytic Review of Prospective Memory in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *18*(4), 706–716. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000331>
- van Knippenberg, A., & Dijksterhuis, A. (2000). Social Categorization and Stereotyping: A Functional Perspective. *European Review of Social Psychology*, *11*(1), 105–144. <https://doi.org/10.1080/14792772043000013>
- Varangis, E., Habeck, C. G., Razlighi, Q. R., & Stern, Y. (2019). The Effect of Aging on Resting State

- Connectivity of Predefined Networks in the Brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(September). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00234>
- Voigt, B., Mahy, C. E. V., Ellis, J., Schnitzspahn, K., Krause, I., Altgassen, M., & Kliegel, M. (2014). The development of time-based prospective memory in childhood: The role of working memory updating. *Developmental Psychology*, 50(10), 2393–2404. <https://doi.org/10.1037/a0037491>
- Walter, S., & Meier, B. (2014). How important is importance for prospective memory? A review. *Frontiers in Psychology*, 5, 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00657>
- Wang, L., LaViolette, P., O'Keefe, K., Putcha, D., Bakkour, A., Van Dijk, K. R. A., Pihlajamäki, M., Dickerson, B. C., & Sperling, R. A. (2010). Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals. *NeuroImage*, 51(2), 910–917. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.046>
- Ward, A. M., Mormino, E. C., Huijbers, W., Schultz, A. P., Hedden, T., & Sperling, R. A. (2015). Relationships between default-mode network connectivity, medial temporal lobe structure, and age-related memory deficits. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 265–272. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.06.028>
- Waugh, N. (1999). Self-report of the young, middle-aged, young-old and old-old individuals on prospective memory functioning. In *Psychology*. Griffith University, Brisbane, Queensland, Australia.
- West, R., & Bowry, R. (2005). Effects of aging and working memory demands on prospective memory. *Psychophysiology*, 42(6), 698–712. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2005.00361.x>
- West, R., Carlson, L., & Cohen, A.-L. (2007). Eye movements and prospective memory: What the eyes can tell us about prospective memory. *International Journal of Psychophysiology*, 64(3), 269–277. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.09.006>
- West, R., & Craik, F. I. M. (2001). Influences on the efficiency of prospective memory in younger and older adults. *Psychology and Aging*, 16(4), 682–696. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.16.4.682>
- Wilson, B. A., Cockburn, J., & Baddeley, A. (2008). *The Rivermead behavioural memory test - Third Edition (RBMT - 3)*. Pearson/PsychCorp.
- Yaniv, I., & Meyer, D. E. (1987). Activation and metacognition of inaccessible stored information: Potential bases for incubation effects in problem solving. In *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* (Vol. 13, Issue 2, pp. 187–205). <https://doi.org/10.1037//0278-7393.13.2.187>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fisch, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Zeintl, M., Kliegel, M., & Hofer, S. M. (2007). The role of processing resources in age-related prospective and retrospective memory within old age. *Psychology and Aging*, 22(4), 826–834. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.22.4.826>
- Zimmermann, T. D., & Meier, B. (2006). The rise and decline of prospective memory performance across the lifespan. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 59(12), 2040–2046. <https://doi.org/10.1080/17470210600917835>
- Zuber, S., Ihle, A., Blum, A., Desrichard, O., & Kliegel, M. (2019). The Effect of Stereotype Threat on Age Differences in Prospective Memory Performance: Differential Effects on Focal Versus Nonfocal

Tasks. *The Journals of Gerontology: Series B*, 74(4), 625–632. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbx097>

Zuber, S., & Kliegel, M. (2020). Prospective Memory Development Across the Lifespan. *European Psychologist*, 25(3), 162–173. <https://doi.org/10.1027/1016-9040/a000380>

Annexe A

Une nouvelle épreuve de mémoire prospective : Mem-Pro clinic

Une nouvelle épreuve de mémoire prospective : Mem-Pro clinic

A new prospective memory test: Mem-Pro clinic

Résumé

La mémoire prospective correspond à la capacité de se souvenir de réaliser une action à un moment précis du futur, soit après une période de temps (*time-based*), soit en réponse à la survenue d'un événement (*event-based*). Son évaluation en pratique clinique pourrait contribuer à l'objectivation des plaintes de mémoire prospective souvent rapportées par les personnes venant en consultation. Cet article présente une nouvelle épreuve de mémoire prospective nommée *Mem-Pro clinic* et composée de quatre tâches (deux *time-based*, deux *event-based*). Des données préliminaires ont été recueillies chez 50 participants, dont 35 participants sains jeunes et âgés, 13 patients atteints de la maladie d'Alzheimer et 2 patients présentant des troubles cognitifs légers. Les analyses réalisées montrent que l'épreuve est sensible au déclin de la mémoire prospective qui est souvent retrouvé au cours du vieillissement normal. Elle est surtout particulièrement sensible au déficit prononcé et généralisé de mémoire prospective qui caractérise la maladie d'Alzheimer, ce qui corrobore les plaintes rapportées par ces patients. Ces résultats soulignent l'utilité d'intégrer ce type d'épreuve au bilan neuropsychologique, notamment afin de mieux appréhender les difficultés rencontrées par les patients avec une plainte mnésique non objectivée par les tests classiques.

Mots clés : mémoire prospective • vieillissement • maladie d'Alzheimer • tests neuropsychologiques

Abstract

Prospective memory refers to the ability to remember to perform an action at a specific moment in the future, either after a period of time (time-based) or in response to the occurrence of an event (event-based). Its evaluation in clinical practice could contribute to the objectification of prospective memory complaints often reported by people who consult for a neuropsychological examination. This article presents a prospective memory test called Mem-Pro clinic, composed of four tasks (two time-based, two event-based). Preliminary data were collected from fifty participants including thirty-five young and elderly healthy participants, thirteen patients with Alzheimer's disease, and two patients with mild cognitive impairment. Results showed that the Mem-Pro clinic tool is sensitive to the prospective memory decline that is often reported during normal aging. It is also particularly sensitive to the pronounced and generalized deficit of prospective memory that characterizes Alzheimer's disease, which also corroborates the complaints reported by patients. These results underline the usefulness of integrating this type of tool into neuropsychological assessments in order, for example, to better understand the difficulties encountered by patients with a subjective memory complaint that is not objectified by conventional tests.

Key words: prospective memory • aging • Alzheimer's disease • neuropsychological assessment

Grégory Lecouvey, Alexandrine Morand, Alice Poissonnier, Alice Pélerin, Laurence Ferreira da Silva, Vincent de La Sayette, Francis Eustache, Béatrice Desgranges
Normandie Univ, UniCaen, PSL Université Paris, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, IAP Cyceron, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, Pôle Formations Recherche en santé, rue des Rochambelles, 14032, Caen cedex, France
beatrice.desgranges@unicaen.fr

Pour citer cet article : Lecouvey G, Morand A, Poissonnier A, Pélerin A, Ferreira da Silva L, de La Sayette V, Eustache Desgranges B. Une nouvelle épreuve de mémoire prospective : Mem-Pro clinic. *Rev Neuropsychol* 2021 ; 13 (1) : 43-58
doi:10.1684/nrp.2021.0618

Introduction

La plainte mnésique des personnes qui viennent consulter dans les structures spécialisées et bénéficient d'une évaluation neuropsychologique a fréquemment trait à l'oubli de rendez-vous, à des difficultés dans le respect de l'observance des médications, ou encore à des accidents domestiques avérés ou évités de justesse. Ces plaintes ont en commun un lien direct avec un dysfonctionnement de la mémoire prospective (MP), une dimension de la mémoire relativement peu étudiée à l'heure actuelle. La MP permet l'encodage, le stockage, le rappel et l'exécution différée d'intentions sous forme d'actions [1, 2]. Elle est impliquée dans de nombreuses activités de la vie quotidienne et son altération a pour conséquence une diminution de l'autonomie des personnes. Son évaluation est pourtant peu courante lors des bilans neuropsychologiques proposés en première intention. Peu d'épreuves ont d'ailleurs été développées dans cette optique et celles mises au point à l'étranger ont rarement été adaptées en langue française.

Principes de l'évaluation de la MP

Dans un article fondateur paru en 1990, Einstein et McDaniel [3] ont mis au point une procédure standardisée permettant une évaluation contrôlée de la MP en laboratoire. Ce paradigme, qui permet d'implémenter des épreuves de type *event-based* (EB, i.e. lorsque la récupération de l'intention est basée sur l'apparition d'un indice prospectif dans l'environnement, par exemple lorsque je dois délivrer un message à un ami lorsque je le rencontre) ou *time-based* (TB, i.e. lorsque la récupération de l'intention est prévue à un horaire particulier, par exemple lorsque j'ai un rendez-vous chez le médecin à 16 h), a pour but de reproduire les situations que nous rencontrons dans notre vie quotidienne. Il repose sur quatre critères principaux :

- 1) les sujets doivent être occupés à la réalisation d'une tâche, nommée tâche en cours, censée simuler les tâches de la vie quotidienne dans lesquelles ils sont engagés lors du rappel d'intentions ;
- 2) pendant la réalisation de cette tâche, ils doivent se souvenir de réaliser une action supplémentaire à un moment prédéfini, cette tâche constituant la tâche de MP à proprement parler ;
- 3) il doit exister un délai entre le moment où les instructions sont fournies aux sujets et le début de la tâche en cours. Au cours de ce délai, une tâche additionnelle doit être proposée afin d'éviter que l'intention soit répétée mentalement et donc maintenue dans le champ de conscience ;
- 4) enfin, la performance est mesurée par la proportion d'essais pour lesquels les sujets se souviennent de l'intention au moment prédéfini et exécutent la tâche.

Cette procédure standardisée a inspiré des années de recherche et a permis de mieux comprendre le fonctionnement de la MP en facilitant l'identification des

processus mnésiques, exécutifs et attentionnels impliqués dans son fonctionnement. Elle a également permis l'étude des effets du vieillissement [2, 4] et de certaines pathologies cérébrales, comme la maladie d'Alzheimer [5], sur son fonctionnement.

Outils disponibles

Au contraire de l'évaluation de la mémoire épisodique qui est systématique en pratique clinique et pour laquelle le neuropsychologue dispose de nombreux outils [6], l'évaluation de la MP est très rare en pratique clinique. Lorsqu'elle l'est, principalement en rééducation, cette évaluation repose sur des questionnaires, des journaux tenus par les patients ou leurs proches, ou encore des listes où les patients peuvent décrire précisément leurs difficultés. Les principales épreuves disponibles pour évaluer la MP ont été recensées dans une méta-analyse publiée très récemment [7]. Le *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (PRMQ [8]) est l'auto-questionnaire le plus fréquemment utilisé. Il est composé de seize questions dont la moitié porte sur des oublis quotidiens relatifs à la MP, et l'autre moitié sur des oublis relatifs à la mémoire épisodique rétrospective. Ce questionnaire présente également l'avantage de différencier le rappel d'intentions de types EB et TB, à court et à plus long terme. Un second questionnaire, le *Prospective Memory Questionnaire* (PMQ [9]) propose une évaluation de la MP grâce à 74 items relatifs à des situations de la vie quotidienne la mettant en jeu. Le *Comprehensive Assessment of Prospective Memory* (CAPM, [10]) et le *Brief Assessment of Prospective Memory* (BAPM, [11]) évaluent également la fréquence des difficultés et oublis en MP mais n'ont été pour l'instant proposés qu'à des patients ayant subi un traumatisme crânien. Ces trois derniers questionnaires sont utilisés dans quelques pays anglophones et n'ont pas été traduits en français.

Afin de limiter le temps consacré à l'évaluation de la MP et faciliter son intégration au sein du protocole d'évaluation proposé par le/la neuropsychologue, des procédures uniques telles que la tâche de l'enveloppe [12], le test du téléphone [13] ou le test rapide de la carte [14] ont été développées mais elles ne sont pas validées ni normées. Au cours de ces épreuves, il est demandé à la personne de réaliser une action unique EB ou TB. La tâche de l'enveloppe permet par exemple d'évaluer la récupération d'une intention EB de manière simple et rapide. Pour cette épreuve, il est demandé à la personne de se souvenir, au moment où une enveloppe lui sera présentée, d'écrire un nom et une adresse sur cette enveloppe, de la cacheter et d'indiquer ses initiales sur le rabat. L'enveloppe est présentée dix minutes plus tard, la personne étant occupée à la réalisation de diverses tâches cognitives au cours du délai. Cette épreuve n'est pas validée, mais sa facilité d'administration a permis de la proposer, dans le cadre d'une recherche, à une cohorte de 11 956 participants de plus de 65 ans, parmi lesquels 388 patients avec maladie d'Alzheimer probable [12]. Dans

cette étude, 46 % des participants sains de plus de 65 ans échouent à la tâche, le taux d'échec étant de 92 % chez les patients, signe d'une bonne sensibilité mais d'une spécificité insuffisante. Son intérêt en clinique a été souligné, notamment en raison de sa facilité d'administration [15]. Une autre tâche simple et rapide, le test du téléphone [13], a été proposée afin d'évaluer les capacités de rappel d'une intention TB. Pour cette tâche, les participants sont informés en début d'entretien qu'ils devront rappeler au clinicien de passer un appel téléphonique après un délai de 5 minutes. Cette épreuve n'est pas validée mais elle a été proposée à 21 participants avec une plainte cognitive parmi lesquels seuls six réussissaient l'épreuve, signe que les troubles de la MP pourraient constituer un marqueur précoce d'entrée dans une pathologie neurodégénérative.

Afin de combler le fossé entre les évaluations subjectives, dispensées grâce à des questionnaires, les procédures uniques proposées en pratique clinique et les épreuves développées dans le cadre de recherches (peu écologiques mais qui permettent l'étude précise de certains processus cognitifs), des chercheurs anglais ont mis au point une épreuve destinée à être utilisée en pratique clinique : le *Rivermead Behavioral Memory Test* (RBMT [16]). Cette épreuve ayant été construite pour détecter les troubles mnésiques dans les activités de la vie quotidienne, les différentes tâches qui la constituent ont été conçues à partir des plaintes rapportées par des patients victimes de lésions cérébrales lors d'un traumatisme crânien. La troisième édition de cette batterie, traduite en français en 2010, comporte 14 subtests parmi lesquels trois évaluent la MP : la personne évaluée doit :

- 1) demander à l'évaluateur à la fin de la séance un objet que celui-ci avait préalablement caché (« objet personnel ») ;
- 2) se souvenir de poser une question sur son prochain rendez-vous au moment où une alarme retentit dans la pièce 20 minutes après l'énoncé des consignes (« rendez-vous ») ;
- 3) et enfin déposer une enveloppe, lors du rappel d'un trajet là où l'évaluateur avait également déposé une enveloppe lors de la phase d'apprentissage de ce trajet (« message »).

Les indices de récupération fournis en cas d'échec permettent une évaluation spécifique de la qualité du rappel de la composante rétrospective de l'intention (e.g., « que deviez-vous faire quand l'alarme a sonné ? »). Cette épreuve présente l'avantage d'être standardisée et validée et certaines recherches ont démontré sa fiabilité. Elle souffre toutefois du faible nombre de tâches prospectives, de l'absence de tâche TB, ainsi que de la brièveté des délais utilisés. Des effets plafonds sont également rapportés dans certaines études. Elle est enfin rarement utilisée par les neuropsychologues dans des structures telles que les consultations mémoire à cause d'un temps de passation important et d'une intégration délicate au sein du bilan neuropsychologique.

D'autres épreuves moins connues ont également été proposées dans le cadre de recherches. Elles sont standardisées et parfois mises à disposition des cliniciens mais

n'ont pas été validées en langue française. Parmi celles-ci, le *Cambridge Behavioral Prospective Memory Test* [17] est constitué de quatre tâches EB et quatre tâches TB. Cette batterie est très complète mais sa durée de passation (i.e. 40 minutes) est trop importante pour une intégration à un bilan neuropsychologique. Le *Memory for Intentions Screening Test* (MIST [18]) comporte également quatre tâches EB et quatre tâches TB réalisées au cours d'une tâche de puzzle de mots (tâche en cours). Une tâche à plus long terme pour laquelle il est demandé à la personne d'appeler l'expérimentateur 24 heures après l'examen complète cette épreuve. Sa durée de passation étant approximativement de 40 minutes, son intégration à un bilan neuropsychologique est encore une fois complexe. Néanmoins, elle présente un intérêt certain en recherche puisqu'elle permet d'étudier l'effet du délai de rétention de l'intention (2 minutes, 15 minutes et 24 heures), du type de récupération (EB et TB) et du type de réponse (verbale ou par le biais d'une action) sur les performances. La batterie nommée *Royal Prince Alfred Prospective Memory Test* [19] se compose quant à elle de deux tâches EB et deux tâches TB réalisées pendant la première session (délai de quinze minutes) et d'un nombre de tâches équivalent effectuées à distance (délai d'une semaine). Chaque item est coté sur trois points, ce qui permet d'obtenir un score global sur douze points. Cette batterie présente l'avantage d'être déclinée en trois versions parallèles qui permettent de mettre en place un suivi de l'évolution des capacités de MP.

Le développement de ces épreuves a permis aux chercheurs de mieux comprendre le fonctionnement normal de la MP et de caractériser son altération dans diverses pathologies. Elles ne sont malheureusement que très peu utilisées par les neuropsychologues en pratique courante sauf peut-être dans un contexte de rééducation qui offre plus de temps pour réaliser des évaluations fonctionnelles de la mémoire.

L'objectif de ce travail est de proposer une épreuve de MP que l'on puisse intégrer au sein d'un bilan neuropsychologique. Elle pourrait ainsi être proposée à des patients dont les plaintes rapportées au cours de l'anamnèse évoquent un trouble de MP. L'organisation du bilan neuropsychologique que nous proposons en annexe est présentée à titre d'exemple et permet de limiter les interférences entre l'épreuve de MP et les autres épreuves qui le composent. Elle a été construite à partir d'épreuves qui sont classiquement utilisées par les neuropsychologues en consultation mémoire. Le/la neuropsychologue est bien entendu libre d'adapter les évaluations proposées à la situation, en veillant toutefois au respect du délai entre l'encodage et la récupération de l'intention.

■ **Mem-Pro clinic : une épreuve clinique de mémoire prospective**

L'épreuve *Mem-Pro clinic* a été élaborée pour permettre une évaluation psychométrique de la qualité du rappel

Article méthodologique

des composantes prospective et rétrospective d'intentions de type EB et TB après des délais de 5 et 15 minutes suivant l'encodage. La mesure du nombre d'essais lors de l'encodage de l'intention et les trois types de rappel proposés (rappel libre, rappel indicé et reconnaissance) permettent d'appréhender l'intégrité des différentes étapes du fonctionnement de la MP et la sévérité du déficit de MP lorsque des difficultés sont relevées. Plus précisément, un déficit en rappel libre, suivi d'un rappel indicé et d'une reconnaissance également déficitaires, témoignera d'un déficit dès l'étape de l'encodage. Un déficit en rappel libre suivi d'une reconnaissance réussie orientera vers un trouble de la récupération.

L'épreuve est constituée de quatre tâches de MP : deux de type EB et deux de type TB, avec, pour chaque condition, une épreuve avec un délai de rétention de cinq minutes et une autre avec un délai de quinze minutes (voir *Annexe*). L'ordre des quatre tâches est fixe et les autres épreuves neuropsychologiques intégrées au bilan constituent la tâche en cours. Elles ont été sélectionnées car elles ont peu de processus cognitifs en commun avec l'épreuve de MP, ce qui limite les interférences. Nous avons également veillé à ne pas modifier les délais standards des autres épreuves (e.g., entre l'épreuve de reconnaissance et le rappel différé du RL/RI-16).

Les quatre tâches de MP sont réalisées de manière séquentielle. Au cours de celles-ci, le sujet doit :

- 1) demander une feuille blanche à l'évaluateur afin d'y inscrire le nom de son médecin traitant, 5 minutes après que la consigne lui ait été fournie (TB 5) ;
- 2) demander un stylo rouge et inscrire son âge sur une feuille blanche, au moment où cette feuille est disposée sous ses yeux (soit cinq minutes après la formulation de la consigne mais ce délai n'est pas indiqué dans la consigne) (EB 5) ;
- 3) demander une enveloppe préalablement cachée à un endroit précis, quinze minutes après que la consigne a été fournie, et inscrire sur cette enveloppe son nom et son adresse (TB 15) ;
- 4) et prendre la feuille de couleur bleue et y inscrire le nom de la ville où il se trouve au moment où l'évaluateur dispose une feuille de couleur sur le bureau quinze minutes après la consigne fournie (EB 15).

Pour chaque tâche, des épreuves de rappel libre, de rappel indicé et de reconnaissance à choix forcé sont disponibles. Toutefois, le rappel indicé n'est proposé qu'en cas d'échec au rappel libre et l'épreuve de reconnaissance n'est proposée qu'en cas d'échec au rappel indicé.

Au début de l'épreuve, une horloge digitale (heures, minutes et secondes) est mise à disposition de la personne évaluée. Elle est placée sur sa droite hors de son champ visuel afin de contrôler si la personne exerce une surveillance/un monitoring du temps en consultant régulièrement l'horloge lors des épreuves TB. À titre indicatif, pour chaque tâche TB, l'évaluateur peut rapporter si le sujet a regardé le chronomètre (contrôles fréquents, rares ou inexistant) tout au long du délai, et s'il a effectué des

contrôles plus nombreux dans la dernière période du délai, à l'approche du moment attendu de la récupération de l'intention, ce qui correspond à la stratégie la plus appropriée pour réussir ce type de tâche.

Aucune aide externe n'est fournie pour la réalisation de cette épreuve. Une fois que l'évaluateur a énoncé la consigne, le participant est invité à la répéter, ceci afin de vérifier qu'elle est bien comprise. En cas d'échec, la procédure est répétée, l'épreuve étant stoppée après trois essais infructueux. Une fois que la consigne a été correctement rappelée, le bilan neuropsychologique peut continuer jusqu'au moment prévu du rappel (voir *Annexe* pour un exemple).

L'épreuve peut être également utilisée en version courte en ne faisant passer que les deux premières tâches TB et EB à 5 minutes (TB5 et EB5).

Cotation

Chaque tâche est cotée sur 8 points et un score global peut être calculé sur 32 points (16 points pour la version courte). Le score maximal est obtenu uniquement lorsque le rappel libre de l'intention est correct et réalisé au moment approprié pour la condition TB, ou lors de l'apparition de l'indice prospectif dans l'environnement pour la condition EB. Des points sont accordés en cas de réponse partielle (voir *Annexe*).

Pour le rappel de la composante prospective, 2 points sont accordés si la personne se souvient qu'elle doit réaliser une action au moment de l'apparition de l'indice pour les tâches EB et si le rappel a lieu au bout de 5 minutes ou au bout de 15 minutes pour les tâches TB. Pour les 2 tâches, les deux points sont accordés avec un seuil de tolérance de 20 secondes pour les tâches à court délai et d'une minute pour les tâches à long délai (voir *Annexe*).

Pour le rappel de la composante rétrospective, deux points sont accordés lorsqu'elle est entièrement rappelée, 1 point si son rappel est incomplet.

Quatre scores sur 8 points sont obtenus pour chacune des 4 tâches constituant l'épreuve : un score pour la tâche TB à 5 minutes (TB 5), un score pour la tâche TB à 15 minutes (TB 15), un score pour la tâche EB à 5 minutes (EB 5) et un score pour la tâche EB à 15 minutes (EB 15). Sept scores principaux peuvent ensuite être calculés : un score de rappel global sur 32, un score de rappel EB sur 16, un score de rappel TB sur 16, un score de rappel des composantes prospectives sur 16, un score de rappel des composantes rétrospectives sur 16, un score de rappel après un délai de 5 minutes sur 16, et enfin un score de rappel après un délai de 15 minutes sur 16.

Pour la version courte, le score total est calculé sur 16 points. Deux scores sur 8 points sont obtenus pour les tâches TB et EB à 5 minutes (TB5 et EB5). Quatre scores principaux sur 8 points peuvent être calculés pour le rappel des intentions TB et EB, ainsi que pour le rappel des composantes prospectives et rétrospectives.

■ Matériel

L'épreuve *Mem-Pro clinic* nécessite très peu de matériel : un chronomètre, une horloge digitale, deux feuilles de couleur blanche, une feuille de couleur bleue, une enveloppe, un pot à crayons avec un stylo bleu et un stylo rouge, un carnet disposé près du pot à crayons.

■ Données préliminaires recueillies avec l'épreuve *Mem-Pro clinic*

■ Participants

Les performances de 10 participants jeunes sains, âgés de 20 à 27 ans, de 25 participants âgés sains, âgés de 59 à 87 ans, de 13 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, âgés de 66 à 85 ans et de 2 patients avec trouble cognitif léger (TCL) âgés de 78 et 85 ans, ont été recueillies avec l'épreuve *Mem-Pro clinic*. Les participants jeunes et âgés sains devaient remplir les critères suivants :

- 1) scores au MMSE (*Mini-Mental State Examination*) $\geq 25/30$;
- 2) un niveau d'étude à l'échelle de Barbizet ≥ 3 correspondant à un niveau de fin d'études primaires ;
- 3) une absence d'antécédents ou d'atteintes neurologiques et/ou psychiatriques ;
- 4) une absence de troubles liés au mésusage d'alcool ou de produits stupéfiants ;
- 5) une absence de troubles dépressifs et/ou anxieux.

Les patients ont été inclus au sein des services de neurologie et de gériatrie du CHU de Caen. Ils ont reçu un diagnostic médical confirmant leur pathologie et ont dû remplir les critères suivants :

- 1) un score au MMSE $\geq 20/30$;
- 2) ne pas présenter de comorbidités ou d'antécédents psychiatriques et/ou neurologiques ;
- 3) une absence de troubles liés au mésusage d'alcool ou de produits stupéfiants ;

- 4) une absence de troubles dépressifs et/ou anxieux (voir *tableau 1*).

■ Analyses statistiques

Dans un premier temps, les performances des sujets âgés sains ont été comparées aux performances des sujets jeunes sains afin de rendre compte de la sensibilité de l'épreuve au vieillissement normal. Dans un second temps, les performances des sujets âgés sains ont été comparées à celles des patients afin d'appréhender la sensibilité de l'épreuve à cette pathologie. Des tests non paramétriques ont été réalisés pour l'ensemble des analyses car la taille des échantillons est limitée et la distribution des données ne respecte pas les critères de normalité et d'homogénéité des variances. Les analyses intergroupes ont été réalisées grâce à des tests de Mann-Whitney. Les analyses intragroupes ont été réalisées grâce à des tests de Wilcoxon. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05. Les tailles d'effets ont été calculées grâce à l'indice *rank biserial correlation*. Une taille d'effet est considérée comme faible entre 0,10 et 0,30, comme moyenne entre 0,30 et 0,50, et forte de 0,50 à 1 [20]. Les performances des participants aux autres tests neuropsychologiques ne sont pas présentées dans cet article.

■ Résultats à l'épreuve *Mem-Pro clinic*

■ Comparaison des scores de MP entre sujets jeunes et sujets âgés

Les sujets âgés obtiennent des performances inférieures aux sujets jeunes pour le score global de MP ($U = 85,0$, $p = 0,155$, $r = 0,32$), ainsi que pour les sous-scores suivants : rappel des intentions EB ($U = 102$, $p = 0,264$, $r = 0,18$), rappel des composantes prospectives ($U = 97,5$, $p = 0,231$, $r = 0,22$), rappel à 15 minutes ($U = 111$, $p = 0,521$, $r = 0,11$), mais les analyses statistiques ne montrent aucune différence significative entre ces deux groupes de participants (voir scores bruts dans le *tableau 2*). La différence entre les deux groupes est en revanche tendancielle

Tableau 1. Données démographiques de l'échantillon.

	Sujets jeunes (n = 10)	Sujets âgés (n = 25)	Patients MA (n = 13)	p (Sujets jeunes versus sujets âgés) ²	p (Sujets âgés versus patients) ²
Ratio genre (femme/homme)	5/5	12/13	5/8	ns ¹	ns ¹
Âge [min-max]	22,6 (± 2,22) [20-27]	70,1 (± 6,6) [59-87]	76,8 (± 6,5) [66-85]	***	**
Niveau d'étude	6,4 (± 1,41)	6 (± 1,4)	4,2 (± 1,2)	ns	**
MMSE	29,1 (± 1,20)	28,7 (± 1,2)	23,4 (± 2,2)	ns	***

¹ Chi-square p-value : ns = non significatif. ² Mann Whitney p-value : **p < 0,01 ; ***p < 0,001 ; ns = non significatif.

Tableau 2. Scores moyens et écarts-types aux différentes tâches de l'épreuve *Mem-Pro clinic* par groupe.

	Sujets jeunes (n = 10)	Sujets âgés (n = 25)	Patients MA (n = 13)
Performance globale en mémoire prospective (/32)	31,4 (± 1,26)	28,4 (± 5,16)	2,92 (± 1,93)
Rappel des intentions <i>event-based</i> (/16)	15,7 (± 0,95)	14,8 (± 2,35)	2,10 (± 1,50)
Rappel des intentions <i>time-based</i> (/16)	15,5 (± 1,27)	13,1 (± 3,47)	2,50 (± 2,22)
Rappel des composantes prospectives (/16)	15,7 (± 0,68)	14,4 (± 2,80)	2,40 (± 2,14)
Rappel des composantes rétrospectives (/16)	15,5 (± 1,08)	13,9 (± 2,70)	1,90 (± 1,28)
Rappel des intentions après 5 min (/16)	15,9 (± 0,32)	14,1 (± 3,07)	2,20 (± 1,34)
Rappel des intentions après 15 min (/16)	15,3 (± 1,49)	14,2 (± 3,46)	2,20 (± 1,99)

pour le rappel des intentions TB ($U = 76,5$, $p = 0,052^t$, $r = 0,39$), pour le rappel des composantes rétrospectives ($U = 84,5$, $p = 0,10^t$, $r = 0,32$) et pour le rappel à 5 minutes ($U = 83,0$, $p = 0,07^t$, $r = 0,34$).

Comparaison des performances en MP entre les sujets âgés et les patients atteints de maladie d'Alzheimer

Encodage des intentions

Lors de l'encodage, les patients ont besoin d'un nombre d'essais significativement supérieur aux sujets âgés sains pour mémoriser l'ensemble des intentions (patients : $6,46 \pm 1,56$, sujets âgés sains : $4,36 \pm 1,89$, $U = 267,5$, $p < 0,001$, $r = 0,65$). Plus spécifiquement, les patients ont besoin de plus d'essais pour mémoriser les intentions TB (patients : $3,08 \pm 0,64$, sujets âgés sains : $2,12 \pm 1,05$, $U = 261$, $p < 0,001$, $r = 0,61$) et les intentions EB (patients : $3,39 \pm 1,26$, sujets âgés sains : $2,24 \pm 0,97$, $U = 249$, $p < 0,006$, $r = 0,53$) que les sujets âgés sains.

Mémoire prospective globale

Les patients présentent des performances globales de MP significativement inférieures aux sujets âgés sains ($U = 0,00$, $p < 0,001^{***}$, $r = 1$).

Rappel des intentions *time-based* et *event-based*

Les patients présentent de moins bonnes performances que les sujets âgés sains pour la récupération des intentions EB ($U = 0,00$, $p < 0,001^{***}$, $r = 1$) et TB ($U = 4,50$, $p < 0,001^{***}$, $r = 0,97$) (voir *figure 1*). Les analyses intra-groupes montrent que les sujets âgés sains ont plus de difficultés à rappeler les intentions TB que les intentions EB ($z = 2,76$, $p = 0,006^{**}$), cette différence n'étant pas retrouvée chez les patients ($z = 1,35$, $p = 0,20$).

Rappel des composantes prospectives et rétrospectives

Les patients présentent de moins bonnes performances que les sujets âgés sains pour le rappel des composantes prospectives ($U = 2,00$, $p < 0,001^{***}$, $r = 0,98$) et rétrospectives ($U = 0,00$, $p < 0,001^{***}$, $r = 1$) (voir *figure 2*). Au niveau intra-groupe, la performance de rappel des composantes rétrospectives est inférieure à celle des composantes prospectives chez les sujets âgés sains ($z = 1,29$, $p = 0,2$) et chez les patients ($z = 1,07$, $p = 0,57$) mais cette différence n'est significative pour aucun des deux groupes.

Effet du délai (5 minutes et 15 minutes) sur le rappel des intentions

Les patients ont significativement plus de difficultés à rappeler les intentions que les sujets âgés sains après un délai de 5 minutes ($U = 0,50$, $p < 0,001^{***}$, $r = 0,99$) ainsi qu'après un délai de 15 minutes ($U = 3,00$, $p < 0,001^{***}$, $r = 0,98$) (voir *figure 3*). Les analyses intra-groupes révèlent que les sujets âgés rappellent en moyenne moins d'intentions après un délai de 5 minutes qu'après un délai de 15 minutes, ($z = 0,49$, $p = 0,09^t$), cette différence étant tendancielle. Chez les patients, aucune différence n'est retrouvée entre la performance de rappel des intentions après 5 et 15 minutes ($z = 0,36$, $p = 0,94$).

Observations de deux patients avec troubles cognitifs légers

M. G.

M.G. est âgé de 78 ans. Il présente une plainte mnésique depuis 2 ans et a reçu un diagnostic de TCL en avril 2019. Il vit avec son épouse et est autonome dans ses activités quotidiennes. Sa plainte concerne des oublis de rendez-vous, un manque du mot, des difficultés pour se rappeler des noms des personnes et une désorientation spatiale. Les tests

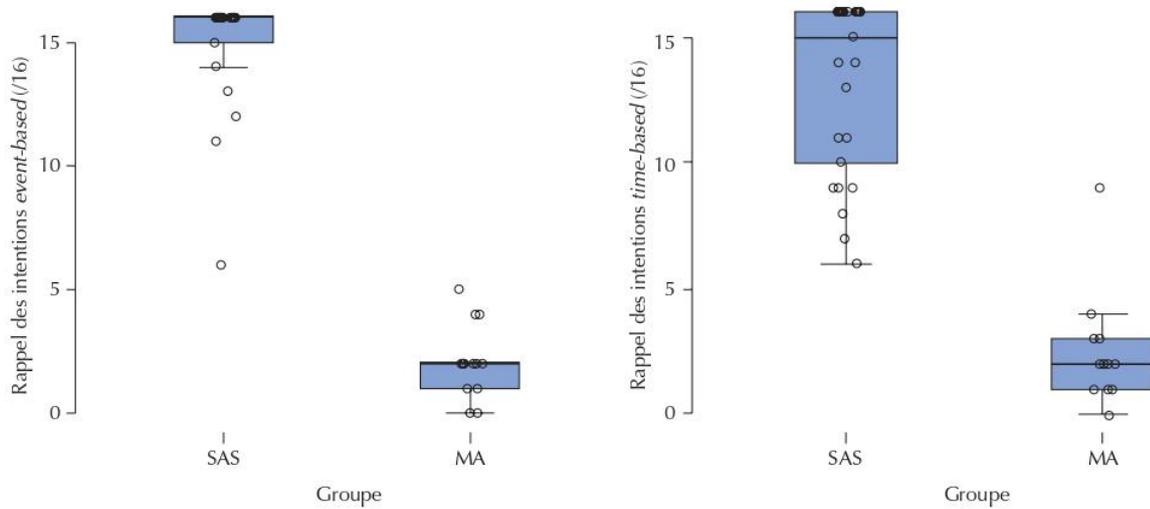


Figure 1. Performances de rappel des intentions *event-based* (à gauche) et *time-based* (à droite) des sujets âgés sains (SAS) et des patients Alzheimer (MA).

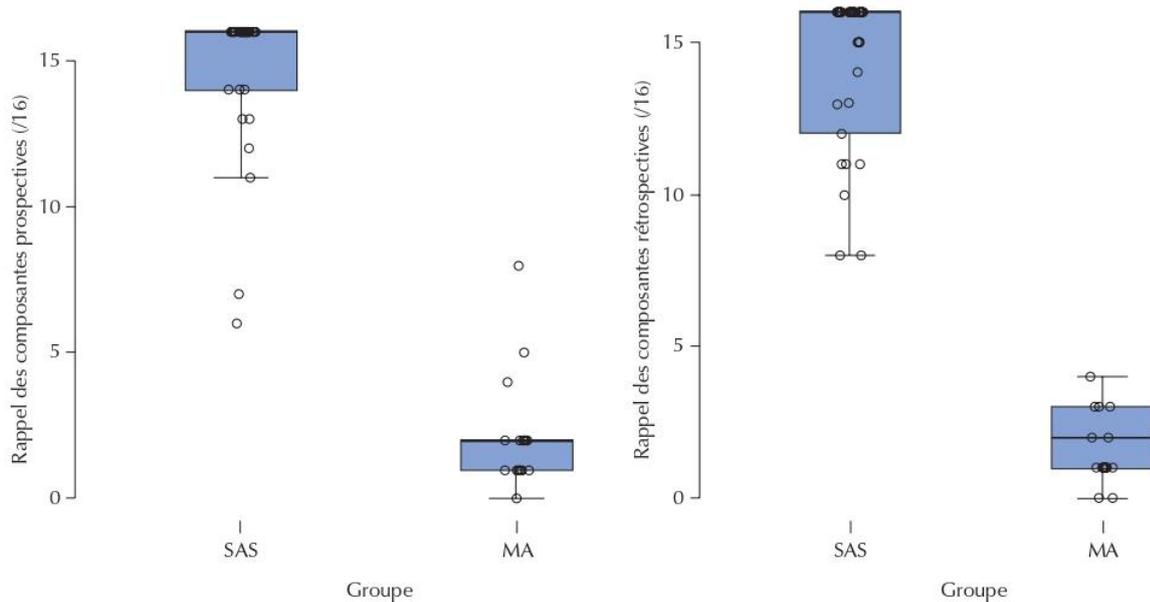


Figure 2. Performances de rappel des composantes prospectives (à gauche) et rétrospectives (à droite) des sujets âgés sains (SAS) et des patients Alzheimer (MA).

neuropsychologiques ont révélé des troubles de mémoire épisodique verbale mais pas de troubles exécutifs ou instrumentaux. Son niveau d'étude est de 4 sur l'échelle de Barbizet et son score au MMSE est de 24 sur 30.

Mme M.

Mme M. est âgée de 85 ans. Elle présente un TCL diagnostiqué quelques années auparavant pour des troubles de mémoire qui semblent s'accroître depuis environ 6 mois.

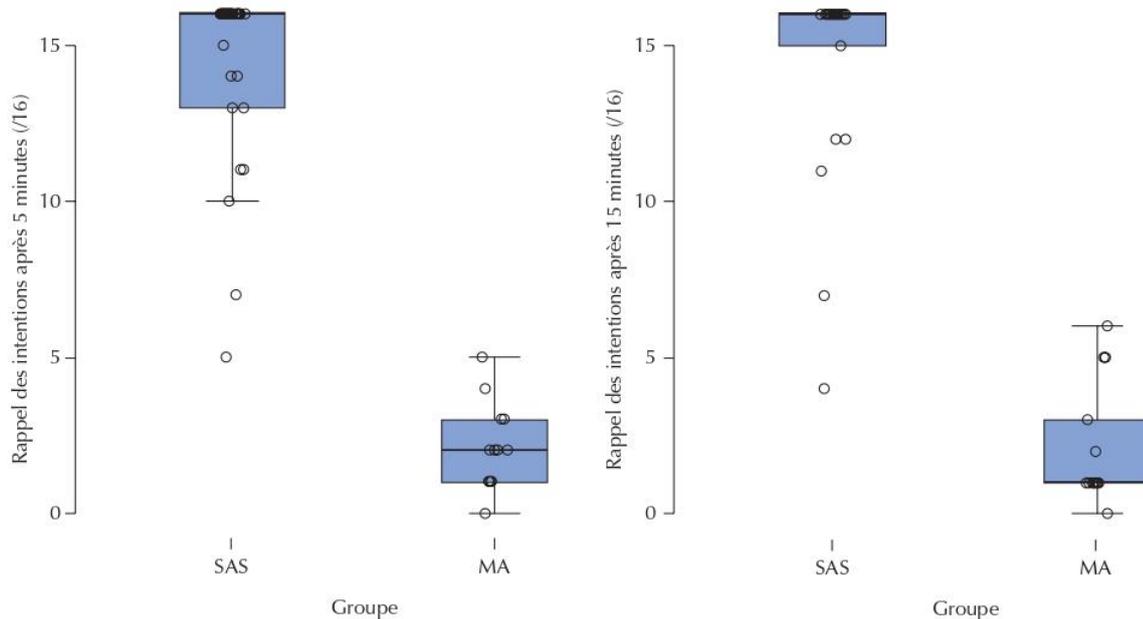


Figure 3. Performances de rappel des intentions après un délai de 5 minutes (à gauche) et de 15 minutes (à droite) des sujets âgés sains (SAS) et des patients Alzheimer (MA).

Elle vit seule et est autonome dans ses activités quotidiennes. Mme M. se plaint d'un manque du mot, d'une tendance à égarer des objets et plus récemment à oublier des rendez-vous. Les tests neuropsychologiques ont révélé des troubles de la mémoire épisodique verbale et visuelle ainsi que des difficultés exécutives de flexibilité et de recherche stratégique en mémoire. Son niveau d'étude est de 7 sur l'échelle de Barbizet et son score au MMSE est de 26 sur 30.

Comparaisons des performances de M.G. aux sujets âgés sains et aux patients avec maladie d'Alzheimer

M.G. présente des performances globales en MP inférieures aux sujets âgés sains mais il présente de meilleures performances que le groupe de patients pour chacun des scores (voir *tableau 3*). Par rapport au groupe des sujets âgés sains, les performances de M.G. montrent significativement une moins bonne récupération des intentions EB, des composantes rétrospectives et des intentions après un délai de 5 minutes. Ses performances sont inférieures à celles des sujets âgés sains pour la récupération des composantes prospectives, avec une différence tendancielle.

Comparaisons des performances de Mme M. aux sujets âgés sains et aux patients avec maladie d'Alzheimer

Mme M. présente des performances globales déficitaires par rapport au groupe de sujets âgés sains mais de meilleures performances que le groupe de patients (voir *tableau 3*). Les performances de Mme M. sont significativement inférieures aux performances des sujets âgés sains pour le rappel des intentions TB, des composantes prospectives et rétrospectives, et pour le rappel d'intentions après un délai 15 minutes. Elle présente également un déficit tendanciel par rapport aux sujets âgés sains pour le rappel des intentions EB. En comparaison au groupe de patients, Mme M. obtient de meilleures performances sur chacun des scores sauf pour la récupération des intentions TB et après un délai de 15 minutes.

Discussion générale

Le but de cette étude était de proposer une nouvelle épreuve de MP grâce à des tâches variées reflétant plusieurs aspects de son fonctionnement dans la vie quotidienne et adaptées à une utilisation en pratique clinique. L'épreuve est trop simple pour étudier la variabilité des capacités de MP de sujets jeunes sains comme le reflètent leurs perfor-

Tableau 3. Performances en mémoire prospective de M.G. et de Mme M. : scores bruts et Z-scores par rapport aux performances des sujets âgés sains et des patients.

Mémoire Prospective	Mr G.		Mme M.			
	Z-scores		Z-scores			
	Mr G /Sujets âgés	Mr G /Patients MA	Mme M /Sujets âgés	Mme M /Patients MA		
Total /32	18	-2,01*	7,8*	15	-2,6*	6,3*
TB/EB	11/7	-0,6/-3,3*	3,8*/3,3*	4/11	-2,6*/-1,65 ¹	0,6/5,9*
C. Pro/C. Rétro	10/8	-1,6 ¹ /-2,2*	3,6*/4,8*	8/7	-2,3*/-2,5*	2,6*/4,0*
5/15	7/11	-2,3*/-0,9	3,6*/4,42*	10/5	-1,3/-2,7*	5,8*/1,4

Z-score significatif : inférieur ou supérieur au seuil, déterminé, en fonction de la taille d'échantillon du groupe de comparaison selon la table de Student : Pour n = 25, score seuil = 1,71 ; Pour n = 13, score seuil = 1,77. Les z-scores sont calculés à partir des scores bruts et des écarts-types des groupes sujets âgés sains et patients atteints de la maladie d'Alzheimer rapportés dans le *tableau 2*.

mances optimales. Elle pourrait toutefois se révéler sensible aux difficultés de MP rencontrées par des patients jeunes, par exemple après un traumatisme crânien. La comparaison des performances entre sujets jeunes et plus âgés met en évidence un léger déclin de la MP chez les sujets âgés lors du rappel d'intentions TB, des composantes rétrospectives, et lorsque le rappel de l'intention survient après un délai de 5 minutes. Ces résultats sont en accord avec les précédents travaux réalisés grâce à d'autres outils disponibles pour évaluer la MP [21, 22], ou avec des épreuves expérimentales originales [23].

L'épreuve est surtout particulièrement sensible à la maladie d'Alzheimer puisque les patients présentent un déficit de MP sévère et généralisé, c'est-à-dire retrouvé à l'encodage et lors du rappel, quel que soit le type d'intention (EB *versus* TB), la composante (prospective *versus* rétrospective), et la durée du délai entre l'encodage et la récupération de l'intention (5 minutes *versus* 15 minutes), ce qui est en accord avec les résultats retrouvés dans la littérature [24]. L'étude des deux patients avec TCL confirme la sensibilité de l'épreuve à ce stade. De manière intéressante, les profils d'atteinte de M.G. et de Mme M ne sont pas identiques. En effet, par rapport au groupe de sujets âgés sains, M.G. présente un déficit pour le rappel des intentions EB, des composantes rétrospectives et prospectives (tendance) et des intentions après un délai 5 minutes. Mme M. présente un déficit plus généralisé pour le rappel des intentions TB et EB (tendance), des composantes prospectives et rétrospectives, et des intentions après un délai 15 minutes.

Si l'on tient compte des résultats tendanciels, deux différences sont remarquables entre ces deux patients. D'une part, le rappel des intentions TB est préservé chez M. G et altéré chez Mme M. D'autre part, M.G. rencontre plus de difficultés pour rappeler les intentions après un délai de 5

minutes tandis que pour Mme. M. le rappel des intentions est plus déficitaire après un délai de 15 minutes. Les difficultés rencontrées par Mme M. pour le rappel des intentions TB s'explique certainement par le fait qu'elle présente une altération importante des fonctions exécutives en plus de ses troubles mnésiques, ce qui n'est pas le cas de M.G. Ainsi, les troubles exécutifs et mnésiques qui caractérisent le profil cognitif de Mme M. semblent l'empêcher de mettre en place une stratégie efficace de surveillance du passage du temps afin de rappeler l'intention au moment opportun, ceci étant plus marqué lorsque le délai s'accroît. Ces résultats corroborent ceux d'une précédente étude qui a mis en évidence que, plus les patients TCL présentaient de difficultés exécutives, plus leurs performances de rappel d'intentions TB étaient déficitaires [25]. Quant à M.G., ses difficultés particulièrement marquées pour le rappel d'intentions EB et des composantes rétrospectives sont cohérentes avec les troubles de mémoire épisodique isolés qui caractérisent son profil cognitif.

L'évaluation de la MP est difficile à intégrer au sein du bilan neuropsychologique dans la mesure où le choix des tests voués à occuper les délais de l'épreuve *Mem-Pro clinic* n'est pas prédéterminé et dépend des difficultés repérées lors de l'anamnèse et des premières épreuves proposées. Toutefois, si l'évaluation de la MP semble prioritaire, l'examen doit être réfléchi en amont afin de mettre en place l'épreuve *Mem-Pro clinic* dans le respect des délais imposés par cette épreuve. Une alternative serait de proposer la version courte de l'épreuve : la tâche du médecin (TB 5 minutes) et la tâche du stylo rouge (EB 5 minutes). Cette version permet de réduire le temps de passation à une vingtaine de minutes (voir *Annexe*).

Enfin, les résultats de cette étude sont préliminaires, mais l'épreuve *Mem-Pro clinic* semble particulièrement sensible aux déficits de MP des patients souffrant de la maladie

Article méthodologique

d'Alzheimer ainsi que des patients avec TCL. Elle pourrait aussi se révéler intéressante chez les patients avec plainte cognitive subjective, si elle parvenait à objectiver des troubles que les épreuves classiques de mémoire ne permettent pas de détecter.

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des participants à cette étude, ainsi que Maëla Castel, Camille Landes et

Nolwenn Le Rouzic pour le recueil des données et Thomas Vallée pour son aide à la réalisation du guide de passation.

Liens d'intérêt

les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Lecouvey G, Gonneaud J, Eustache F, et al. Les grandes théories de la mémoire prospective : vers une vision dynamique des processus cognitifs engagés lors du rappel programmé d'intentions. *Rev Neuropsychol* 2015;7:207-16.
2. Lecouvey G, Gonneaud J, Eustache F, et al. Les processus cognitifs de la mémoire prospective. *Rev Neuropsychol* 2015;7:199-206.
3. Einstein GO, McDaniel MA. Normal aging and prospective memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1990;16:717-26.
4. Gonneaud J, Lecouvey G, Groussard M, et al. Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging Behav* 2017;11:1873-84.
5. Lecouvey G, Morand A, Gonneaud J, et al. An Impairment of Prospective Memory in Mild Alzheimer's Disease : A Ride in a Virtual Town. *Front Psychol* 2019;10:1-12.
6. Becquet C, Quinette P, Eustache F, et al. Évaluation Neuropsychologique De La Mémoire Épisodique. *Rev Neuropsychol* 2017;9:253-60.
7. Blondelle G, Hainselin M, Gounden Y, et al. Instruments Measuring Prospective Memory : A Systematic and Meta-Analytic Review. *Arch Clin Neuropsychol* 2020;35:576-96.
8. Smith G, Del Sala S, Logie RH, et al. Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia : A questionnaire study. *Memory* 2000;8:311-21.
9. Hannon R, Foster M, Roberts L, et al. Self-rating of memory and performance on clinical memory tests in brain-injured and normal college students. *Pap. Present. Meet. Natl. Acad Neuropsychol, Reno (RV)* : 1990.
10. Roche NL, Fleming JM, Shum DHK. Self-awareness of prospective memory failure in adults with traumatic brain injury. *Brain Inj* 2002;16:931-45.
11. Waugh N. *Self-report of the Young, Middle-aged, Young-old and Old-old Individuals on Prospective Memory Functioning*. Nathan (Australie) : Griffith University, 1999.
12. Huppert FA, Johnson T, Nickson J. High prevalence of prospective memory impairment in the elderly and in early-stage dementia : Findings from a population-based study. *Appl Cogn Psychol* 2000;14:563-81.
13. Hsu YH, Huang CF, Tu MC, et al. Prospective Memory in Subjective Cognitive Decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2015;29:229-35.
14. Delprado J, Kinsella G, Ong B, et al. Clinical measures of prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc* 2012;18:295-304.
15. Marcone S, Gagnon JF, Lecomte S, et al. Clinical Utility of the Envelope Task in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Can J Neurol Sci* 2017;44:9-16.
16. Wilson BA, Cockburn J, Baddeley A. *The Rivermead behavioural memory test - Third Edition (RBMT - 3)*. San Antonio, TX : Pearson/PsychCorp, 2008.
17. Groot YCT, Wilson BA, Evans J, et al. Prospective memory functioning in people with and without brain injury. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8:645-54.
18. Raskin S, Buckheit C. Memory for intentions screening test. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:110.
19. Radford KA, Lah S, Say MJ, et al. Validation of a New Measure of Prospective Memory : The Royal Prince Alfred Prospective Memory Test. *Clin Neuropsychol* 2011;25:127-40.
20. Cureton EE. Rank-biserial correlation. *Psychometrika* 1956;21:287-90.
21. Maylor EA, Smith G, Della Sala S, et al. Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia : An experimental study. *Mem Cognit* 2002;30:871-84.
22. Mioni G, Fracasso V, Cardullo S, et al. Comparing different tests to detect early manifestation of prospective memory decline in aging. *Clin Neuropsychol* 2020;17:1-33.
23. Lecouvey G, Gonneaud J, Piolino P, et al. Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffective Neurosci Psychol* 2017;7:1-16.
24. Huppert FA, Beardsall L. Prospective memory impairment as an early indicator of dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993;15:805-21.
25. Troyer AK, Murphy KJ. Memory for intentions in amnesic mild cognitive impairment : Time- and event-based prospective memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:365-9.

Annexe A.



Grégory Lecouvey, Alexandrine Morand, Alice Poissonnier, Alice Pélerin,
Laurence Ferreira da Silva, Vincent de La Sayette, Francis Eustache, Béatrice Desgranges
Revue de neuropsychologie 2021 (Volume 13), pages 43 à 58

Données relatives au patient

Nom : _____ Date de naissance : _____ Date du jour : _____

Scores		TB	/ 16
		EB	/ 16
TB5 :	/ 8	Composante prospective	/ 16
TB15 :	/ 8	Composante rétrospective	/ 16
EB5 :	/ 8	Délai 5'	/ 16
EB15 :	/ 8	Délai 15'	/ 16
TOTAL : Version longue		/ 32	Version courte /16

Principe :

L'épreuve est constituée de 4 tâches de mémoire prospective :

- 2 tâches Time-based (TB) avec des délais de 5 minutes et de 15 minutes
- 2 tâches Event-based (EB) avec des délais de 5 minutes et de 15 minutes

Matériel :

- Un chronomètre (examineur)
- Une feuille de couleur bleue et deux feuilles de couleur blanche
- Une horloge digitale (patient)
- Un pot à crayons avec un stylo rouge et un stylo bleu
- Une enveloppe
- Un carnet disposé près du pot à crayons

Procédure :

Encodage : Pour chaque tâche, la consigne est fournie au patient puis celui-ci doit la répéter correctement. Dans le cas contraire, la consigne est fournie une seconde fois, puis une troisième fois si nécessaire. Le nombre de répétition(s) nécessaire(s) à l'encodage est relevé.

Si le patient n'arrive pas à répéter la consigne après 3 essais, la tâche est arrêtée

Rappel Libre : Lorsque la consigne est correctement encodée et après le délai prévu, le patient doit réaliser l'action planifiée. Les réponses du patient au cours du rappel libre sont **retranscrites en intégralité**. Si le rappel libre

est parfaitement réussi, les rappels suivants ne sont pas proposés et **tous les points du rappel indicé et de la reconnaissance sont accordés**.

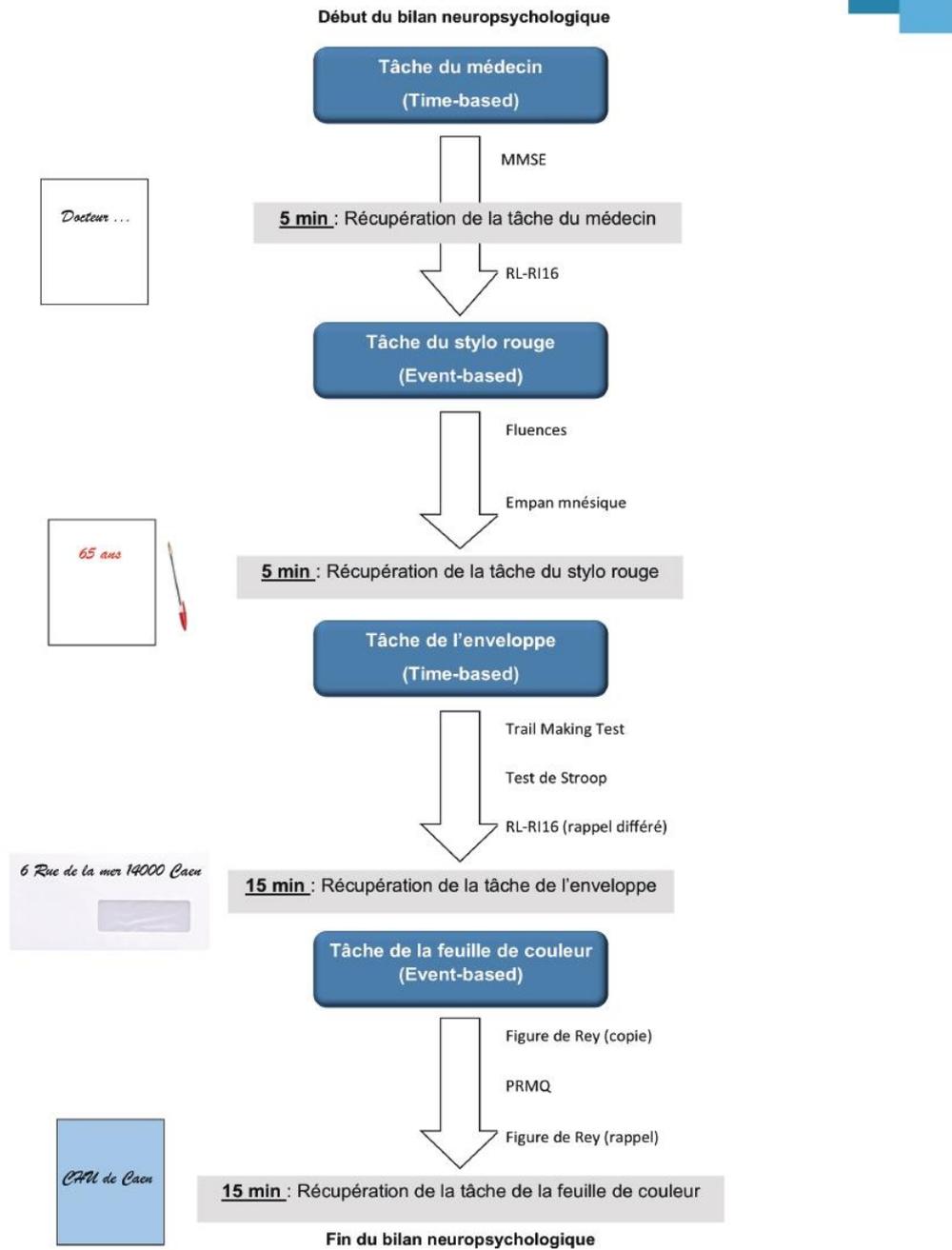
Rappel Indicé : En cas d'échec au rappel libre, une épreuve de rappel indicé est proposée. **Seule la réponse complète permet d'obtenir la note de 1**. Si le rappel indicé est réussi, la tâche de reconnaissance n'est pas proposée et tous les points de cette tâche sont accordés.

Reconnaissance : Si le patient n'obtient pas tous les points au rappel libre et au rappel indicé, une épreuve de reconnaissance à choix multiples est proposée.

Consigne générale :

« Au cours de notre entretien, je vais vous demander de réaliser certaines actions, soit après un certain temps, par exemple dans 10 minutes, soit en réponse à certains événements, par exemple, quand je disposerai un objet sur le bureau »

PROCEDURE



1 Tâche du médecin (TB5)

Heure de départ :

DELAI : 5 minutes

Matériel :

Horloge, chronomètre, feuille blanche.

Encodage :

« Vous avez à votre disposition cette horloge. Dans cinq minutes, vous devrez me demander une feuille blanche afin d'y inscrire le nom de votre médecin traitant »

Nombre de répétitions de l'encodage : si > 3 ARRET

Rappel :

RAPPEL LIBRE

Délai de réponse :

Réponse du patient :

Monitoring du chronomètre :

- Fréquent
 Rare
 Inexistant

Composante prospective :

Au bout de 5 minutes (+/- 20s)

Entre 4 minutes 20 et 4 minutes 40
 Entre 5 minutes 20 et 5 minutes 40

Autre réponse

Composante rétrospective :

Demande la feuille et écrit le nom

Demande la feuille ou écrit le nom sur le carnet

Autre réponse

RAPPEL INDICE (si échec au RL)

« Tout à l'heure, je vous ai demandé de réaliser une action. Quelle était cette action ? »
 Si nécessaire indiquer par : « quoi ? » et/ou « à quel moment ? »

Composante rétrospective correcte : Composante prospective correcte :

Composante rétrospective incorrecte : Composante prospective incorrecte :

RECONNAISSANCE (si échec au RL et à au moins un item du RI)

« Tout à l'heure, je vous ai dit de... »

Composante rétrospective :

• Me demander une feuille pour y inscrire le nom de votre médecin traitant

• Me demander un carnet pour y inscrire le nom de votre médecin traitant

• Me demander une feuille pour y inscrire le nom de votre neurologue

Composante prospective :

• Au bout de 5 minutes

• Au bout de 2 minutes

• Au bout de 10 minutes

Scores

TB5 : / 8
 Composante prospective / 4
 Composante rétrospective / 4

2 Tâche du stylo rouge (EB5)

Heure de départ :

DELAI : 5 minutes

Matériel :

Chronomètre, stylo rouge.

Encodage :

« **Tout à l'heure, je vous donnerai une feuille blanche. Vous devrez alors me demander un stylo rouge afin d'inscrire votre âge sur cette feuille** »

Nombre de répétitions de l'encodage : si > 3 ARRET

Rappel :

RAPPEL LIBRE

Délai de réponse :

Réponse du patient :

Composante prospective :

Réponse immédiate

Réponse dans les 20 s

Autre réponse

Composante rétrospective :

Demande le stylo rouge et écrit son âge avec ce stylo

Demande le stylo rouge seulement ou écrit son âge sur la feuille avec le stylo bleu

Autre réponse

RAPPEL INDICE (si échec au RL)

« **Tout à l'heure, je vous ai demandé de réaliser une action. Quelle était cette action ?** »
Si nécessaire indiquer par : « **quoi ?** » et/ou « **à quel moment ?** »

Composante rétrospective correcte : Composante prospective correcte :

Composante rétrospective incorrecte : Composante prospective incorrecte :

RECONNAISSANCE (si échec au RL et à au moins un item du RI)

« **Tout à l'heure, je vous ai dit d'...** »

Composante rétrospective :

• Ecrire votre nom avec un stylo rouge

• Ecrire votre âge avec un stylo bleu

• **Ecrire votre âge avec un stylo rouge**

Composante prospective :

• **Au moment où je vous donnais une feuille blanche**

• Au moment où je vous donnais une feuille verte

• Au bout de 5 minutes

Scores

EB5 : / 8
Composante prospective / 4
Composante rétrospective / 4

3 Tâche de l'enveloppe (TB15)

Heure de départ :

Consigne fournie après la récupération de la tâche du stylo rouge

DELAI : 15 minutes

Matériel :

Horloge, chronomètre et enveloppe.

Encodage :

L'examineur montre l'enveloppe tout en fournissant la consigne au patient puis la cache dans un tiroir du bureau.

« Voici une enveloppe. Dans 15 minutes, vous devrez me la demander et y inscrire votre adresse. »

Nombre de répétitions de l'encodage : si > 3 ARRET

Rappel :

RAPPEL LIBRE

Délai de réponse :

Réponse du patient :

Monitoring du chronomètre :

- Fréquent
 Rare
 Inexistant

Composante prospective :

Au bout de 15 minutes (+/- 1')

Entre 13 minutes et 14 minutes ou entre 16 minutes et 17 minutes

Autre réponse

Composante rétrospective :

Demande l'enveloppe et y inscrit son adresse

Demande l'enveloppe ou inscrit son adresse sur le carnet

Autre réponse

RAPPEL INDICE (si échec au RL)

« Tout à l'heure, je vous ai demandé de réaliser une action. Quelle était cette action ? »

Si nécessaire indiquer par : « quoi ? » et/ou « à quel moment ? »

Composante rétrospective correcte :

Composante prospective correcte :

Composante rétrospective incorrecte :

Composante prospective incorrecte :

RECONNAISSANCE (si échec au RL et à au moins un item du RI)

« Je vous avais dit de me demander... »

Composante rétrospective :

• Une enveloppe afin d'y inscrire votre adresse

• Une enveloppe afin d'y inscrire vos initiales

• Une feuille afin d'y inscrire votre adresse

Composante prospective :

• Au bout de 5 minutes

• Au bout de 15 minutes

• Au bout de 30 minutes

Scores

TB15 :	/ 8
Composante prospective	/ 4
Composante rétrospective	/ 4

4 Tâche de la feuille de couleur (EB15)

Heure de départ :

Consigne fournie à la fin de la tâche TB15. La feuille bleue est montrée au patient pendant la consigne puis cachée.

DELAI : 15 minutes

Matériel :

Chronomètre et feuille bleue.

Encodage :

« Voici une feuille de couleur bleue. Je vous demande, lorsque je poserai cette feuille sur le bureau, de la prendre et d'y inscrire le nom du lieu où nous nous trouvons. »

Nombre de répétitions de l'encodage : si > 3 ARRET

Rappel :

RAPPEL LIBRE

Délai de réponse :

Réponse du patient :

Composante prospective :

Réponse immédiate
 Réponse dans la minute
 Autre réponse

Composante rétrospective :

Prend la feuille et inscrit le nom du lieu
 Prend la feuille ou inscrit le nom du lieu sur le carnet
 Autre réponse

RAPPEL INDICE (si échec au RL)

« Tout à l'heure, je vous ai demandé de réaliser une action. Quelle était cette action ? »
 Si nécessaire indiquer par : « quoi ? » et/ou « à quel moment ? »

Composante rétrospective correcte : Composante prospective correcte :
 Composante rétrospective incorrecte : Composante prospective incorrecte :

RECONNAISSANCE (si échec au RL et à au moins un item du RI)

« Tout à l'heure, je vous avais demandé d'... » « Quand je posais... »

Composante rétrospective :

• Écrire le nom du lieu où nous nous trouvons
 • Écrire un mot de votre choix
 • Énoncer le lieu où nous nous trouvons

Composante prospective :

• Une paire de ciseaux sur le bureau
 • Une feuille de couleur bleue sur le bureau
 • Une feuille de couleur bleue par terre

Scores

EB15 : / 8
 Composante prospective / 4
 Composante rétrospective / 4

Annexe B

Chapitre 6 « Les fonctions mnésiques dans le vieillissement normal, le mild cognitive impairment et les pathologies neurodégénératives » paru dans l'ouvrage *Vieillesse normale et pathologique : de la plainte à la prise en charge* sous la direction de Caroline Baclet-Rousell et Virginie Goutte (2021)

Fiche 6

Les fonctions mnésiques dans le vieillissement normal, le mild cognitive impairment et les pathologies neurodégénératives

Alexandrine Morand^a, Francis Eustache^a, Béatrice Desgranges^a

^aNormandie Université, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, GIP Cyceron, 14000 Caen, France

Résumé : Les plaintes de mémoire sont fréquentes chez les personnes âgées. L'évaluation de la mémoire lors d'un bilan neuropsychologique est indispensable pour différencier le vieillissement normal du pathologique. La mémoire épisodique et la mémoire de travail sont les systèmes les plus perturbés au cours du vieillissement normal, tandis que les *pathologies neurodégénératives* corticales affectent de façon plus importante ces systèmes et affectent également la mémoire sémantique.

Mots-clés : *Alzheimer ; Compensation ; Mémoire épisodique ; Vieillissement*

« Si je pose un papier important quelque part, je n'arrive plus à me rappeler où j'ai posé ce papier quelques jours après »

Mme G, 76 ans

La mémoire, du terme latin *memoria*, désigne l'aptitude à se souvenir. Celle-ci nous permet d'encoder (d'enregistrer), de stocker et de restituer des informations venant d'expériences et d'événements divers. Ces informations appelées traces mnésiques représentent les savoir-faire, les connaissances, les souvenirs et peuvent être stockées pendant des périodes plus ou moins longues. La mémoire est également indispensable à la formation, à la conscience et à la projection de l'individu dans le futur. La mémoire est également collective et permet de transmettre le vécu commun d'un groupe ; elle contribue ainsi à la construction de son identité sociale.

Avec le temps, la mémoire de l'individu se fragilise pouvant faire apparaître des déficits, parfois importants, comme dans les pathologies neurodégénératives (e.g. Maladie d'Alzheimer - MA). Ces dernières années, la MA a été très médiatisée amenant les personnes à s'alarmer dès le moindre oubli ; les déficits liés au vieillissement normal pouvant être confondus avec les déficits d'une MA débutante. Il est par ailleurs important de pouvoir identifier le plus tôt possible les symptômes caractéristiques de la MA dans la perspective d'une prise en charge précoce du patient et de la famille. Un véritable enjeu est donc de distinguer les troubles de la mémoire caractéristiques du vieillissement normal de ceux du vieillissement pathologique. Ainsi, de nombreux travaux expérimentaux ont exploré son fonctionnement sous l'angle des modèles structuraux. Selon ces modèles, la mémoire est divisée en plusieurs systèmes hiérarchiques avec des substrats neuro-anatomiques en partie distincts (i.e., modèle hiérarchique de Tulving, 1995 ; modèle MNESIS d'Eustache & Desgranges, 2015). L'objet de

cette fiche est de décrire le fonctionnement mnésique au cours du vieillissement sain et dans le vieillissement pathologique, en nous focalisant sur la MA et les dégénérescences lobaires frontotemporales.

1. La mémoire dans le vieillissement normal

Le déclin de la mémoire au cours du vieillissement est inégal entre les différents systèmes mnésiques. La mémoire épisodique et la mémoire de travail sont les plus atteintes tandis que la mémoire sémantique, la mémoire perceptive et la mémoire procédurale restent relativement préservées.

 <p><i>Le test des portes</i></p>	<h3>Mémoire épisodique</h3> <ul style="list-style-type: none"> • Modalité <i>verbale</i> <ul style="list-style-type: none"> • Le RL-RI16 (rappel immédiat, libre, indicé, différé) • Modalité <i>visuelle</i> <ul style="list-style-type: none"> • Le test des portes
 <p><i>Empan</i></p>	<h3>Mémoire de travail</h3> <ul style="list-style-type: none"> • Empan de chiffres endroit/envers • Test de Brown Peterson
 <p><i>Pyramid Palm tree test</i></p>	<h3>Mémoire sémantique</h3> <ul style="list-style-type: none"> • Fluences verbales (<i>catégorielle/lexicale</i>) • Test <i>Pyramid Palm tree test</i> • Test de dénomination DO 80 • Test <i>SemPer</i> • Test des connaissances sociales

Liste des tests (répartis selon le type de mémoire) pratiqués en évaluation neuropsychologique

1.1. La mémoire épisodique dans le vieillissement normal

La mémoire épisodique permet d'enregistrer des informations spatio-temporelles issues des événements vécus par les individus. C'est le système mnésique le plus complexe mais aussi le plus sensible aux effets de l'âge et il fait régulièrement l'objet de plaintes de la part des personnes âgées. Il est intéressant de distinguer au sein de cette mémoire le versant rétrospectif du versant prospectif.

Le versant rétrospectif concerne la remémoration des souvenirs d'événements passés. Pendant de nombreuses années, les recherches en neuropsychologie se sont intéressées exclusivement à ce versant. Les épreuves classiques en clinique neuropsychologique consistent en l'acquisition d'informations visuelles ou verbales (i.e., apprentissage d'une liste de mots ou

d'images) à un moment donné et à leur récupération à un moment ultérieur. Le test RL-RI-16 fait partie des grands classiques de ce type d'évaluation. La récupération des mots peut se faire en rappel libre, rappel indicé (pour trouver le mot *chat*, le mot indice sera *un animal*) ou reconnaissance. Au cours du vieillissement normal, les études ont observé que les sujets âgés (typiquement de 60 à 85 ans) rappellent moins d'informations que les sujets jeunes dans les tâches de rappel libre. Les sujets âgés rencontrent des difficultés à mettre en place des stratégies pour encoder et récupérer des mots, en lien avec le déclin des fonctions exécutives (Tacennat et al., 2006). La consolidation peut être affectée dans la mesure où elle dépend de la qualité du sommeil qui tend à diminuer avec le vieillissement. En revanche, les capacités de reconnaissance des sujets âgés sont relativement préservées contrairement à celles de rappel libre. Il existe un test classique de reconnaissance visant à évaluer la modalité visuelle de la mémoire. Le test des portes (« *Doors and people* ») d'Alan Baddeley consiste à présenter une série de 12 portes en amont, puis à reconnaître les portes déjà vues parmi quatre à chaque essai. Les tâches de reconnaissance sont moins coûteuses en processus attentionnels que les tâches de rappel puisqu'elles sont fondées sur la familiarité de l'information préalablement rencontrée et ne demandent pas le rappel du contexte d'apprentissage. Cette même dissociation est observée dans les protocoles *Remember* (rappel du souvenir)/*Know* (sentiment de familiarité). Cette distinction de performance entre rappel libre et reconnaissance illustre également la distinction entre les processus de récupération contrôlée et les processus de récupération automatique. Les informations demandant un contrôle attentionnel plus important et nécessitant l'utilisation des fonctions exécutives sont potentiellement moins bien rappelées.

Le versant prospectif, appelé également mémoire prospective (MP), concerne la planification, la mémorisation et l'accomplissement d'intentions ou d'activités cognitives dans un futur proche. L'intention à réaliser peut être, soit de type *time-based* où le rappel de l'intention dépend d'une durée ou d'un horaire précis (e.g., se rappeler de sortir le gâteau du four dans 15 min), soit *event-based* lorsque le rappel de l'intention est dépendant d'un événement particulier ou indice prospectif (e.g., se rappeler de poster une lettre à la boîte aux lettres en partant au travail). La mémoire prospective représente la capacité de « se souvenir de se souvenir ». Elle est assez complexe puisqu'elle met en interaction le passé, le présent et le futur nécessaire pour programmer le rappel des intentions. Elle se divise également en deux composantes : une composante prospective contenant les informations indispensables pour le rappel programmé de l'action dans le futur (e.g., se souvenir de l'existence d'une action à réaliser) et une composante rétrospective correspondant au contenu de l'action qui va être réalisée (e.g., poster une lettre). Actuellement, l'évaluation de la MP est rarement réalisée en clinique, elle peut se faire par l'introduction de petites tâches à réaliser au sein d'un bilan neuropsychologique (e.g., *à la fin de ce test, je vous donnerai une feuille où vous devrez inscrire le nom de votre médecin traitant*). Quoiqu'il en soit, cette évaluation reste insuffisante et des épreuves plus élaborées mises au point dans des laboratoires de recherche devraient être prochainement disponibles.

La composante prospective de la MP est plus complexe et coûteuse au plan attentionnel que la composante rétrospective car elle sollicite davantage les fonctions exécutives. L'oubli peut également concerner la composante rétrospective : « je sais que j'ai quelque chose à faire mais je ne sais plus quoi » (Lecouvey et al., 2017). L'effet de l'âge n'est pas le même selon le type de récupération. La récupération *time-based* fait davantage appel à des processus auto-initiés (contrôlés) nécessaires pour le monitoring du temps (i.e., surveillance de l'heure) afin de planifier et exécuter l'intention alors que la récupération *event-based* repose sur des processus

plus automatiques. Généralement, les tâches *time-based* sont plus sensibles aux effets de l'âge que les tâches *event-based*. Cependant, un effet paradoxal de l'âge a régulièrement été mis en évidence, se traduisant par de meilleures performances des personnes âgées comparées aux sujets jeunes dans les tâches en milieu naturel dites écologiques tandis que les tâches de laboratoire montrent le profil inverse (Rendell & Thomson, 1999). Ce paradoxe s'explique en grande partie par le fait que les sujets âgés peuvent utiliser des aides mnésiques internes (e.g., associations mentales) et/ou externes (e.g., bloc-notes, alarmes, listes de courses) dans les tâches naturelles reflétant les stratégies mises en place dans la vie quotidienne.

1.2. La mémoire de travail

Le déclin lié à l'âge de la mémoire de travail est mis en évidence dans les tâches d'empan (endroit/envers, apprentissage d'une liste de chiffres) ou en situation de double tâche. La rétention d'informations pendant un court délai fait appel à la boucle phonologique (i.e., maintien de l'information verbale), au calepin visuo-spatial (i.e., maintien visuo-spatial de l'information) et au système central exécutif. Le paradigme de Brown-Peterson, consistant à rappeler des trigrammes de consonnes après un délai occupé par une tâche de comptage à rebours, montre que le système central exécutif est plus sensible aux effets de l'âge par rapport à la boucle phonologique et au calepin visuo-spatial. En effet, l'affaiblissement des performances en mémoire de travail chez les sujets âgés est observé en situation de double tâche, trop complexe et mettant en jeu d'importantes ressources attentionnelles.

1.3. Compensation du déclin mnésique

Les études de groupe comparant des sujets âgés à des sujets jeunes montrent un déclin de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail. Cependant, il existe une grande variabilité interindividuelle des performances chez les sujets âgés avec, parmi eux, des sujets ne montrant aucun déclin. L'hypothèse actuelle suggère une réorganisation cérébrale fonctionnelle qui se traduit par des activations supplémentaires permettant de compenser les altérations cérébrales situées au niveau du cortex frontal. Cette réorganisation fonctionnelle se manifeste, soit par des activations plus importantes des régions normalement impliquées dans la tâche (= réserve neurale), soit par le recrutement de réseaux cérébraux alternatifs. L'hypothèse de compensation ne vaut que dans le cas où les sujets âgés obtiennent des performances équivalentes à celles des sujets plus jeunes. Différents modèles ont été proposés pour expliquer le fonctionnement neurocognitif et rendre compte des phénomènes compensatoires chez les sujets âgés.

- Le modèle **CRUNCH** (*Compensation-Related Utilization of Neural Circuits Hypothesis* ; Reuter-lorenz & Lustig, 2005) repose sur l'idée selon laquelle les activations cérébrales chez les sujets âgés augmentent en fonction de la complexité de la tâche. Ainsi, lorsque la tâche est de faible difficulté, dans le but de compenser leurs difficultés, les sujets âgés vont déployer plus de ressources se traduisant par des suractivations davantage bilatérales. Mais au-delà d'une certaine difficulté, les sujets âgés atteignent un plafond et n'ont plus assez de ressources pour compenser leurs difficultés se traduisant par des sous activations associées à des performances déficitaires.
- Le modèle **PASA** (*Posterior-Anterior Shift in Aging* ; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008) propose que les adultes âgés compensent leurs difficultés en augmentant l'activation du cortex frontal, tandis que les régions postérieures sont moins activées que chez les sujets jeunes.

- Le modèle **HAROLD** (*Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults* ; Cabeza, 2002) postule que l'activité du cortex frontal tend à être moins latéralisée au cours du vieillissement afin de compenser le déclin neural lié à l'âge, contrairement aux jeunes chez qui l'activation observée est préférentiellement unilatérale.

L'un des déterminants majeurs de la variabilité interindividuelle chez les sujets âgés est leur réserve cognitive. Elle se construit à travers le niveau d'éducation, les interactions sociales ou les activités cognitives (sport, musique...). Les sujets âgés avec une forte réserve cognitive auront de meilleures capacités pour mettre en place des stratégies cognitives et des réseaux cérébraux, permettant de mieux faire face au vieillissement (on parle de rôle « protecteur » de la réserve cognitive).

Le vieillissement pathologique affecte les mêmes systèmes de mémoire que le vieillissement normal. Cependant, ces systèmes sont affectés à des degrés bien plus élevés, la nature des altérations est différente et d'autres systèmes de mémoire sont affectés. La réserve cognitive joue également un rôle dans le vieillissement pathologique. Ce rôle est ici de nature compensatoire, les patients avec une bonne réserve cognitive montrant un déclin moins précoce que les autres.

2. La mémoire dans le vieillissement pathologique

2.1.MCI

Avant que le diagnostic de maladie neurodégénérative soit posé, il existe une longue phase asymptomatique durant laquelle la personne ne présente aucun trouble cognitif (en contraste avec l'existence de lésions cérébrales qui peuvent être détectées par des examens réservés au domaine de la recherche). Puis, parfois après plusieurs années, la personne peut exprimer des plaintes - mnésiques le plus souvent - et même lorsque le bilan neuropsychologique est normal (on parle dans ce cas de plainte cognitive subjective). Il faut être attentif à ces plaintes car elles peuvent traduire les prémices d'une maladie. Si la plainte est corroborée par le bilan neuropsychologique, qui ne montre par ailleurs aucun signe de démence avérée, le patient répond alors aux critères de *Mild cognitive impairment* (MCI) ou « déficit cognitif léger ». Il peut présenter un trouble exclusif de la mémoire épisodique (on parle alors de MCI amnésique) ou un trouble de la mémoire avec l'atteinte d'autres fonctions (langage), le terme de MCI multi-domaine est alors utilisé. Le premier type est celui qui a le plus de risque d'évoluer vers une maladie d'Alzheimer, mais le MCI peut conduire à d'autres maladies neurodégénératives.

Cependant, les personnes ayant reçu le diagnostic de MCI ne développent pas tous une maladie dégénérative. En effet, certains restent durablement stables, voire même vont s'améliorer. La surveillance neuropsychologique est la manière la plus efficace pour détecter l'aggravation ou non des troubles. Le suivi de l'évolution du patient au stade MCI est observé par des bilans similaires à ceux proposés aux patients avérés. Une attention particulière doit être portée aux patients avec une forte réserve cognitive qui peuvent obtenir des scores normaux à certains tests en dépit de leurs déficits.

2.2. Maladie d'Alzheimer

L'existence de troubles de la mémoire épisodique est le premier critère diagnostique de la maladie d'Alzheimer (Eustache, Chételat, Desgranges, & de La Sayette, 2015). Les troubles mnésiques se traduisent par des performances faibles aux tests de rappel libre immédiat, différé, et de reconnaissance. L'indiçage après chaque rappel libre n'améliore pas non plus la

récupération. Les informations encodées sont donc incomplètes. Les troubles viennent également d'un déficit de stockage amenant à une mauvaise consolidation des nouvelles informations qui sont donc oubliées plus rapidement dans le temps mais également d'un trouble de la récupération puisque les patients arrivent à récupérer certaines informations en rappel indicé. Les patients MA rencontrent des difficultés en mémoire prospective liées à un déficit précoce de la composante rétrospective (Lecouvey et al., 2019). La mémoire de travail est également perturbée dans la MA. Des performances déficitaires sont observées aux épreuves d'empan ou dans les tâches d'attention divisée, suggérant une atteinte du système central exécutif coordonnant les processus de traitement. Les troubles de mémoire sémantique dans la MA se traduisent par des performances inférieures aux épreuves de fluence verbale notamment catégorielle (générer des mots d'une catégorie telle que les animaux) ou dans des épreuves de dénomination d'objets ou d'images. Ces troubles s'expliquent par un déficit d'accès au stock sémantique mais aussi par une dégradation d'une partie des connaissances sémantiques (celles qui sont les plus spécifiques au concept), au cours de l'évolution de la maladie. La mémoire épisodique, la mémoire de travail et la mémoire sémantique sont des systèmes de mémoire de haut niveau qui sont précocement perturbés dans la MA. En revanche, les systèmes de plus bas niveau, comme la mémoire perceptive et la mémoire procédurale, mettant en jeu des processus automatiques, sont plus résistants, notamment lors des premiers stades de l'affection.

2.3. Les démences fronto-temporales

La MA n'est pas la seule affection neurodégénérative dominée par des lésions du cortex cérébral. Les dégénérescences lobaires fronto-temporales sont également à l'origine de troubles mnésiques.

Les troubles mnésiques ont longtemps été sous-estimés dans la démence fronto-temporale (DFT), variante frontale de la dégénérescence lobaire fronto-temporale. Ils sont maintenant reconnus, bien que souvent secondaires aux troubles du comportement, et mis en relation avec le déficit des fonctions exécutives (inhibition, flexibilité, planification etc.) qui entraînent des perturbations des stratégies de la récupération de l'information. Au test de mémoire RL-RI16, les patients DFT ne sont pas déficitaires en rappel indicé par rapport au rappel libre (contrairement aux patients MA) allant bien dans le sens d'une perturbation de la récupération sans déficit d'encodage. Ce défaut de récupération chez les patients DFT est lié à des troubles dits « apparents » associés à des difficultés de mise en place de stratégies ou des troubles attentionnels contrairement à la MA où les troubles sont dits « authentiques » car reliés à un véritable déficit d'un ou des processus mnésiques. Les patients présentent également des performances déficitaires aux tests de fluence verbale, attribuables à des déficits exécutifs plutôt qu'à des troubles de mémoire sémantique comme dans la MA.

La démence sémantique (DS), variante temporelle de la dégénérescence lobaire fronto-temporale, se caractérise par des troubles majeurs de la mémoire sémantique dus à des lésions du lobe temporal antérieur bilatéral, asymétriques, souvent aux dépens de l'hémisphère gauche. En début de maladie, les patients relatent des difficultés à trouver leurs mots, associées à des difficultés de compréhension lexicale. L'atteinte de la mémoire sémantique contraste avec la relative préservation de la mémoire épisodique. Ainsi, les patients n'ont pas de difficultés à se souvenir de leur vécu ou d'événements quotidiens. Au cours de la maladie, le manque du mot va devenir massif concernant les noms d'objets et l'identité des personnes avec une perte importante des concepts. Le test SemPer, consistant à identifier des personnes célèbres, peut

être utilisé lors des bilans. Les patients avec DS retiennent mieux les représentations sémantiques teintées de leur expérience personnelle que les représentations non personnelles. Le terme d'égoцентризм cognitif a été proposé pour rendre compte de cet effet spécifique de la DS. Des tests plus généraux comme la fluence verbale, le test d'appariement d'images, le *Pyramid Palm tree test* ou encore l'épreuve DO80 de dénomination montrent que les patients DS sont déficitaires à ces tâches. Récemment, le test des connaissances sociales (i.e., dessin dans lequel une même activité (téléphoner) peut, selon le contexte (gare ou église), refléter une rupture d'une règle sociale a montré l'impact de la dégradation des connaissances sémantiques sur l'utilisation des concepts sociaux.

Le vieillissement normal et le vieillissement pathologique affectent les mêmes systèmes mnésiques. L'évaluation neuropsychologique est primordiale pour le dépistage des maladies neurodégénératives. L'évaluation est souvent couplée avec l'utilisation de la neuro-imagerie permettant de confirmer ou non le diagnostic grâce à la présence de biomarqueurs de la maladie (e.g., réduction du volume de l'hippocampe dans la MA).

Pour finir : Mots croisés

Horizontal

- 2. Je suis un modèle
- 6. J'exprime une gêne
- 8. Je suis la mémoire des mots
- 10. Je remédie une perte de capacité

Vertical

- 1. Je suis une mémoire à court terme
- 3. Je suis une structure clé de la mémoire
- 4. Je suis la mémoire du futur
- 5. Je suis une maladie neurodégénérative
- 7. Je suis un processus naturel de la vie
- 9. Je permets à l'individu de se souvenir

Crunch; Plantes; Sémantique; Compensation; Travail; Hippocampe; Prospective; Alzheimer; Vieillesse; Mémoire

Références bibliographiques

- Cabeza, R. (2002). Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults : The HAROLD Model. *Psychology and Aging, 17*(1), 85–100. <https://doi.org/10.1037//0882-7974.17.1.85>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). 'PASA ? The Posterior--Anterior Shift Que in Aging. *Cerebral Cortex, 18*(1), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm155>
- Eustache, F., Chételat, G., Desgranges, B., & de La Sayette, V. (2015). Alzheimer: fatalité ou espoir? *Paris : Le Muscadier*.
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2015). Les chemins de la mémoire. *Le Pommier*.
- Lecouvey, G., Gonneaud, J., Piolino, P., Madeleine, S., Orriols, E., Fleury, P., ... Desgranges, B. (2017). Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffective Neuroscience & Psychology, 7*(1), 1304610. <https://doi.org/10.1080/20009011.2017.1304610>
- Lecouvey, G., Morand, A., Gonneaud, J., Piolino, P., Orriols, E., Pélerin, A., ... Desgranges, B. (2019). An Impairment of Prospective Memory in Mild Alzheimer ' s Disease : A Ride in a Virtual Town. *Frontiers in Psychology, 10*(February), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00241>
- Rendell, P. G., & Thomson, D. M. (1999). Aging and Prospective Memory : Differences Between Naturalistic and Laboratory Tasks. *Journals of Gerontology: Psychological Sciences, 54*(4), 256–269.
- Reuter-lorenz, P. A., & Lustig, C. (2005). Brain aging : reorganizing discoveries about the aging mind. *Current Opinion in Neurobiology, 15*, 245–251. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.016>
- Tacornat, L., Baudouin, A., Clarys, D., Vanneste, S., Tournelle, L., & Isingrini, M. (2006). Aging and implementation of encoding strategies in the generation of rhymes : The role of executive functions. *Neuropsychology, 20*(6), 658–665. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.6.658>

Titre : Les changements de la mémoire au cours du vieillissement : cognition, substrats cérébraux, et facteurs psychosociaux

Résumé : L'un des objectifs de la première partie de la thèse était de mieux appréhender les substrats neuronaux associés au déclin de la mémoire prospective *time-based* dans le vieillissement sain. Le second objectif a été d'explorer le déclin de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer à l'aide d'une tâche de mémoire prospective en réalité virtuelle. Dans une seconde partie, ce travail a porté sur les effets négatifs des stéréotypes du vieillissement, en situation clinique, lors des bilans neuropsychologiques. Les deux premières études mettent en évidence une altération des faisceaux de substance blanche et des réseaux de connectivité au repos associés au déclin de la mémoire prospective *time-based*. Le déclin observé dans le vieillissement sain est associé à des altérations au niveau du réseau fronto-pariétal impliqué dans les processus automatiques et contrôlés. Les résultats de la troisième étude suggèrent l'atteinte généralisée de la mémoire prospective chez les patients Alzheimer liée à des troubles authentiques dans les processus mnésiques. Enfin, cette thèse a mis en évidence pour la première fois, un effet de la menace du stéréotype en milieu clinique chez des patients venant pour une première consultation neuropsychologique. Il sera important dans la clinique future de porter attention à l'effet implicite des facteurs psychosociaux au sein des bilans. A l'inverse, la recherche doit également prendre en compte ce biais dans les protocoles expérimentaux. Il semble important que chacun à son échelle modifie son comportement afin d'endiguer la propagation des stéréotypes négatifs liés à l'âge.

Title: Changes in memory during aging: cognition, brain substrates, and psychosocial factors

Abstract: One of the objectives of the first part of the thesis was to better understand the neural substrates associated with the decline of time-based prospective memory in healthy aging. The second objective was to explore the decline of prospective memory in Alzheimer's disease using a virtual reality prospective memory task. In a second part, this work also focused on the negative effects of aging stereotypes in clinical situations during neuropsychological assessments. Studies 1 and 2 show an alteration of white matter tracts and connectivity networks at rest associated with the decline of time-based prospective memory. The decline observed in healthy aging is associated with alterations in the fronto-parietal network involved in automatic and controlled processes. The results of the third study suggest a generalized impairment of prospective memory in Alzheimer's patients linked to genuine disorders in memory processes. Finally, this thesis demonstrated for the first time an effect of stereotype threat in a clinical setting in patients coming for a first neuropsychological consultation. It will be important in the future clinic to pay attention to the implicit effect of psychosocial factors within the assessments. Conversely, research must also take into account this bias in experimental protocols. It seems important that everyone at his own level modify his behavior in order to curb the spread of age-related stereotypes.

Mots clés : Vieillissement, Mémoire prospective, Imagerie, Alzheimer, Stéréotypes, Menace du stéréotype, Bilans neuropsychologiques

Discipline : Psychologie

Laboratoire : Unité U1077 INSERM-EPHE-UNICAEN, « Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine »