

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

Année 2009

Thèse n°1685

THESE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

**Mention : Sciences Humaines et Sociales
Option : Psychologie**

Présentée et soutenue publiquement
le 18 décembre 2009

par

Xavier MILLET

Né le 19/11/1981 à Poitiers

**CAPACITES COGNITIVES RESIDUELLES ET FACTEURS
D'OPTIMISATION DES PERFORMANCES DE MEMOIRE DANS LA
MALADIE D'ALZHEIMER**

Membres du Jury :

Michel AUDIFFREN (Pr. Université Poitiers, Président)

Laurence TACONNAT (Pr. Université Tours, Rapporteur)

Anne-Marie ERGIS (Pr. Université Paris 5, Rapporteur)

Jean BOUISSON (Pr. Université Bordeaux 2, Directeur de Thèse)

Hélène AMIEVA (CR1 CNRS, Bordeaux 2, Directeur de Thèse)

RESUME

Capacités cognitives résiduelles et facteurs d'optimisation des performances de mémoire dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) se caractérise par une incapacité des patients à évoquer consciemment les épisodes du passé. Les patients sont toutefois capables d'accéder à ces expériences par des voies résiduelles de récupération non consciente de l'information. L'objectif de cette thèse est de préciser la nature de ces capacités cognitives résiduelles et des facteurs qui permettent d'optimiser les performances de mémoire des patients. La première étude réalisée a la particularité de montrer que les processus de mémoire implicite sont préservés dans la MA, y compris après des intervalles de temps relativement importants allant jusqu'à trente minutes. D'autre part, les résultats d'une revue systématique des données de la littérature suggèrent que les conditions d'encodage favorisant la génération et l'élaboration sémantique du matériel permettraient d'optimiser les performances de mémoire implicite des patients. Enfin, une dernière étude porte sur les différences de capacités de mémoire de travail visuo-spatiale entre les hommes et les femmes dans la MA. La mise en évidence d'un maintien de l'avantage des hommes atteints de MA sur les femmes dans les capacités à manipuler activement l'information visuo-spatiale suggère que le sexe figure parmi les facteurs contribuant à moduler les manifestations cliniques de la maladie. Ainsi, malgré la sévérité des troubles cognitifs observés dans la MA, ces résultats illustrent l'existence de capacités cognitives résiduelles et de conditions susceptibles d'exploiter ces capacités de façon optimale. Ces résultats ont des applications potentielles, au sein des programmes de revalidation, afin d'améliorer la prise en charge des patients.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, démence, mémoire, explicite, implicite, réserve cognitive

ABSTRACT

Residual cognitive abilities and memory optimisation in Alzheimer's disease

Alzheimer's disease is characterised by severe memory deficits related to the inability to consciously recollect previously encountered information regarding place, people or events. However, some residual cognitive abilities could remain in Alzheimer's disease allowing the patients to access these past experiences by non-conscious means of recovery. The main objective of this doctoral thesis is to investigate some residual cognitive abilities and the conditions that may optimise patients' memory performances. The first study conducted provided results showing that implicit memory processes are preserved in Alzheimer's disease including after quite long delays of about thirty minutes. Furthermore, through a meta-analysis including eighteen studies, we concluded that encoding conditions requiring generation or semantic elaboration processes are likely to optimise patients' implicit memory processes. Lastly, we conducted a third study investigating the difference in visuo-spatial working memory abilities between men and women in Alzheimer's disease. The results showing that male patients still present a greater ability than females to actively manipulate visuo-spatial information suggest that sex could figure among the numerous variables contributing to modulate the clinical manifestation of the disease. Despite the severity of the cognitive deterioration in Alzheimer's disease, these studies illustrate the persistence of some cognitive abilities and also the conditions likely to optimise the enhancement of such residual abilities. These results may have potential clinical application dedicated to improve the cognitive rehabilitation of patients' memory deficits.

Key-words: Alzheimer's disease, dementia, memory, explicit, implicit, cognitive reserve

REMERCIEMENTS

Cette thèse a bénéficié de la collaboration fructueuse entre l'équipe « *Epidémiologie et neuropsychologie du vieillissement* » du centre de recherche INSERM U.897 et de l'équipe d'accueil E.A.4139 « *Psychologie, santé et qualité de vie* ». A cet égard, je tiens à remercier les Professeurs Roger Salamon, directeur du centre de recherche INSERM U.897, et Rachid Salmi, directeur de l'Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement (ISPED) de m'avoir permis de réaliser cette thèse.

Hélène, je tiens tout particulièrement à te remercier car évidemment sans toi cette thèse n'aurait jamais vu le jour. Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordé de façon continue depuis cette année 2004-2005, alors jeune étudiant psychologue manquant parfois d'assiduité à ses rendez-vous. Je te remercie d'avoir enrichi mon expérience de la recherche et de la prise en charge des patients pendant ces années, en caressant l'espoir de devenir, un jour peut-être, un véritable « *ténor* » de la neuropsychologie.

Je vous remercie, M. Bouisson, de m'avoir encadré et intégré au sein de votre laboratoire et de m'avoir soutenu au cours de ces années de thèse. Je vous remercie également d'avoir partagé votre expérience et sensibilité de clinicien, un « *regard croisé* » qui m'a véritablement fait avancer sur la question épineuse que représente la prise en charge des patients et de leur famille.

M. Dartigues, je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez réservé au sein de l'équipe. J'ai particulièrement apprécié d'avoir pu, en parallèle de mon travail de thèse, véritablement grandir mon expérience de la clinique et de la prise en charge des patients à la consultation mémoire. Enfin, je vous remercie de m'avoir introduit dans le cercle très fermé de ceux qui ont eu la chance de déguster les fameuses Saint-Jacques fumées à l'anis étoilé et fenouil confit dans le fabuleux pavillon des boulevards.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude aux Professeurs Anne-Marie Ergis, Laurence Taconnat et Michel Audiffren pour avoir accepté de consacrer de leur temps afin d'évaluer le contenu de ce travail et de participer à la soutenance de thèse.

Je remercie sincèrement les cliniciens de la consultation mémoire, en particulier le docteur Sophie Auriacombe, qui m'ont notamment permis d'inclure des patients au sein des différentes études présentées dans cette thèse.

Merci à la toute la bande des « *rérés* » : Clément, Quentin et Kevin, et nos conversations métaphysiques du midi.

Guillaume, rassure toi, je ne t'ai pas oublié parmi les rérés, mais je tenais à te remercier tout particulièrement pour ton aide logistique et méthodologique que tu m'as apporté depuis toutes ces années, en particulier pour la programmation de la procédure sur les émotions.

Je remercie tous les membres de l'équipe « *Epidémiologie et neuropsychologie du vieillissement* » ayant participé de près ou de loin à ce travail, en particulier :

Nadine, mon ancienne voisine du 48b, pour l'aide que tu m'as apporté dans l'évaluation des patients, les dernières relectures de ce travail, aussi pour tes conseils nutritionnels et savoir vivre « *bio* ».

Oriana, ma nouvelle voisine, également pour ton aide à la relecture, mais aussi pour les

visites sur site (souviens toi la Seyne-sur-mer en mazda mx5 !), les activités physiques lors de la préparation et des envois de colis mais aussi pour me faire redécouvrir chaque jour les grands classiques des années 80.

Mélanie, pour ton soutien statistique lors de cette fameuse méta-machin qui nous aura bien trituré l'esprit.

Je remercie également les membres du laboratoire « Psychologie, santé et qualité de vie », tout particulièrement :

Marine, pour l'aide que tu m'as apporté dans la préparation de la soutenance.

Katia, pour le temps que tu m'as consacré afin de me familiariser à la passation de la réponse électrodermale.

Un grand merci à toutes les personnes qui ont accepté de participer aux différentes études présentées au sein de cette recherche. J'adresse une attention particulière aux patients que je suis actuellement, André, Simone, Raymonde, Jeanne, Claudine, et leurs aidants qui ont accepté de mettre à jour l'évolution de leur vécu, leurs difficultés, et transmettre avec authenticité leur expérience de la maladie.

Je remercie ma famille (et aussi ma belle famille, non je ne vous ai pas oublié) pour m'avoir accompagné, encouragé et supporté pendant mes années d'étude.

Marie, merci pour ton support quotidien, la place que tu me donnes pour m'investir dans mon travail, et simplement d'être là toujours à mes côtés.

A mon grand boulou

« Dans le parc du château, il y avait un tilleul vert ; un jour qu'ils étaient assis dessous en toute intimité, il lui dit : “ Je vais rentrer chez moi pour demander à mon père son consentement à notre mariage ; je t'en prie, attends-moi sous ce tilleul, dans quelques heures je serai de retour. ” La jeune fille le baisa sur la joue gauche en disant : “ Sois-moi fidèle et que personne d'autre ne t'embrasse sur cette joue. J'attendrai ton retour sous le tilleul. ” Mais, sur son chemin, le prince croisa la route d'une marâtre qui l'éloigna de la jeune fille en lui faisant boire le filtre de l'oubli.

La jeune fille resta sous le tilleul jusqu'au coucher du soleil, mais il ne revint pas. Elle resta à l'attendre trois jours du matin au soir, mais en vain. Le quatrième jour, comme il ne revenait toujours pas, [...] elle empaqueta trois de ses plus belles robes, une brodée d'étoiles brillantes, la deuxième de lunes d'argent, la troisième de soleils d'or, puis ayant mis une poignée de pierres précieuses dans son mouchoir, elle s'en alla. Elle [...] se plaça comme bergère chez un paysan et cacha ses vêtements et ses pierres précieuses sous une pierre...

Elle avait vécu plusieurs années dans la solitude et le chagrin quand le bruit se répandit que la fille du roi allait célébrer ses noces. Le chemin pour aller à la ville passait devant le village que la jeune fille habitait et un jour qu'elle menait paître son troupeau, elle vit le fiancé qui s'en venait sur la route. Il allait fièrement à cheval et ne la regarda pas, mais elle, en le voyant, reconnut son bien-aimé. “ Ah, se dit-elle, je croyais qu'il m'était resté fidèle, mais il m'a oubliée. ”

Le lendemain, il revint par le même chemin. Quand il fut près d'elle, elle dit à son petit veau :

*Petit veau, petit veau, mets un genou à terre,
N'oublie jamais ta bergère
Comme le prince oubliera naguère
La fiancée sous le tilleul vert.*

En entendant sa voix, il regarda vers elle et retint son cheval. Il regarda la bergère en face, puis mit la main devant ses yeux comme s'il cherchait à se rappeler quelque chose, mais il repartit bien vite et ne tarda pas à disparaître. “ Ah, se dit-elle, il ne me reconnaît pas », et sa tristesse ne fit que grandir.

Peu après, il y eut à la cour du roi une grande fête qui devait durer trois jours, et tout le pays avait été invité. “ Maintenant, je vais tenter ma dernière chance ”, pensa la jeune fille, et le soir venu, elle alla à la pierre sous laquelle elle avait caché ses trésors. Elle sortit la robe aux soleils d'or, s'en revêtit et se para avec les pierres précieuses. [...] Elle se rendit à la ville et grâce à l'obscurité, personne ne la reconnut. Quand elle entra dans la salle brillamment éclairée, tous reculèrent, saisis d'admiration, mais personne ne savait qui elle était. Le prince alla à sa rencontre, mais il ne la reconnut pas. Il la conduisit au bal et il était si ravi de sa beauté qu'il ne pensait plus du tout à l'autre fiancée. A la fin de la fête, elle disparut dans la foule et se hâta de rentrer avant l'aube au village où elle remit sa robe de bergère.

Le lendemain soir, elle alla chercher la robe aux lunes d'argent et posa une demi-lune de diamant dans ses cheveux. Quand elle se montra à la fête, tous les regards se tournèrent vers elle, mais le prince alla l'accueillir et tout rempli d'amour, il ne dansa qu'avec elle, sans jeter un regard aux autres. Avant son départ, elle dut lui promettre de revenir le dernier soir de la fête.

Quand elle apparut pour la troisième fois, elle portait la robe brodée d'étoiles qui scintillait à chacun de ses pas, et son collier et sa ceinture étaient des étoiles de diamant. Le prince l'attendait depuis longtemps et il se précipita vers elle : “ Dis-moi qui es-tu ? demanda-t-il, il me semble te connaître depuis longtemps. – Sais-tu ce que j'ai fait quand tu m'as quittée ? ” Elle s'approcha de lui et le baisa sur la joue gauche : à l'instant les écailles lui tombèrent des yeux et il reconnut sa vraie fiancée ».

Jacob et Wilhelm Grimm, « *Contes pour les enfants et les parents* », 1857.

SOMMAIRE

CHAPITRE I : INTRODUCTION THEORIQUE	10
1. La maladie d'Alzheimer : une maladie de la perte ?	10
2. Mécanismes déficitaires dans la maladie d'Alzheimer	13
2.1. Mémoire	13
2.2. Attention et fonctions exécutives	15
2.3. Langage	16
2.4. Capacités visuelles et visuo-spatiales	17
2.5. Praxies	18
3. Mécanismes préservés dans la maladie d'Alzheimer	19
3.1. Modèles de mémoire et distinctions fonctionnelles	19
3.1.1. Mémoire déclarative et mémoire non-déclarative	19
3.1.2. Mémoire explicite et mémoire implicite	20
3.2. Préservation des capacités de mémoire implicite dans la maladie d'Alzheimer	21
3.2.1. Capacités d'amorçage	22
3.2.2. Habilités procédurales	23
4. Facteurs d'optimisation de performance et réserve cognitive	25
4.1. Facteurs d'optimisation de performance de mémoire dans la maladie d'Alzheimer	25
4.1.1. Effet des niveaux de traitement	25
4.1.2. Effet de génération	27
4.1.3. Spécificité de l'encodage et transfert des opérations de traitement	28
4.1.4. Influence du contenu émotionnel	30
4.2. Capacités de réserve	33
4.2.1. Définition des capacités passives et actives de la réserve	33
4.2.2. Facteurs favorisant la constitution des capacités de réserve cognitive	35
4.2.2.1. Éducation et catégorie socio-professionnelle	35
4.2.2.2. Activités de loisirs	36
5. Objectifs de recherche	38

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE	40
1. Préservation des capacités de mémoire implicite à long–terme dans la maladie d’Alzheimer.....	40
2. Influence des niveaux de traitement sur les performances de mémoire implicite dans la maladie d’Alzheimer.....	51
3. Influence du sexe sur les performances de mémoire de travail visuo-spatiale dans la maladie d’Alzheimer	65
CHAPITRE III : DISCUSSION GENERALE	75
1. Capacités résiduelles de mémoire dans la maladie d’Alzheimer : préservation d’un effet d’amorçage à long-terme.....	75
2. Facteurs d’optimisation des performances de mémoire implicite dans la maladie d’Alzheimer.....	77
3. Influence du sexe sur les performances de mémoire de travail visuo-spatiale dans la maladie d’Alzheimer et notion de capacités de réserve cognitive	82
4. Revalidation cognitive des troubles de la mémoire dans la maladie d’Alzheimer	85
4.1. Définition de la revalidation cognitive.....	86
4.2. Un modèle de revalidation cognitive : le modèle Sélection, Optimisation, Compensation de Freund et Baltes (1998).....	86
4.3. Méthodes de revalidation cognitive dans la maladie d’Alzheimer.....	88
4.4. Variables d’optimisation et effet à long-terme des méthodes de revalidation cognitive dans la maladie d’Alzheimer	89
4.5. Perspectives	93
4.5.1. Évaluation de l’effet du contenu émotionnel sur les performances de mémoire implicite dans la maladie d’Alzheimer.....	93
4.5.2. Évaluation des déterminants de l’efficacité de la revalidation cognitive dans la maladie d’Alzheimer.....	97
5. Conclusion générale	100

BIBLIOGRAPHIE	102
ANNEXES	118
Document 1 : photographies issues de la batterie AR face database sélectionnées dans la procédure testant l'influence du contenu émotionnel sur les performances de mémoire implicite dans la maladie d'Alzheimer	119
Document 2 : histoires rédigées et validées dans la procédure testant l'influence du contenu émotionnel sur les performances de mémoire implicite dans la maladie d'Alzheimer	121
Epreuve de titres	122

CHAPITRE I : INTRODUCTION THEORIQUE

1. La maladie d'Alzheimer : une maladie de la perte ?

L'évolution de la situation démographique de notre société est marquée par une augmentation constante de l'espérance de vie liée notamment à la baisse de la mortalité des personnes âgées et à une attention plus grande envers leur santé. Si les tendances actuelles de progression de l'espérance de vie se maintiennent, le nombre de personnes de 65 ans et plus pourrait atteindre les 18,3 millions en 2050, soit 26,2% de la population totale (sources : INSEE). Le vieillissement de la population s'accompagne d'une augmentation du risque de dépendance pour la personne âgée mais également d'une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer (MA) représente en effet la cause la plus fréquente des affections neurodégénératives liées au vieillissement et le motif principal de demande de consultation et de placement en institution. Pourtant, le nombre précis de cas diagnostiqués actuellement en France n'est pas connu. Selon l'étude PAQUID, la MA représente en 2008 en France 850 000 cas ; chaque année, 220 000 cas incidents sont diagnostiqués. Le nombre de cas de plus de 65 ans pourrait atteindre 1,2 millions en 2020 et 2,1 millions en 2040. La prévalence de la MA augmente graduellement avec l'âge : de 0,6% entre 65 et 69 ans, elle atteint les 22,2% après 90 ans. Etant donné l'augmentation du nombre de patients à prendre en charge, la MA représente une problématique importante en termes économique et de santé publique. La MA est associée à un phénomène de perte globale et irréversible ayant des répercussions sociales et humaines majeures pour l'entourage et les professionnels de santé prenant en charge quotidiennement les malades.

La MA est une maladie neurodégénérative caractérisée par la présence de deux types de lésions cérébrales plus nombreuses que pour les personnes âgées normales : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques amyloïdes désignent l'accumulation extracellulaire de résidus métaboliques sous forme de plaques de protéine A β . D'autre part, les dégénérescences neurofibrillaires résultent de l'accumulation de protéine Tau inactivée par hyper-phosphorylation sous forme de congglomérats de paires de filaments hélicoïdaux non recyclables, dans le corps cellulaire du neurone et dans ses prolongements. La progression neuropathologique de ces atteintes cérébrales a fait l'objet de plusieurs

modélisations. En particulier, l'extension progressive des dégénérescences neurofibrillaires peut être divisée selon les six stades de Braak et Braak (1991) tandis que le développement de la pathologie Tau emprunte un chemin de progression qui peut se diviser en dix stades (Delacourte et al., 2002). Alors que les lésions apparaissent au cours des premiers stades de façon prédominante au niveau des cortex transentorhinal et entorhinal, ces modèles décrivent un phénomène d'extension progressive de ces lésions à l'hippocampe et au cortex temporal, avant de se généraliser à l'ensemble du cortex aux stades ultérieurs (cortex polymodal associatif et unimodal, cortex secondaire et primaire moteur et sensitif). Ainsi, les lésions cérébrales, relativement focales aux premiers stades d'évolution, se diffusent progressivement jusqu'à atteindre la totalité des neurones.

Parallèles au processus de dégénérescence cérébrale, les atteintes cognitives, relativement circonscrites au début de la maladie, vont progressivement et irrémédiablement se généraliser à de multiples composantes de la cognition à mesure que la maladie progresse. La MA est fréquemment considérée comme la maladie de la cognition car, à des degrés divers, l'ensemble des dimensions de la cognition est susceptible d'être affecté. Des résultats récents issus de l'étude longitudinale en population « PAQUID » réalisée à Bordeaux ont permis de décrire la chronologie d'apparition des symptômes cognitif, psychologique et fonctionnel au cours des quatorze années précédant le diagnostic de MA (Amieva et al., 2008). Ces résultats plaident en faveur de l'existence d'une phase pré-démontielle longue et d'évolution progressive ; les premiers symptômes cognitifs seraient identifiables douze ans avant le diagnostic de MA. Dans cette étude, la diminution des performances observées dans l'échantillon de patients qui évoluent vers la MA, d'abord spécifique à certaines composantes de la cognition (mémoire sémantique et vitesse de traitement), se généralise à de multiples composantes de la cognition (mémoire visuelle et abstraction) avant d'aboutir au stade démentiel. Ces difficultés cognitives ont des conséquences dramatiques caractérisées par la perte progressive de l'autonomie dans la gestion des activités de la vie quotidienne, des activités les plus complexes, telles que la gestion du budget, aux activités les plus simples qui nous permettent d'assurer notre survie, comme s'alimenter, se déplacer, se laver ou s'habiller, aux stades les plus avancés de la maladie. Le déclin de la mémoire dans la MA s'exprime par la perte progressive des éléments d'ancrage et des repères dans le temps et l'espace pouvant conduire à une totale désorientation spatio-temporelle. Cette rupture dans la temporalité se traduit par la dissolution du sentiment de continuité et d'identité, une perception altérée du soi et des autres déshumanisant progressivement la relation avec l'entourage proche.

La mort sociale est une figure récurrente employée afin de décrire la forme de disqualification et d'exclusion sociale dont les patients MA font souvent l'objet. Les représentations sociales associées à la MA réaniment l'angoisse existentielle du vieillissement, de la maladie, du handicap et de la mort. Ces représentations stigmatisent fortement les patients et leur entourage et les excluent de la vie sociale. D'après un dossier de presse publié récemment par l'Institut National de la Prévention et de l'Éducation en Santé (INPES : « Regard porté sur la maladie d'Alzheimer » - mars 2009), la MA est la troisième maladie jugée la plus grave après le cancer et le sida, et la troisième maladie la plus crainte après le cancer et les accidents de circulation. Réciproquement, la crainte de l'aidant à affronter le regard des autres et à s'exposer à des situations où les difficultés ou comportements socialement inadaptés du patient seraient mal perçus est une source importante d'isolement social. Du point de vue du malade, cet accroissement de l'isolement social apparaît comme la conséquence de la diminution de la capacité et de la motivation à participer activement aux activités sociales, moins compréhensibles et contrôlables. Le sentiment d'impuissance et de vulnérabilité psychologique face à un environnement perçu comme n'étant plus maîtrisable peut se manifester par des modifications des comportements et de la personnalité, une augmentation de la symptomatologie anxio-dépressive et le recours à des comportements agressifs envers l'aidant (Lyketsos et al., 2000).

Compte tenu du déclin cognitif très handicapant pour le malade et des conséquences sociales et psychologiques de celui-ci, deux attitudes peuvent être arborées. La première consiste à se retrancher derrière le caractère irrémédiable de la progression du déclin et à accompagner passivement le malade dans sa descente lente et progressive vers le « *néant* ». Cette désaffection, de la part des proches, ou ce nihilisme thérapeutique des professionnels de santé, traduisent le fatalisme et le vécu d'impuissance face à la maladie. Une seconde attitude consiste à ne pas se focaliser sur les déficits, sur lesquels on a le sentiment de ne pas avoir de prise, mais au contraire sur les capacités qui perdurent notamment dans le domaine de la cognition. Malgré la perte progressive et sévère des capacités de mémoire dans la MA, de nombreuses recherches témoignent en effet de l'existence de capacités résiduelles de mémoire susceptibles d'être exploitées et permettant d'améliorer la prise en charge des patients MA. C'est pourquoi, l'étude de ces capacités résiduelles et des conditions qui permettent d'optimiser la prise en charge des patients paraît véritablement essentielle afin de limiter l'impact du déclin des performances de mémoire sur le niveau de participation du patient dans les activités de la vie quotidienne et, à terme, se défaire du fatalisme qui prévaut encore trop souvent dans l'accompagnement et la prise en charge des patients MA.

2. Mécanismes déficitaires dans la maladie d'Alzheimer

Au début de la maladie, en particulier, les fonctions cognitives ne sont pas atteintes de façon globale, certaines composantes étant plus touchées que d'autres. Malgré l'atteinte précoce et massive des capacités de mémoire dans la MA, les déficits des patients sont très variés et impliquent de multiples domaines de la cognition (Lambon-Ralph, Patterson, Graham, Dawson & Hodges, 2003). En effet, il est possible de décrire des atteintes cognitives relativement spécifiques et invariantes qui évoluent à travers différents stades (Bäckman, Jones, Berger, Laukka & Small, 2005 ; Hodges, 2006).

2.1. Mémoire

Les troubles de la mémoire, faisant l'objet des plaintes manifestées par les patients ou leur entourage, sont le motif prédominant de demande de consultation. Le déclin des capacités de mémoire survient de façon précoce au cours de l'évolution de la maladie (Small, Herlitz, Fratiglioni, Almkvist & Bäckman, 1997) et constitue actuellement un pré-requis indispensable au diagnostic de MA. Les troubles de la mémoire observés dans la MA, massifs et très invalidants dans la vie du patient, se caractérisent par une incapacité à évoquer des événements spécifiques du passé ainsi que par la perte progressive de la connaissance relative aux objets en général. Ce déclin résulte de l'altération conjointe des aspects épisodiques et sémantiques de la mémoire à long-terme. La mémoire épisodique renvoie aux connaissances concernant des expériences passées et des événements personnellement vécus inscrits dans un contexte spatio-temporel (Tulving, 1972). Ce système permet à chaque individu de « *voyager mentalement* » dans le temps en établissant dans le temps subjectif les relations entre ces différents événements. Pour une majorité d'auteurs, les déficits les plus importants concernent le domaine de la mémoire épisodique. Les troubles de la mémoire épisodique sont observés dans les épreuves évaluant les capacités de mémoire autobiographique dans lesquelles les patients présentent des difficultés marquées à évoquer les épisodes récents personnellement vécus (Eustache, Giffard, Rauchs, Chételat, Piolino & Desgranges, 2006 ; Piolino et al., 2003). Ces troubles de mémoire épisodique se caractérisent également par une incapacité à acquérir des informations nouvelles, évaluée dans les tests de rappel de liste de mots ou d'histoires. Ce déficit d'encodage dans la MA est caractérisé par des difficultés non seulement à employer des stratégies afin d'organiser le rappel libre (Grober & Kawas, 1997 ; Jones, Livner & Bäckman, 2006 ; Spinnler, Della Sala, Bandera & Baddeley, 1988) mais aussi à

améliorer ce rappel lorsqu'une aide à la récupération est fournie, dans les épreuves de rappel indicé (Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen & Tangalos, 1994 ; Tuokko, Vernon-Wilkinson, Weir & Beattie, 1991). Cette absence ou ce faible bénéfice de l'indication sémantique s'accroît avec la progression de la MA (Buschke, Sliwinski, Kuslansky & Lipton, 1997 ; Tounsi et al., 1999) et contribue au diagnostic différentiel entre la MA et les troubles caractéristiques du vieillissement normal (Grober & Buschke, 1987 ; Grober & Kawas, 1997) et certains syndromes démentiels (Pillon, Deweer, Agid & Dubois, 1993). En effet, contrairement aux patients MA, les performances diminuées des sujets âgés dans les épreuves de rappel libre (Jelicic, Craik & Moscovitch, 1996 ; Spinnler et al., 1988) sont nettement améliorées lorsqu'un support à la récupération est fourni dans les épreuves de rappel indicé afin de favoriser l'accès à l'information préalablement apprise (Monti, Gabrieli, Reminger, Rinaldi, Wilson & Fleischman, 1996 ; Woo & Schmitter-Edgecombe, 2009). Les mécanismes de stockage sont également déficitaires dans la MA et se caractérisent par une incapacité des patients à récupérer l'information lorsque l'épreuve de rappel est proposée de façon différée (Hart, Kwentus, Harkins & Taylor, 1988 ; Larrabee, Youngjohn, Sudilovsky & Crook, 1993). Ces résultats ont conduit certains auteurs à proposer récemment que le caractère massif des troubles de la mémoire épisodique dans la MA seraient la conséquence d'une altération globale des mécanismes d'encodage et de stockage mais également de récupération de l'information (Jones et al., 2006).

D'autre part, la mémoire sémantique renvoie aux connaissances générales sur le monde (Tulving, 1972). Le contenu des informations stockées dans ce système est abstrait, décontextualisé et associé à des représentations internes sur les concepts élaborés en mémoire. Ce système de mémoire permet de récupérer et attribuer des informations sémantiques cohérentes relatives aux concepts que le sujet rencontre au gré de ses apprentissages. Dès les premiers stades de la maladie, les défaillances très marquées de mémoire sémantique dans la MA ont été attribuées à la détérioration des représentations conceptuelles générales des connaissances (Hodges, Salmon & Butters, 1992 ; Salmon, Butters & Cahn, 1999). Par exemple, les performances des patients MA sont généralement diminuées dans les épreuves nécessitant d'apparier sémantiquement plusieurs concepts (Dudas, Clague, Thompson, Graham & Hodges, 2005 ; Nestor, Fryer, Smielewski & Hodges, 2003) ou de répondre à des questions relatives à la description des attributs des concepts (Chertkow & Bub, 1990 ; Martin & Fedio, 1983). Au cours de l'évolution de la maladie, les défaillances de mémoire sémantique se caractérisent d'abord par la perte de la connaissance des attributs spécifiques des concepts (Flicker, Ferris, Crook & Bartus, 1987), puis se généralisent progressivement à la perte de la connaissance générale catégorielle des concepts (Martin & Fedio, 1983).

Certaines études suggèrent que la sévérité de l'atteinte de la mémoire sémantique dans la MA n'est pas équivalente pour toutes les catégories d'objets. En particulier, les patients MA auraient une perte sélective des connaissances sémantiques relatives aux catégories biologiques des objets « *vivants* » incluant les animaux, les fruits et les végétaux en comparaison aux catégories des objets « *non-vivants* » manufacturés (Garrard, Patterson, Watson & Hodges, 1998). Enfin, les connaissances sémantiques relatives aux personnes et événements célèbres seraient également proportionnellement plus déficitaires que les connaissances sémantiques relatives aux objets usuels chez les patients MCI – pour « *Mild Cognitive Impairment* » – présentant des troubles cognitifs légers (Joubert et al., 2008).

Outre les difficultés massives de mémoire à long-terme, les difficultés de mémoire manifestées par les patients MA se généralisent également à certains aspects de la mémoire à court-terme. La mémoire de travail est un système de mémoire à court-terme permettant de coordonner le stockage temporaire, le traitement simultané et la manipulation d'information nécessaire à la réalisation d'activités cognitives complexes. Une distinction peut être réalisée entre les capacités de stockage temporaire passif et les capacités de manipulation active de l'information. Les capacités de stockage passif du système de mémoire de travail sont maintenues aux stades précoces (Morris, 1984) mais s'affaiblissent aux stades modérément sévères à sévères de la maladie (Belleville, Peretz & Malenfant, 1996). Les capacités de manipulation active en mémoire de travail sont quant à elles déficitaires dès les stades précoces (Carlesimo et al., 1998). Ces difficultés se traduisent notamment par la tendance récurrente des patients à oublier un numéro de téléphone au moment de le composer ou à perdre le fil dans la lecture d'un article de journal et au cours d'une conversation.

2.2. Attention et fonctions exécutives

Outre les troubles importants de la mémoire, l'entourage rapporte également des difficultés à se concentrer, une fatigabilité ou encore un ralentissement, par exemple, des activités de la vie quotidienne que le patient avait pourtant l'habitude de réaliser. Ces difficultés ont été souvent attribuées à des défaillances des capacités attentionnelles et des fonctions exécutives (Bell-McGinty, Podell, Franzen, Baird, & Williams, 2002). L'attention est décomposable en de multiples composantes parmi lesquelles l'attention soutenue – *ou capacité à maintenir un traitement continu sur une longue période de temps*, l'attention divisée – *ou capacité à distribuer son attention simultanément sur plusieurs sources d'information ou tâches concurrentes*, et l'attention sélective – *ou capacité à sélectionner et à*

traiter une information pertinente ou un ensemble de stimulations tout en inhibant l'information non pertinente potentiellement distractive. Bien que tous ces aspects de l'attention soient atteints au cours de l'évolution de la maladie, la composante sélective de l'attention serait atteinte la plus précocement dans la MA (Perry & Hodges, 1999), en particulier dans les épreuves qui requièrent des processus d'inhibition des réponses automatiques (Amieva, Phillips, Della Sala & Henry, 2004).

Très intriquées au domaine de l'attention, les fonctions exécutives désignent l'ensemble des opérations mentales, orientées vers un but, permettant la planification, l'initiation et la régulation de séquences appropriées de comportement. Les opérations mentales comprises au sein des fonctions exécutives sont destinées à faciliter l'adaptation du sujet aux situations nouvelles, complexes ou conflictuelles pour lesquelles un schéma d'action pré-établi et routinier ne peut être appliqué. Les patients MA présentent des déficits très marqués des fonctions exécutives, en particulier dans les tâches de flexibilité mentale (Ashendorf, Jefferson, O'Connor, Chaisson, Green & Stern, 2008) et les situations de résolution de problème (Rainville, Amieva, Lafont, Dartigues, Orgogozo & Fabrigoule, 2002). Pour de nombreux auteurs (Bäckman et al., 2005 ; Perry & Hodges, 1999), la diminution des fonctions exécutives est l'un des marqueurs les plus précoces de la MA.

2.3. Langage

Les troubles d'expression et de communication observés chez les patients MA sont une des causes importantes de leur retrait social. Ces troubles de langage sont en grande partie liés à des défaillances de production, une anomie observée dans le langage spontané et évaluées notamment dans les épreuves de dénomination. Dans le langage spontané des patients, les troubles de la production langagière se caractérisent généralement par la présence de périphrases (Appell, Kertesz & Fisman, 1982), par la diminution de la longueur des phrases (Blanken, Dittmann, Haas & Wallesch, 1987) et l'augmentation des délais pour trouver les mots (Forbes-McKay & Venneri, 2005). Les résultats d'une étude originale suggèrent la présence de certaines altérations langagières dans le discours tenu par Ronald Reagan lors de sa réélection à la présidence des Etats-Unis, dix ans avant que celui-ci soit diagnostiqué MA (Venneri, Forbes-McKay & Shanks, 2005). Dans les épreuves de dénomination, les troubles de production, essentiellement caractérisés par des paraphasies de nature sémantique (Balthazar, Cendes & Damasceno, 2008), surviennent de façon précoce dans l'évolution de la MA (Martin & Fedio, 1983). Les épreuves de langage plus exécutives comme la fluence

verbale requièrent la capacité à récupérer et produire des mots selon un critère donné dans une période de temps limitée. Les tâches de fluence littérale ou phonémique requièrent la production d'un maximum de mots commençant par une lettre particulière (par exemple : la lettre P) tandis que les tâches de fluence catégorielle requièrent la production d'un maximum de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée (par exemple : les animaux). Bien que les performances de fluence verbale soient globalement déficitaires dans la MA, les performances de fluence catégorielle sont proportionnellement plus déficitaires que les performances de fluence littérale (Henry, Crawford & Phillips, 2004). Par ailleurs, les performances de fluence catégorielle déclinent précocement (Amieva et al., 2008) et progressivement au cours de l'évolution de la maladie (Perry, Watson & Hodges, 2000).

Les troubles du langage peuvent également se manifester par des troubles de la compréhension orale (Martin & Fedio, 1983) et écrite (Kempler, Almor, Tyler, Andersen & MacDonald, 1998), qui selon certains auteurs surviennent également dès les premiers stades de la maladie (Croot, Hodges & Patterson, 1999). Les patients MA présentent également des troubles de l'écriture caractérisés par la présence de paraphasies phonologiques (Hughes, Graham, Patterson & Hodges, 1997) et sémantiques (Croisile et al., 1996) mais également par la diminution de la longueur, de la complexité (Croisile et al., 1996 ; Henderson, Buckwalter, Sobel, Freed & Diz, 1992) et du contenu informatif (Forbes, Shanks & Venneri, 2004) des textes produits. Enfin, les troubles de la lecture sont caractérisés, en particulier, par des difficultés à prononcer les mots irréguliers sans correspondance grapho-phonologique (Cummings, Houlihan & Hill, 1986 ; Patterson, Graham & Hodges, 1994). Les troubles de la lecture et de l'écriture apparaissent généralement plus tardivement que les difficultés de dénomination au cours de l'évolution de la maladie (Patterson et al., 1994).

2.4. Capacités visuelles et visuo-spatiales

L'agnosie visuelle est un trouble de la reconnaissance des objets, des visages, des formes auparavant connus. Ces troubles de la reconnaissance sont caractérisés par l'absence d'intégration globale cohérente des informations perceptives ou des difficultés d'appariement entre les caractéristiques perceptives de l'objet et sa représentation structurale stockée en mémoire. L'agnosie spatiale se réfère à un trouble de la localisation spatiale caractérisé par une incapacité à déterminer les relations topographiques (taille, éloignement, orientation) entre les objets. Les troubles d'intégration visuelle et visuospatiale observés chez les patients MA apparaissent généralement après que les troubles de la mémoire et des fonctions

exécutives soient manifestes (Hodges, 2006). Les agnosies visuelles sont généralement observées dans les épreuves nécessitant d'extraire et d'intégrer visuellement les éléments de l'objet en une forme globale cohérente, telles que dans la reconnaissance des visages (Kurylo, Allan, Collins & Baron, 2003). D'autres études suggèrent que les patients MA présentent essentiellement des difficultés d'association du percept à sa représentation objectivées dans les épreuves d'appariement (Giannakopoulos et al., 1999). Les patients MA sont également susceptibles de présenter des difficultés d'intégration spatiale, notamment dans les épreuves nécessitant la description et la discrimination de scènes visuelles (Lee, Levi, Davies, Hodges & Graham, 2007 ; Mendez, Mendez, Martin, Smyth & Whitehouse, 1990) et l'évaluation de l'orientation de lignes (Eslinger & Benton, 1983 ; Ska, Poissant & Joanette, 1990).

2.5. Praxies

Les apraxies, ou incapacité à effectuer des mouvements volontaires, ne figurent pas parmi les troubles les plus précoces dans l'évolution de la maladie. Ces troubles, lorsqu'ils surviennent, entraînent néanmoins d'importantes répercussions dans les activités de la vie quotidienne telles que s'alimenter, se déplacer, se laver ou s'habiller. Ces troubles se manifestent par des difficultés lors de la manipulation d'objets – *apraxie idéatoire* – de l'exécution de geste sur demande sans objet – *apraxie idéomotrice* (par exemple : Rapcsak, Crosswell & Rubens, 1989) ou de la reproduction grapho-motrice des relations entre les objets – *apraxie visuo-constructive* – telles que dans les épreuves de copie de dessin (Gaestel, Amieva, Letenneur, Dartigues & Fabrigoule, 2006).

Les défaillances cognitives manifestées par les patients MA se caractérisent par des atteintes très variées de la cognition. Relativement limité à certains domaines au début de la maladie, le déclin cognitif des patients se généralise progressivement à l'ensemble des domaines de la cognition aux stades les plus avancés (par exemple : Hodges, 2006). Malgré ce déclin important des fonctions cognitives, une analyse plus fine des différentes composantes de la cognition et notamment du domaine de la mémoire révèle l'existence de capacités relativement préservées qui seraient susceptibles de servir de base à la prise en charge des patients. Dans le chapitre suivant, nous allons aborder les différentes conditions qui témoignent de l'existence de ces capacités cognitives résiduelles qui persistent dans la MA et ce y compris aux stades les plus avancés de la maladie.

3. Mécanismes préservés dans la maladie d'Alzheimer

Si l'on se limite aux deux grands systèmes de mémoire à long-terme décrits par Tulving (1972), nous pourrions conclure que la mémoire est atteinte de façon globale car tant les aspects épisodiques que les aspects sémantiques de la mémoire sont déficitaires dans la MA. Or, au cœur de notre activité psychique, la mémoire intervient dans nombre de nos comportements, sans que parfois nous en ayons conscience. C'est pourquoi, évaluer la mémoire uniquement par l'intermédiaire des tâches qui requièrent le rappel intentionnel et conscient des informations préalables conduit à sélectionner arbitrairement une forme d'expression des contenus mentaux alors que de nombreux autres comportements expriment implicitement la rétention d'un évènement. Outre les déficiences de mémoire observées dans la MA résultant d'une altération conjointe des connaissances sémantiques et épisodiques au sein du système déclaratif, l'accès à l'information peut néanmoins se réaliser en l'absence de récupération intentionnelle, grâce à un système de mémoire non déclaratif (Squire, 1987). A travers la présentation de nouvelles typologies de mémoire (Graf & Schacter, 1985 ; Squire, 1987), nous allons aborder les situations où, malgré des défaillances importantes de récupération explicite de l'information, les patients sont en mesure d'accéder à la trace mnésique par l'intermédiaire de voies non conscientes ou implicites de récupération. Ainsi, considérer les composantes implicite et explicite de récupération permet de mieux décrypter les performances de mémoire des patients et de mettre en évidence des capacités cognitives résiduelles dans la MA.

3.1. Modèles de mémoire et distinctions fonctionnelles

3.1.1. Mémoire déclarative et mémoire non-déclarative

La distinction entre mémoire déclarative et non-déclarative (Squire, 1987) suppose l'existence de systèmes fonctionnellement indépendants associés à des réseaux cérébraux différenciés (voir figure 1). Le système de mémoire déclaratif est sollicité lorsque la performance à une tâche directe (rappel libre et indicé, reconnaissance et jugements de familiarité) exige la reconstruction consciente et intentionnelle des faits et évènements antérieurs dont le contenu peut être facilement verbalisable dans le langage naturel ou représenté sous forme d'images mentales. Les informations issues de ce système

« *représentationnel* » de mémoire peuvent être soit des connaissances générales de nature sémantique, soit des connaissances spécifiques de nature épisodique. La mémoire déclarative autorise l'apprentissage rapide des informations provenant de diverses modalités et permet leur récupération flexible à partir de multiples systèmes de réponse. Ce système dépend d'un système cérébral localisé dans le lobe temporal interne, particulièrement de la formation hippocampique (gyrus dentatus, complexe subiculaire et cortex entorhinal), du cortex parahippocampique et périrhinal adjacents. Par opposition, le système non déclaratif de mémoire se réfère à un système « *dispositionnel* » non conscient permettant d'évoquer des capacités, comme des programmes moteurs nécessaires pour interagir avec l'environnement. Difficilement verbalisable, ce système n'est accessible qu'à travers les modifications des performances des sujets engagés dans la tâche. Squire (1987) associe à ce système composite non conscient un ensemble assez hétérogène d'apprentissages sous-tendus par de multiples systèmes cérébraux : l'apprentissage d'habiletés et des émotions, les apprentissages non associatifs (habituation et sensibilisation), le conditionnement classique simple et les capacités d'amorçage. L'apprentissage d'habiletés, encore appelé mémoire procédurale, dépend de l'intégrité du striatum, le conditionnement de l'intégrité du cervelet et de l'amygdale et l'amorçage et les apprentissages perceptifs de l'intégrité du cortex occipital.

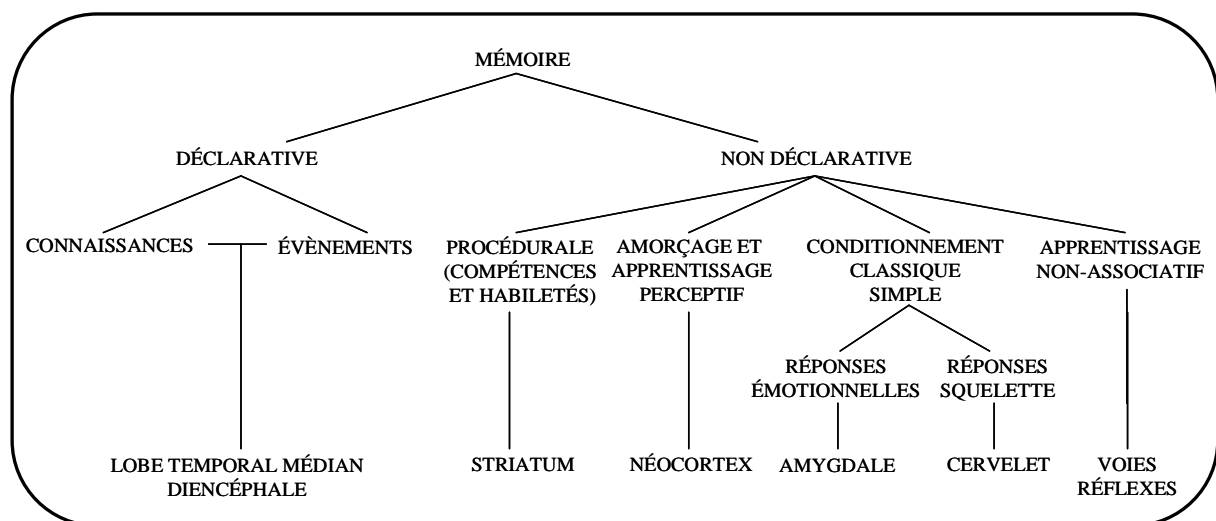


Figure 1 : Taxonomie des systèmes de mémoire à long-terme (Squire, 2004)

3.1.2. Mémoire explicite et mémoire implicite

Contrairement à la distinction entre mémoires déclarative et non déclarative décrite par Squire (1987), la distinction entre mémoires explicite et implicite (Graf & Schacter, 1985 ; Schacter, 1987) est davantage descriptive et n'implique pas l'existence de systèmes séparés de mémoire fonctionnellement indépendants. Cette distinction fait essentiellement référence à la

nature des tests utilisés – *tests implicites et explicites de mémoire* – et, d’autre part à la nature de l’expérience psychologique du sujet lors de la récupération de l’information. La mémoire explicite est sollicitée dans des épreuves qui requièrent la récupération consciente ou intentionnelle d’expériences antérieures telles que dans les situations de rappel libre, de rappel indicé et de reconnaissance. Au contraire, la mémoire implicite désigne toutes modifications du comportement du sujet consécutives à des expériences préalables, en l’absence de référence intentionnelle ou consciente à ces expériences. Les capacités de mémoire implicite sont mesurées à travers le changement des performances du sujet lors du traitement ou de l’exécution d’une tâche présentée de façon répétée, dans les apprentissages procéduraux et les procédures d’amorçage par répétition. Les performances aux épreuves de mémoire explicite et implicite sont influencées différemment en fonction de diverses manipulations expérimentales et, en particulier, par la variation des niveaux de traitement mobilisés au cours de l’encodage (Craik & Lockhart, 1972). Classiquement, les traitements de nature sémantique appliqués à l’encodage améliorent préférentiellement les performances de mémoire explicite mais n’ont pas ou peu d’effet sur les performances de mémoire implicite (Graf, Mandler & Haden, 1982 ; Jacoby & Dallas, 1981). En revanche, appliquer des intervalles de rétention de grande ampleur diminue les performances de mémoire dans les tests explicites tandis que les performances de mémoire implicite se maintiennent davantage à long-terme (Goshen-Gottstein & Kempinsky, 2001 ; Jacoby & Dallas, 1981), y compris lorsqu’un délai de quatre (Wiggs, Weisberg & Martin, 2006) et même cinquante-deux semaines (Beatty et al., 1998) intervient entre l’encodage des items et le test subséquent d’amorçage de ces items.

3.2. Préservation des capacités de mémoire implicite dans la maladie d’Alzheimer

Comme illustré plus haut, les patients MA présentent des défaillances sévères de mémoire caractérisées par une incapacité à récupérer consciemment les informations du passé. La diminution des performances de mémoire est globale dans la MA et touche l’ensemble des épreuves de mémoire explicite. Malgré ces sévères difficultés de mémoire, les patients MA sont généralement capables d’accéder à ces expériences préalables mais également d’acquérir des habiletés nouvelles grâce à des processus non conscients de mémoire. Ces capacités cognitives résiduelles de mémoire implicite qui perdurent longtemps dans la MA intéressent, d’une part, le domaine de l’amorçage par répétition et, d’autre part, le domaine de la mémoire procédurale (De Vreese, Neri, Fioravanti, Belloi & Zanetti, 2001).

3.2.1. Capacités d'amorçage

Le phénomène d'amorçage renvoie à la récupération préférentielle non consciente d'une information préalablement traitée par rapport à une information nouvelle non traitée. Dans ce paradigme, la présentation d'une information accélère le traitement ultérieur de cette même information par rapport à une information nouvelle qui n'a pas été présentée. Le phénomène de facilitation de performance observé dans les situations d'amorçage par répétition est attribué à la récupération spontanée de l'information issue d'une expérience première lorsque cette même information est répétée dans une tâche cognitive donnée, par exemple dans une version dégradée.

Par opposition aux capacités de récupération explicite de l'information, les capacités de récupération implicite évaluées à travers le paradigme d'amorçage semblent moins affectées dans la MA. Toutefois, les performances de mémoire implicite évaluées à travers ce paradigme ne sont pas préservées de façon homogène dans la MA ; l'intégrité des performances d'amorçage des patients varie en effet substantiellement en fonction des tâches utilisées. D'une part, des effets d'amorçage d'amplitude normale ont été fréquemment rapportés au moyen d'épreuves qui requièrent l'identification de mots, en particulier la lecture de mots présentés tachistoscopiquement (Fleischman, Gabrieli, Reminger, Rinaldi, Morrell & Wilson, 1995 ; Keane, Gabrieli, Fennema, Growdon & Corkin, 1991 ; Ostergaard, 1994) ou après la mesure de seuils individuels d'identification (Abbenhuis, Raaijmakers, Raaijmakers & van Woerden, 1990 ; Russo & Spinnler, 1994). De même, les performances de dénomination d'image des patients MA sont facilitées par la répétition d'images (Mitchell & Schmitt, 2006) et le traitement préalable de mots (Auchterlonie, Phillips & Chertkow, 2002 ; Faust, Balota & Multhaup, 2004). Les patients MA manifestent également des effets d'amorçage d'amplitude normale dans les épreuves de complètement de fragments de mots (Karlsson, Borjesson, Adolfsson & Nilsson, 2002 ; Yano, Umeda & Mimura, 2008) et de complètement de fragments d'image qui requièrent l'identification d'images présentées dans une version dégradée (Beatty et al., 1998 ; Bondi, Kaszniak, Rapcsak & Butters, 1993 ; Ergis, Van der Linden & Deweer, 1995 ; Mochizuki-Kawai et al., 2006). En revanche, les patients MA présentent généralement des performances déficitaires dans les épreuves qui nécessitent de produire des associations libres à partir de mots spécifiques (Brandt, Spencer, McSorley, & Folstein, 1988 ; Huff, Mack, Mahlmann & Greenberg, 1988) ou de générer des exemplaires appartenant à une catégorie sémantique donnée (Monti et al., 1996 ; Vaidya, Gabrieli, Monti, Tinklenberg & Yesavage, 1999).

Par ailleurs, cette hétérogénéité des performances des patients MA dans les épreuves d'amorçage peut également être observée au sein d'un même paradigme. En particulier, la grande variabilité entre les études des performances des patients dans la tâche de complètement de trigrammes explique certainement pourquoi cette épreuve est l'une des plus couramment utilisées. Dans cette épreuve, l'effet d'amorçage se caractérise par la plus grande propension des participants à compléter un trigramme (CHA____) par un mot préalablement étudié (CHASSEUR) que par un mot nouveau n'ayant pas été étudié (CHAMEAU) au cours de la procédure. Alors que certains auteurs ont montré que les patients MA présentent des performances de complètement de trigrammes déficitaires (Bäckman, Almkvist, Nyberg & Andersson, 2000 ; Bondi et al., 1993 ; Fleischman et al., 1999 ; Gabrieli et al., 1994 ; Keane et al., 1991), de nombreuses autres études ont montré l'inverse, c'est-à-dire des performances de complètement de trigrammes préservées dans la MA (Beauregard et al., 2001 ; Cacho Gutiérrez et al., 2000 ; Dick, Kean & Sands, 1989 ; Deweer et al., 1994 ; Fleischman et al., 1997 ; Grosse, Wilson & Fox, 1990 ; Russo & Spinnler, 1994). Une variabilité relative aux caractéristiques des sujets, telles que l'âge et la sévérité de démence, ainsi qu'à la méthodologie employée a été avancée pour expliquer l'hétérogénéité des performances de complètement de trigrammes dans la MA (Fleischman & Gabrieli, 1998). En particulier, l'importante variabilité des consignes employées et, par conséquent, des niveaux de traitement induits au cours de la phase d'encodage contribue probablement à la discordance des résultats observés dans cette épreuve.

3.2.2. Habiletés procédurales

Les capacités de mémoire procédurale sont une autre illustration des capacités cognitives préservées dans la MA faisant appel à la mémoire implicite. La mémoire procédurale permet l'acquisition graduelle et la rétention d'habiletés perceptivo-motrices et cognitives à travers la répétition des protocoles (Squire, 1987). La capacité ou rapidité à exécuter une tâche de nature procédurale est améliorée par essais répétés, en l'absence de référence consciente aux situations antérieures d'apprentissage.

Bien que le niveau de performance des patients MA demeure inférieur à celui observé chez les sujets âgés contrôles, en termes de temps de réaction et d'exécution, de nombreuses études suggèrent que l'apprentissage d'habiletés procédurales est préservé dans la MA. Ces apprentissages implicites dans la MA concernent aussi bien les aspects de nature perceptive,

que motrice ou cognitive (Hirono et al., 1997). En effet, bien que les patients MA ne conservent pas de souvenir explicite des sessions antérieures d'apprentissage, les patients sont capables d'apprendre des habiletés procédurales dans une grande variété de tâches de nature motrice qui requièrent de tracer un trajet complexe les yeux fermés (Sabe, Jason, Juejati, Leiguarda & Starkstein, 1995 ; Starkstein, Sabe, Cuerva, Kuzis, Leiguarda, 1997), de maintenir en contact un stylet tenu dans la main et un spot lumineux en rotation (Bondi et al., 1993 ; Deweer et al., 1994 ; Willingham, Peterson, Manning & Brashear, 1997), d'assembler un puzzle (Poe & Seifert, 1997) ou d'écrire en miroir (Gabrieli, Corkin, Mickel & Growdon, 1993 ; Rouleau, Salmon & Vrbancic, 2002). Les patients MA sont également capables d'apprendre la régularité des séquences spatiales et motrices dans la tâche de réaction sérielle (Knopman & Nissen 1987 ; Willingham et al., 1997 ; Ferraro, Balota & Connor, 1993) où les temps de réaction en réponse à la présentation des stimuli sont plus courts lorsque les séquences de présentation des stimuli sont fixes que lorsque celles-ci sont aléatoires. Par ailleurs, les patients MA sont capables d'apprendre implicitement de nouvelles habiletés de nature perceptive, en particulier dans la tâche de lecture en miroir (Deweer, Pillon, Michon & Dubois, 1993) et de reconnaissance tactile (Hirono et al., 1996, 1997). Enfin, l'apprentissage d'habiletés cognitives chez les patients MA a essentiellement été étudié à travers le paradigme de relecture de texte. L'effet de facilitation observé dans ce paradigme se caractérise par la diminution du temps nécessaire pour relire des phrases ou courts passages de texte par rapport au temps initialement nécessaire pour lire ce même texte. Les patients MA diminuent progressivement leur temps de lecture lorsque le même texte est présenté successivement et manifestent un effet rebond caractérisé par un retour au temps de lecture initial lorsqu'un texte nouveau est présenté (Carlesimo et al., 2001 ; Monti et al., 1994).

Contrairement aux capacités très déficitaires de récupération explicite de l'information, les patients MA sont donc, comme nous l'avons vu, non seulement capables d'apprendre des habiletés perceptivo-motrices et cognitives de nature procédurale mais également d'accéder de façon implicite à une information préalablement apprise, dans certaines conditions d'amorçage. Bien que les processus de mémoire implicite ne soient pas préservés dans l'ensemble des paradigmes d'amorçage, les résultats d'une méta-analyse suggèrent que les capacités d'amorçage sont globalement opérationnelles dans la MA et ce, y compris aux stades relativement avancés de la maladie (Meiran & Jelicic, 1995). Ainsi, ces paradigmes de mémoire permettent aux patients MA d'accéder plus efficacement à l'information préalablement encodée que les épreuves de mémoire qui sollicitent des processus de récupération explicite de l'information.

4. Facteurs d'optimisation de performance et réserve cognitive

Dans le chapitre précédent, nous avons illustré l'existence de capacités cognitives résiduelles dans la MA à travers de multiples paradigmes de mémoire. Afin de définir des stratégies de revalidation cognitive adaptées, il s'agit de définir les facteurs qui permettent d'exploiter de façon optimale ces capacités résiduelles et les performances des patients MA. Dans un premier temps, nous allons présenter une série d'études qui suggèrent que les performances de mémoire des patients MA sont non seulement susceptibles d'être améliorées par certaines conditions spécifiques de traitement mais également par le contenu émotionnel de l'information, y compris dans les domaines où les patients manifestent habituellement des performances très déficitaires. Puis, nous présenterons les variables participant aux capacités d'adaptation différentielle des patients MA au déclin cognitif lié à la maladie, qui contribueraient, donc, à la constitution des capacités de réserve cognitive.

4.1. Facteurs d'optimisation de performance de mémoire dans la maladie d'Alzheimer

4.1.1. Effet des niveaux de traitement

Selon la théorie des niveaux de traitement (Craik & Lockhart, 1972), la profondeur du traitement, c'est-à-dire le degré d'élaboration avec lequel le stimulus a été analysé au cours de la phase d'encodage détermine les caractéristiques de la rétention ultérieure et la longévité de la trace en mémoire. La profondeur du niveau de traitement du stimulus, relative à la nature de l'activité réalisée à l'encodage, varie sur un continuum d'opérations allant d'une simple analyse des caractéristiques physiques et sensorielles du stimulus à un codage élaboratif très complexe associé à des opérations de nature associative et sémantique. Ce sont les analyses de nature sémantique les plus élaborées qui sont associées aux niveaux supérieurs de récupération des traces en mémoire.

Bien que les performances de mémoire explicite demeurent inférieures à celles observées chez les sujets âgés normaux, plusieurs études suggèrent que les processus d'élaboration sémantique ou la construction d'une trace distinctive à l'encodage permettent aux patients MA d'améliorer leurs performances de récupération dans les tâches de mémoire explicite. En particulier, au cours d'un suivi de trois ans, Bäckman et Small (1998) observent

que les patients pré-diagnostiqués MA sont en mesure de bénéficier des stratégies d'organisation sémantique du matériel à l'encodage afin d'améliorer leurs performances de rappel libre. En revanche, au stade de MA, bien que ces patients sont capables d'améliorer leurs performances de rappel indicé lorsque ces stratégies sémantiques sont délivrées à l'encodage, ceux-ci ne sont plus capables d'améliorer leurs performances de rappel libre. De même, Bird et Luszcz (1991, 1993) observent que les traitements de nature sémantique à l'encodage améliorent sélectivement les performances de rappel indicé car les performances de rappel libre ne sont pas influencées par les processus d'élaboration du matériel pour les patients MA. Ces résultats sont compatibles avec les résultats d'autres études qui suggèrent que les patients MA sont capables d'exploiter les propriétés sémantiques du matériel afin d'améliorer leurs performances de mémoire dans les épreuves de rappel indicé, notamment lorsque la condition d'apprentissage requiert l'organisation sémantique catégorielle (Herlitz et al., 1991) ou l'encodage catégoriel du matériel (Lipinska & Bäckman, 1997). D'autre part, cette amélioration des performances de mémoire n'est pas limitée à la manipulation du matériel verbal à l'encodage. Plusieurs études suggèrent en effet que les situations d'encodage caractérisées par la réalisation de procédures motrices améliorent également les performances de rappel indicé des patients MA (Herlitz et al., 1991 ; Hutton et al., 1996).

Concernant les tâches de mémoire implicite, l'effet des niveaux de traitement sur les performances de mémoire des patients MA a été très majoritairement étudié à travers l'épreuve de complètement de trigrammes. Toutes ces études concluent que la variation des niveaux de traitement au cours de la phase d'encodage n'influence ni les performances des patients MA ni les performances des sujets âgés contrôles (Beauregard et al., 2001 ; Gabrieli et al., 1994 ; Russo & Spinnler, 1994 ; Scott, Wright, Rai, Exton-Smith & Gardiner, 1991). Une seule étude (Carlesimo et al., 1999) rapporte la présence, chez les sujets âgés normaux, d'un effet des niveaux de traitement sur les performances de complètement de trigrammes et l'absence de cet effet pour les patients MA. Cette absence d'effet des niveaux de traitement dans la MA a été observée à partir de plusieurs conditions expérimentales de nature sémantique qui requièrent à l'encodage de produire un mot associé sémantiquement (Scott et al., 1991), de donner la définition (Carlesimo et al., 1999 ; Russo & Spinnler, 1994), de juger le contenu sémantique (Beauregard et al., 2001 ; Gabrieli et al., 1994) ou d'évaluer le caractère plaisant-déplaisant (Fleischman et al., 1999 ; Russo & Spinnler, 1994) des stimuli. Cette absence d'amélioration des performances de mémoire par les traitements de nature sémantique a été interprétée par de nombreux auteurs comme le reflet de l'incapacité des patients à investir des processus de nature conceptuelle (Carlesimo et al., 1999 ; Fleischman et al., 1999).

4.1.2. Effet de génération

Outre l'effet des niveaux de traitement, les effets de génération du matériel permettent également d'influencer les performances de mémoire. Les effets de génération ou de production, sont observés lorsque le souvenir des mots produits à partir de règles spécifiques est supérieur au souvenir des mots délivrés extérieurement, c'est-à-dire par l'environnement (Slamecka & Graff, 1978). Tout comme les effets liés à la manipulation des niveaux de traitement, les effets de génération permettent d'améliorer les performances de mémoire dans les tâches explicites, notamment dans les épreuves de rappel (Johnson, Schmitt & Pietrukowicz, 1989). Cet effet se maintient au cours du vieillissement lorsque la situation d'encodage nécessite de produire des mots associés sémantiquement aux indices présentés (Tacconnat & Isingrini, 2004). En revanche, de tels effets ne se retrouvent traditionnellement pas dans les tâches de mémoire implicite, où des effets inverses, dits : « *de lecture* » surviennent (Blaxton, 1989 ; Jacoby, 1983). En principe, dans les épreuves de mémoire implicite, les conditions qui requièrent la lecture du matériel améliorent davantage les performances de mémoire que les conditions qui requièrent la génération du matériel.

Dans les tâches explicites de mémoire, plusieurs études ont conclu que les patients MA et les sujets âgés manifestent des effets de génération de même amplitude dans des épreuves de reconnaissance (Multhaup & Balota, 1997) et de rappel (Souliez et al., 1996). Aussi, les performances de rappel sont améliorées dans la MA lorsque la condition d'encodage induit les patients à produire leurs propres indices de récupération (Lipinska et al., 1994). De même, les résultats d'une étude (Baker, Graybeal & Barrett, 2006) suggèrent que l'effet de génération est un phénomène robuste qui se maintient davantage pour les patients MA que pour les sujets âgés contrôles à travers de multiples sessions. Selon les auteurs, la génération du matériel serait une stratégie plus efficace pour améliorer les performances des patients MA que pour les sujets âgés normaux. Pour d'autres auteurs (Barrett et al., 2000), l'effet de génération n'est observé dans la MA que dans des situations d'apprentissage incident. Plusieurs études suggèrent en revanche que, dans une épreuve de reconnaissance, ce bénéfice lié à la génération du matériel est d'amplitude inférieure (Fleischman et al., 1995) voir même absent pour les patients MA (Dick, Kean & Sands, 1989 ; Mitchell, Hunt & Schmitt, 1986).

Les effets de génération du matériel sur les performances d'amorçage des patients MA ont été de nouveau très majoritairement étudiés à travers l'épreuve de complètement de trigrammes. De nombreuses études suggèrent que les conditions d'encodage induisant la génération conceptuelle des items permettent aux patients MA de manifester des

performances normales de complètement de trigrammes (Cacho Gutiérrez et al., 2000 ; Grosse, Wilson & Fox, 1990). Toutefois, les études ayant comparé les performances des patients dans la condition de génération aux performances des patients dans la condition de lecture suggèrent l'absence d'effet de génération du matériel dans cette épreuve dans la MA (Dick et al., 1989 ; Fleischman et al., 1997, 1999). Dans ces études, cette absence d'effet de génération est également rapportée chez les sujets âgés et les sujets jeunes. De même, des effets de génération inverses – *supériorité de la condition lecture sur la condition de génération du matériel* – sont observés pour les sujets âgés et les patients MA (Fleischman et al., 1997, 1999) et les sujets jeunes (Fleischman et al., 1999). D'après Fleischman et al. (1999), tandis que l'âge est associé à une diminution sélective des performances de complètement dans la condition de génération du matériel, la sévérité de la démence est associée à une diminution globale des performances de complètement quelle que soit la condition d'encodage considérée.

4.1.3. Spécificité de l'encodage et transfert des opérations de traitement

Pour de nombreux auteurs, les opérations appliquées au cours de la phase d'encodage ne permettent pas à elles seules de déterminer le potentiel de récupération ultérieur de l'information. D'après le principe de spécificité d'encodage (Tulving & Thomson, 1973), la récupération de l'information est favorisée si l'environnement de récupération comporte un indice compatible qualitativement avec la trace en mémoire encodée originellement. Au-delà de la compatibilité de la qualité des indices entre encodage et récupération, les théories fonctionnalistes de mémoire insistent davantage sur les opérations mentales appliquées à l'information ainsi que sur les conditions d'exécution et les demandes imposées par la tâche à accomplir (Craik & Lockhart, 1972 ; Jacoby, 1983 ; Roediger & Blaxton, 1987). Les théories fonctionnalistes de la mémoire cherchent à comprendre les différences entre tâches en termes de processus en étudiant la nature des interactions entre les processus ou procédures appliqués à l'encodage et à la récupération. Selon ces théories, la rétention est relative au degré de spécificité des demandes imposées et des opérations de traitement requises pendant les phases d'étude et de test : un degré élevé de spécificité des conditions d'étude et de test améliore les performances de mémoire en favorisant les phénomènes de transfert des opérations de traitement. Dans le cadre de la théorie de concordance des traitements proposée par Roediger (Roediger & Blaxton, 1987 ; Roediger, Weldon & Challis, 1989), deux types de traitement sont dissociés : les traitements dirigés par les données (traitements perceptifs) et les

traitements dirigés par les concepts (traitements conceptuels). Les performances à une tâche dirigée par les données sont sensibles aux variations des modalités ou du format de présentation du matériel entre les situations d'étude et de test mais ne sont pas affectées par les variables de nature sémantique qui favorisent l'élaboration de l'information. A l'inverse, les performances à une tâche dirigée par les concepts sont sensibles au traitement sémantique à l'encodage, c'est-à-dire au codage élaboratif et à l'imagerie mentale, mais ne sont pas affectées par les changements perceptifs apportés entre les situations d'étude et de test. La distinction entre tâches perceptives et tâches conceptuelles (Roediger et al., 1989) qui se retrouve à l'intérieur d'une même classe d'épreuves (Blaxton, 1989 ; Witherspoon & Moscovitch, 1989) renvoie aux propriétés de transfert de la tâche. Le transfert des propriétés perceptives des traitements appliqués à l'encodage est facilité lorsque la récupération du matériel requiert préférentiellement les traitements de nature perceptive. De même, le transfert des propriétés conceptuelles des traitements appliqués à l'encodage est favorisé lorsque la situation de test implique également des traitements de nature conceptuelle.

Plusieurs études ont été conduites afin de tester l'hypothèse de la spécificité de l'encodage dans la MA. Selon ces études, la présentation au cours du rappel d'un indice (par exemple : la catégorie sémantique) compatible qualitativement avec l'indice initialement présenté au cours de la phase d'encodage permet d'améliorer les performances de mémoire des patients MA (Bird & Luszcz, 1991, 1993 ; Karlsson et al., 1989 ; Lipinska et al., 1994). Ainsi, ces études insistent sur la nécessité de réintroduire les mêmes indices de récupération au cours de l'encodage et de la récupération afin d'améliorer les performances de mémoire des patients MA.

Concernant les tâches implicites de mémoire, la distinction entre tâches perceptives et conceptuelles a fréquemment été employée afin d'expliquer l'hétérogénéité des performances d'amorçage des patients MA. En effet, tandis que les patients MA présentent fréquemment des performances déficitaires dans les tâches d'amorçage conceptuel (par exemple : génération des exemplaires de la catégorie), des effets d'amorçage perceptif d'amplitude normale sont généralement observés, notamment dans les épreuves d'identification perceptive (Keane et al., 1991). Toutefois, très peu d'études se sont attachées à étudier si le fait d'appliquer spécifiquement les mêmes processus ou opérations de traitement entre encodage et récupération permet d'améliorer les performances des patients MA. Dans une épreuve de génération catégorielle, alors que les patients MA manifestent des performances déficitaires lorsque le matériel a été simplement répété en phase d'étude, ceux-ci manifestent des performances normales de génération catégorielle lorsque que le matériel a été généré à

l'encodage (Maki & Knopman, 1996). Selon les auteurs, les processus de génération, d'une part, et la spécificité des opérations de traitement, d'autre part, seraient les conditions essentielles au maintien des effets d'amorçage dans la MA. Les patients MA nécessiteraient un degré plus élevé de spécificité des opérations de traitement mobilisées au cours des phases d'encodage et de récupération que les sujets âgés normaux. L'hypothèse des phénomènes de transfert des opérations de traitement a également été testée par l'intermédiaire des tâches d'identification perceptive de mots présentés auditivement (Verfaellie et al., 2000). Dans cette étude, les effets d'amorçage manifestés par les patients MA sont similaires à ceux observés chez les sujets âgés contrôles, que les conditions appliquées au cours des phases d'encodage et de récupération soient spécifiquement les mêmes (répétition des mots à voix haute) ou non. Bien que les effets d'amorçage semblent supérieurs dans la condition où les procédures d'encodage et de récupération sont répétées de façon spécifique, paradoxalement, les auteurs n'ont pas directement comparé les performances des patients entre la condition de spécificité élevée et la condition d'absence de spécificité afin de tester directement l'hypothèse du transfert des opérations de traitement, dans cette épreuve d'identification perceptive.

4.1.4. Influence du contenu émotionnel

Nous venons d'aborder de nombreux exemples qui suggèrent que les performances de mémoire des patients MA sont susceptibles d'être influencées par certaines variables liées aux conditions d'apprentissage du matériel. De nombreuses études ont montré par ailleurs que le contenu émotionnel du stimulus permet d'améliorer les performances de mémoire (Cahill, Babinsky, Markowitsch & McGaugh, 1995). Cette modulation des performances par le contenu émotionnel de l'information concerne tant les aspects déclaratifs (explicites) que les aspects non déclaratifs (implicites) de la mémoire (Squire, 1987). Seront ainsi illustrées dans ce chapitre, les études qui se sont attachées à évaluer si les émotions sont normalement traitées par les patients MA et, d'autre part, si les émotions continuent à exercer une influence sur les performances de mémoire des patients MA.

L'universalité et les propriétés fondamentalement adaptatives des réponses émotionnelles sont initialement énoncées dans les travaux du célèbre naturaliste anglais Charles Darwin dans son ouvrage paru en 1872 et intitulé : « *L'expression des émotions chez l'homme et les animaux* ». La capacité à exprimer et reconnaître les émotions est une disposition innée et universelle pour les êtres humains. Les émotions, réactions d'adaptation

complexes aux différents évènements de la vie, déterminent les capacités de survie de l'organisme vivant dans son environnement. Dans une espèce sociale, l'émotion détermine la capacité à prendre les décisions personnelles et sociales appropriées. La perspective évolutionniste implique l'existence de plusieurs émotions de base qui peuvent être immédiatement et facilement identifiées par les expressions faciales. En particulier, Ekman (1982) définit un nombre limité d'émotions de base associées à une gamme d'expressions faciales (peur, surprise, colère, dégoût, tristesse, joie) caractérisant l'attraction (valence positive) et la répulsion (valence négative) que l'on éprouve à leur égard. Ces émotions de base se retrouvent chez les primates non-humains ; elles sont innées, automatiques, universellement identifiables et associées à une physiologie propre. Ces réactions physiologiques, telles que l'augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine, préparent à des actions d'adaptation soutenue.

De nombreuses études utilisant des paradigmes très variés se sont attachées à étudier la capacité des patients MA à traiter les émotions, notamment à partir des expressions émotionnelles de base contenues dans les visages. Plusieurs études suggèrent que les patients MA traitent correctement les émotions, notamment dans les épreuves qui consistent à identifier (Cadieux & Greve, 1997 ; Fernandez-Duque & Black, 2005) ou discriminer les expressions émotionnelles de base (Albert, Cohen & Koff, 1991 ; Cadieux & Greve, 1997 ; Koff, Zaitchik, Montepare & Albert, 1999 ; Lavenu et al., 1999 ; Roudier et al., 1998). Toutefois, les patients MA présentent des difficultés dans les tâches plus exécutives qui nécessitent de sélectionner une expression émotionnelle cible parmi de multiples alternatives – *épreuve d'appariement* (Burnham & Hogervorst, 2004 ; Hargrave, Maddock & Stone, 2002) ou de sélectionner parmi plusieurs noms d'émotions celui qui décrit le mieux l'expression émotionnelle présentée – *épreuve d'étiquetage* (Albert et al., 1991 ; Cadieux & Greve, 1997 ; Hargrave, Maddock & Stone, 2002 ; Koff et al., 1999 ; Roudier et al., 1998). Lorsque la performance à ces épreuves est ajustée sur la performance des patients à des tests de nature exécutive, les difficultés des patients MA dans le traitement des expressions émotionnelles sont réduites, voire éliminées (Albert et al., 1991 ; Cadieux & Greve, 1997 ; Hargrave et al., 2002 ; Koff et al., 1999 ; Roudier et al., 1998). C'est pourquoi, les déficits observés par les patients dans ces études pourraient davantage être attribués à la composante exécutive de la tâche qu'à un dysfonctionnement spécifique du traitement des émotions dans la MA. Ainsi, ces études permettent de conclure que, d'une manière générale, le traitement des émotions est relativement préservé dans la MA, aussi bien dans les aspects de perception de valence que d'éveil émotionnel (Kensinger, Anderson, Growdon & Corkin, 2004).

Plus récemment, des études se sont davantage intéressées à évaluer l'influence des émotions sur les performances de mémoire des patients MA. Dans le domaine de la mémoire explicite, plusieurs études suggèrent que le contenu émotionnel n'améliore pas les performances de rappel et de reconnaissance d'histoires (Kensinger et al., 2004), de mots (Kensinger, Brierley, Medford, Growdon & Corkin, 2002) ou d'images (Abrisqueta-Gomez et al., 2002). Pour certains auteurs, le déficit de reconnaissance d'images serait spécifique aux stimuli de valence positive (Hamann, Monarch & Goldstein, 2000). D'autres auteurs suggèrent, en revanche, que les performances de rappel des patients MA sont améliorées par le contenu émotionnel de l'information, notamment dans des épreuves basées sur la description d'histoires associées à la présentation d'images (Boller, El Massioui, Devouche, Traykov, Pomati & Starkstein, 2002 ; Kazui et al., 2000 ; Moayeri, Cahill, Jin & Potkin, 2000). Enfin, dans un entretien semi-structuré, les patients MA japonais victimes du fameux tremblement de terre survenu, en 1995, dans la ville de Kobe rapportent davantage de souvenirs relatifs à cet évènement traumatisant que des souvenirs relatifs à un événement moins intense émotionnellement (examen IRM) et concomitant au tremblement de terre (Ikeda et al., 1998).

Par ailleurs, plusieurs études ont évalué si l'effet d'amélioration par les émotions des performances de mémoire des patients pouvait s'étendre aux tâches implicites de mémoire, en particulier dans les épreuves d'amorçage. Dans une épreuve d'identification perceptive, le contenu émotionnel aversif contenu dans des scènes visuelles augmente des effets d'amorçage selon la même amplitude chez les sujets âgés contrôles et les patients MA (LaBar et al., 2005). Ainsi, selon les auteurs, les indices émotionnels de valence négative peuvent faciliter les performances de mémoire implicite des sujets âgés et des patients MA. Dans une épreuve d'amorçage émotionnel, Padovan et al. (2002) observent une augmentation des temps de latence pour les informations négatives comparable entre les sujets âgés et les patients MA. Cette augmentation de la latence de réponse spécifique aux stimuli de valence négative – ou *biais de négativité* – se réfère à un mécanisme précoce et automatique d'inhibition des stimuli potentiellement dangereux. Plus récemment, Giffard et al. (2009) retrouvent ce biais de négativité uniquement lorsque amorce et cible ne sont pas reliées sémantiquement. Lorsque l'amorce et la cible sont reliées sémantiquement, les auteurs observent une augmentation de l'amplitude des effets d'amorçage, c'est-à-dire un phénomène d'« *hyper-amorçage* » lorsque la cible est précédée par une amorce de valence négative par rapport aux amorces émotionnellement neutres et de valence positive. Ainsi, selon les auteurs, les processus émotionnels préservés dans la MA et activés de façon automatique renforcent le lien sémantique entre les concepts.

Enfin, la capacité des patients MA à accéder de façon implicite au contenu émotionnel des informations a également été étudié à travers les tâches de jugement. Les patients MA ont davantage tendance à préférer les mélodies (Quoniam et al., 2003) ou les visages (Willems, Adam & Van der Linden, 2002 ; Winograd, Goldstein, Monarch, Peluso & Goldman, 1999) qui ont été répétés par rapport à des informations nouvelles non répétées. Dans une dernière étude (Blessing, Keil, Linden, Heim & Ray, 2006), suite à la présentation de visages d'hommes associés à des récits biographiques fictifs variant en termes de valence et d'éveil émotionnel, les patients MA devaient produire de façon répétée des jugements de préférence, de valence et d'intensité de l'éveil émotionnel. Malgré l'incapacité des patients MA à récupérer le contenu des histoires de façon explicite, les résultats de cette étude montrent que les patients modifient progressivement leurs jugements, ceci en adéquation avec le contenu émotionnel des histoires. Ainsi, les patients MA semblent préférer les visages associés aux récits de valence positive et évaluer les visages associés aux récits fictifs intenses comme plus intenses émotionnellement. Ces résultats sont importants car ils suggèrent que les patients MA sont toujours capables d'acquérir progressivement des dispositions émotionnelles au gré de leur expérience.

4.2. Capacités de réserve

Dans les parties précédentes, nous avons illustré l'existence de variables liées aux conditions de traitement ou au contenu émotionnel de l'information permettant de moduler, voir même d'améliorer les performances de mémoire des patients atteints de MA. L'objectif de cette nouvelle partie est de montrer que les variables qui influencent les performances cognitives des patients ne se limitent pas à des conditions spécifiques de traitement ou à la nature de l'information traitée. En effet, du point de vue plus général du concept de réserve, plusieurs variables influençant les manifestations cliniques de la MA ont également été identifiées. Après une brève introduction aux concepts de capacités passives et actives de la réserve, nous allons présenter les variables qui déterminent des capacités d'adaptation différentielle des patients au déclin cognitif lié à la MA et qui contribuent, en ce sens, à la constitution des capacités de réserve cognitive.

4.2.1. Définition des capacités passives et actives de la réserve

Le concept de capacités de réserve est né du constat selon lequel il n'y a pas de relation

directe entre le degré de sévérité de lésions cérébrales et les manifestations cliniques de ces lésions (Katzman, et al., 1988 ; Mortimer, Snowden, & Markesbery, 2003). Par exemple, Katzman et al. (1988) ont décrit des cas de patients ne présentant pas de troubles cognitifs de leur vivant mais qui, à l'autopsie, présentaient des atteintes cérébrales caractéristiques d'une MA à un stade avancé. Ainsi, la présence de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau est une condition nécessaire à la maladie, mais ce n'est pas une condition suffisante puisque beaucoup de sujets âgés présentent ces deux types de lésions sans manifester pour autant les signes cliniques de la maladie. Plusieurs modèles de réserve ont été proposés et la catégorisation la plus fréquente de ces modèles consiste à différencier les aspects passifs des aspects actifs de la réserve.

La réserve cérébrale passive peut être définie en termes de quantité de lésions que le cerveau peut subir, en l'absence de troubles cognitifs, avant que le seuil associé aux manifestations cliniques de ces lésions ne soit atteint. Une quantité de réserve cérébrale plus importante permet de protéger un individu donné contre les pertes fonctionnelles associées aux lésions. Ainsi, cet individu ayant une plus grande réserve cérébrale est susceptible de tolérer un degré d'atteinte cérébrale plus important avant d'atteindre le seuil clinique d'apparition des symptômes. Ces modèles sont des modèles uniquement quantitatifs dans la mesure où les individus ne diffèrent que selon leur quantité de réserve cérébrale globale, c'est-à-dire la quantité disponible de substrats neuronaux associée à la taille du cerveau et à la densité synaptique.

Selon les modèles actifs de la réserve, le cerveau cherche activement à faire face aux atteintes cérébrales et à compenser les altérations en utilisant des capacités cognitives ou des stratégies préexistantes. Selon l'hypothèse de la réserve cognitive, certains facteurs liés à l'expérience du sujet apportent un ensemble d'habiletés ou de répertoires dont l'entraînement tout au long de la vie permet à l'individu de résister plus longtemps au déclin cognitif et de faire face à la maladie en atténuant ses répercussions. Contrairement au concept de la réserve passive, la notion de réserve cognitive se focalise davantage sur ce qui est préservé que sur ce qui est perdu. En effet, ce sont les différences individuelles dans la capacité à utiliser les paradigmes cognitifs préexistants qui déterminent le seuil d'apparition des symptômes. A niveau d'atteinte cérébrale identique, les individus avec la plus grande réserve cognitive sont davantage susceptibles d'utiliser des stratégies cognitives leur permettant d'optimiser leurs performances. Cette utilisation plus efficace des processus cognitifs implique que ces individus vont mieux s'adapter que les autres aux manifestations cognitives liées au vieillissement mais aussi à celles de la MA.

4.2.2. Facteurs favorisant la constitution des capacités de réserve cognitive

Plusieurs facteurs, tels que le niveau d'éducation et la participation à des activités de loisirs, seraient susceptibles de retarder le déclin cognitif et l'entrée dans la phase démentielle de la MA et participeraient, donc, aux capacités de réserve cognitive. Les résultats présentés ci-dessous, issus d'études longitudinales observationnelles, ont étudié les relations entre le niveau de réserve cognitive et l'évolution du fonctionnement cognitif dans le vieillissement et la MA.

4.2.2.1. Éducation et catégorie socio-professionnelle

De nombreuses études suggèrent un effet protecteur du niveau d'éducation sur le risque de déclin cognitif associé au vieillissement normal. En effet, les individus ayant des niveaux d'éducation élevés manifestent un déclin du fonctionnement cognitif global moins prononcé que les individus sans diplôme (Jacqmin-Gadda, Fabrigoule, Commenges & Dartigues, 1997 ; Proust-Lima et al., 2008). De même, plusieurs études ont montré que les personnes de niveau d'éducation élevé (Hall et al., 2007 ; Letenneur et al. 1999 ; Stern et al., 1994 ; Valenzuela & Sachdev, 2006) ou appartenant à des catégories socio-professionnelles élevées (Stern et al., 1994 ; Valenzuela & Sachdev, 2006) présentent un risque diminué de démence incidente. En revanche, une fois que le diagnostic de démence est posé, ces mêmes facteurs, c'est-à-dire des niveaux élevés d'éducation (Amieva et al., 2005 ; Hall et al., 2007 ; Rasmusson, Carson, Brookmeyer, Kawas & Brandt, 1996 ; Stern et al., 1999) et le fait d'appartenir à des catégories socio-professionnelles élevées (Stern et al., 1999) sont associés à un déclin cognitif plus rapide des patients. Malgré l'existence de capacités plus élevées de réserve cognitive pour les individus ayant des niveaux élevés d'éducation, ce déclin cognitif plus rapide peut être expliqué par le dépassement des capacités de réserve cognitive chez les patients ayant un niveau élevé d'éducation qui, à sévérité de démence égale, ont des atteintes cérébrales plus avancées (hypoperfusion pariéto-temporale et frontale) que les patients ayant des bas niveaux de réserve (Stern et al., 1992 ; Whalley et al., 2004). Ces capacités de réserve cognitive plus élevées permettraient aux individus de compenser, pendant une certaine période, les lésions neuropathologiques (plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires) associés à la MA. La figure 2, présentée ci-dessous, illustre comment la relation entre la sévérité des lésions et leur expression clinique varie en fonction des capacités de réserve de l'individu.

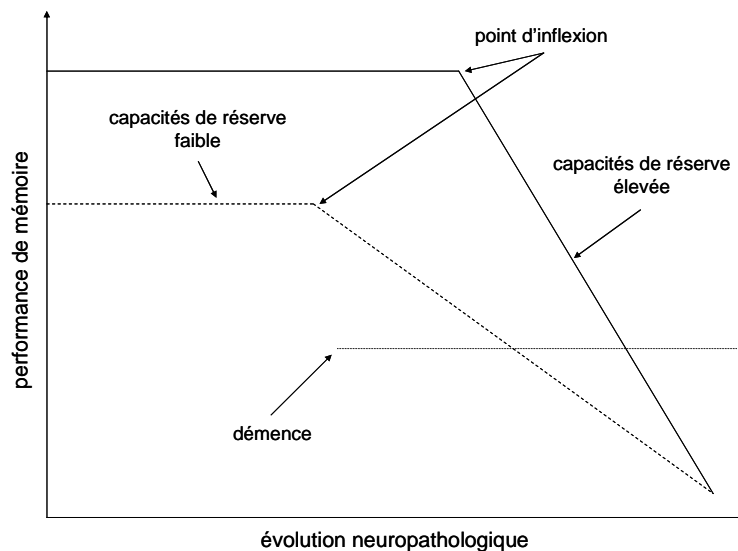


Figure 2 : Illustration théorique des capacités de réserve cognitive (Stern, 2009)

4.2.2.2. Activités de loisirs

Plusieurs variables liées au style de vie et, en particulier, aux activités de loisirs exercées par les individus influencent le déclin cognitif des personnes âgées et les manifestations cliniques de la MA (Fratiglioni, Paillard-Borg & Winblad, 2004). Selon la classification des activités de loisir proposée par Scarmeas et al. (2001), nous allons présenter les études qui ont étudié la relation entre les niveaux de participation à des activités de loisir de nature cognitive, physique ou sociale et le risque de vieillissement cognitif et de démence.

Les activités de loisir de nature cognitive font référence à un ensemble d'activités relativement stimulantes sur le plan intellectuel (lire, jouer d'un instrument de musique, écrire,...). Plusieurs études suggèrent que pratiquer des activités intellectuelles stimulantes au cours de sa vie diminuent le risque de déclin cognitif (Hultsch, Hertzog, Small & Dixon, 1999) et de démence (Fabrigoule et al., 1995 ; Scarmeas et al., 2001 ; Wang, Karp, Winblad & Fratiglioni, 2002). Le risque relatif de démence est dépendant du nombre d'activités réalisées. Par exemple, participer à une, deux ou trois activités est associé à un risque relatif de démence incidente de 0.77, 0.41 et 0.20 respectivement (Wang et al., 2002). Dans leur méta-analyse, Valenzuela et Sachdev (2006) concluent que les activités stimulantes sur le plan intellectuel constituent la mesure la plus robuste de réserve cognitive. Ainsi, maintenir au cours de sa vie un engagement intellectuel s'inscrivant dans des activités quotidiennes protégerait les individus contre le déclin cognitif lié aussi bien au vieillissement qu'à la MA. Toutefois, tout comme pour le niveau d'éducation, les patients ayant des niveaux élevés d'activité cognitive manifestent un déclin cognitif plus rapide une fois que le diagnostic de MA est posé (Helzner

et al., 2007 ; Wilson et al., 2000).

Concernant les activités physiques telles que le sport, la marche, la danse et le travail domestique, plusieurs études suggèrent que leur pratique régulière diminue le risque de déclin cognitif (Albert et al. 1995). Tandis que plusieurs études suggèrent que la pratique d'une activité physique est associée à une diminution du risque de démence (Helmer, et al., 1999 ; Laurin et al., 2001 ; Scarmeas et al., 2001), d'autres études ont conclu en revanche à l'absence d'association entre les activités physiques et le risque de démence (Fabrigoule et al. 1995 ; Wang et al., 2002). Par ailleurs, le niveau de participation aux activités physiques n'est pas non plus associé au déclin cognitif des patients MA (Helzner et al., 2007). Cette absence d'association pourrait être liée à l'existence de variables de confusion modifiant la relation entre l'activité physique et le risque de démence. D'autre part, l'activité physique pourrait être uniquement un indicateur de bonne santé associé à la diminution des risques cardiovasculaires et du stress qui ne serait pas directement lié à la démence (Fratiglioni et al., 2004).

Enfin, plusieurs études se sont attachées à évaluer si la participation à des activités sociales (faire partie d'une association, aller au cinéma, au restaurant, à des événements sportifs ou à l'église, visiter et recevoir des amis) permettait de protéger l'individu contre le déclin cognitif et la MA. La participation à des activités sociales diminue le risque de déclin cognitif (Bassuk, Glass & Berkman 1999 ; Zunzunegui, Alvarado, Del Ser & Otero, 2003) et de démence (Fabrigoule et al., 1995 ; Scarmeas et al., 2001 ; Wang et al., 2002). De même, l'isolement social (Fratiglioni, Wang, Ericsson, Maytan & Winblad, 2000 ; Helmer et al., 1999) est associé à un risque plus élevé de développer la MA. En revanche, tout comme les activités physiques, la quantité de participation aux activités sociales ne semble pas associée au déclin cognitif des patients MA (Helzner et al., 2007).

Nous venons d'évoquer plusieurs conditions contribuant aux capacités de réserve qui permettent aux individus de s'adapter plus efficacement au déclin et d'optimiser leur fonctionnement cognitif. Les dernières revues de la littérature réalisées dans le domaine de la réserve cognitive (Stern, 2009) suggèrent que ce sont les variables socio-économiques, telles que le niveau d'éducation et la profession, et les activités de loisir qui sont les plus fortement associées aux capacités de réserve des individus. Toutefois, il est probable que d'autres facteurs participent à la constitution des capacités de réserve cognitive. Parmi eux, un risque de démence différent entre les hommes et les femmes ayant été rapporté de manière consistante par de nombreuses études (Fratiglioni et al., 1997 ; Letenneur et al., 1999), l'hypothèse selon laquelle le sexe pourrait également figurer parmi les variables contribuant à la constitution des capacités de réserve peut être posée.

5. Objectifs de recherche

Malgré la diversité des atteintes cognitives observées dans la MA, de nombreuses études suggèrent que les déficits cognitifs des patients n'impliquent pas nécessairement l'ensemble des fonctions cognitives et que certains processus cognitifs sont davantage épargnés que d'autres par la maladie. Ces capacités cognitives résiduelles pourraient constituer des cibles thérapeutiques pertinentes afin de compenser, du moins partiellement, l'atteinte particulièrement invalidante de la mémoire chez ces patients.

C'est pourquoi, l'objectif général de ce travail de thèse est d'améliorer notre connaissance non seulement sur la nature des capacités cognitives préservées dans la MA mais également sur les facteurs qui permettent d'exploiter de façon optimale ces capacités résiduelles afin d'améliorer les performances des patients. Nous avons vu au cours de ce chapitre que, malgré de sévères difficultés de mémoire caractérisées par une incapacité à récupérer consciemment et de façon explicite des expériences antérieures personnellement vécues, les patients MA étaient en général en mesure d'accéder à ces expériences par des voies de récupération non consciente, ou implicite, de l'information. Toutefois, la majorité des études d'amorçage dans la MA ont évalué l'intégrité de ce phénomène à court-terme, notamment dans les épreuves d'identification perceptive. En effet, peu d'études se sont attachées à étudier si ces capacités pouvaient se maintenir lorsque des intervalles de plus grande ampleur étaient appliqués entre la phase d'encodage et de récupération du matériel. C'est pourquoi, à l'aide d'une première étude expérimentale, nous nous sommes attachés à déterminer si les capacités d'amorçage, évaluées dans une épreuve d'identification perceptive, pouvaient se maintenir à long-terme dans la MA.

Outre la nécessité d'évaluer l'intégrité des capacités cognitives résiduelles, il est par ailleurs important de définir les facteurs susceptibles d'exploiter de façon optimale ces capacités afin d'améliorer la prise en charge des patients MA. C'est pourquoi, nous avons conduit plusieurs études visant à étudier les conditions qui permettent d'influencer, voire d'améliorer les performances de mémoire des patients MA. D'une part, nous avons réalisé la synthèse et l'analyse quantitative de l'ensemble des études ayant utilisé la tâche de complètement de trigrammes afin de déterminer si la variation des niveaux de traitement à l'encodage influence les performances d'amorçage des patients MA, et ainsi d'isoler les conditions qui permettent aux patients de manifester des performances équivalentes aux performances des sujets âgés normaux. Enfin, du point de vue de la réserve cognitive, la dernière étude présentée vise à déterminer si le sexe influence les performances cognitives des patients et peut être considéré, de ce fait, comme un facteur modulant l'expression clinique de

la maladie. En effet, dans cette étude, nous avons souhaité évaluer si les différences cognitives attribuables au sexe, fréquemment observées dans le domaine de la mémoire visuo-spatiale, continuent à être observées dans la MA.

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE

Dans cette partie, la première étude présentée a consisté à déterminer si, malgré leurs difficultés importantes à récupérer de façon intentionnelle ou explicite une information préalablement apprise, les patients MA sont toujours capables de récupérer cette même information de façon implicite et à long-terme. Au sein de ces processus de mémoire implicite, nous avons par ailleurs réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer si les opérations cognitives mobilisées au cours de la phase d'encodage influencent les performances d'amorçage des patients et, d'autre part, préciser les conditions leur permettant de manifester des performances équivalentes aux sujets âgés normaux. Enfin, la dernière étude présentée vise à déterminer si le sexe figure également parmi les variables contribuant à influencer les performances cognitives des patients MA, en particulier leurs performances de mémoire visuo-spatiale.

1. Préservation des capacités de mémoire implicite à long-terme dans la maladie d'Alzheimer

Chez le sujet normal, comparés aux processus de récupération explicite, les capacités de mémoire implicite et, notamment, les phénomènes d'amorçage perceptif seraient plus robustes et propices à se maintenir à très long-terme (Jacoby & Dallas, 1981 ; Wiggs, Weisberg & Martin, 2006). Ces effets d'amorçage perceptif à long-terme demeureraient intacts au cours du vieillissement (Allen, Goldstein, Madden & Mitchell, 1997). Il en serait de même chez les patients amnésiques (Cave & Squire, 1992), y compris lorsque des intervalles de rétention de grande ampleur sont appliqués. Bien que de nombreuses études aient étudié l'intégrité de ces capacités d'amorçage perceptif à court-terme dans la MA (Fleischman et al., 1995 ; Keane et al., 1991), peu d'études ont évalué si les patients étaient en mesure d'accéder de façon implicite à la trace mnésique sur des intervalles plus longs.

Plusieurs études suggèrent que les capacités d'amorçage des patients MA diminuent au cours du temps, notamment dans des épreuves de complèment de fragments de mots (Heindel, Cahn & Salmon, 1997) et de dessins fragmentés (Beatty et al., 1998). De même, les résultats de la méta-analyse conduite par Meiran et Jelcic (1995) suggèrent que les patients MA auraient des difficultés à maintenir l'intégrité de la trace mnésique sur le long-terme car les effets d'amorçage perceptif auraient tendance à disparaître dans la MA après un délai de

dix minutes. D'autres études suggèrent, en revanche, que les patients MA sont susceptibles de manifester des performances normales d'amorçage à long-terme, après un délai de dix minutes, dans une épreuve d'identification perceptive (Ostergaard, 1994) et même un mois après la phase d'étude du matériel, dans une épreuve de complètement de dessins fragmentés (Mochizuki-Kawai et al., 2006). Dans cette dernière étude, cet effet d'amorçage disparaît toutefois à trois mois dans le groupe de patients MA.

Ainsi, l'objectif de notre première étude a été d'évaluer l'intégrité des capacités de récupération implicite à long-terme dans la MA. Vingt patients atteints de MA [âge = 77.0 (7.0) ; MMSE = 23.1 (2.9)] et vingt sujets âgés contrôles [âge = 77.7 (7.1) ; MMSE = 28.1 (1.0)] appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation ont été recrutés au sein du Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de Bordeaux. Les groupes ont réalisé dans un premier temps l'épreuve du RL/RI-16 (Grober & Buschke, 1987) permettant d'évaluer les capacités de récupération explicite des groupes à partir de différentes épreuves de rappel explicite : rappels libres, rappels indicés et reconnaissance. Après un délai de trente minutes, les mêmes mots ont été présentés dans une épreuve d'identification perceptive afin d'évaluer les capacités d'amorçage des groupes. Cette tâche de mémoire implicite se présente sur support informatisé et consiste à identifier le plus rapidement possible et à lire à voix haute une série de mots apparaissant brièvement sur un écran d'ordinateur. Initialement, les mots sont présentés pendant 16 ms et le temps de présentation des mots augmente suivant un pas de 16 ms (essai 1 : 16 ms, essai 2 : 32 ms, essai 3 : 48 ms ...) jusqu'à ce que le temps de présentation soit suffisant afin de permettre le traitement efficient du mot (figure 3). Les mots comprenaient les mots appris au cours du RL/RI-16 présentés parmi de nouveaux mots qui n'avaient pas été rencontrés au cours de la procédure. Une identification plus rapide des mots issus du RL/RI-16, comparée à l'identification des mots nouveaux, correspond au phénomène d'amorçage, témoignant de la persistance de la trace mnésique des mots appris.

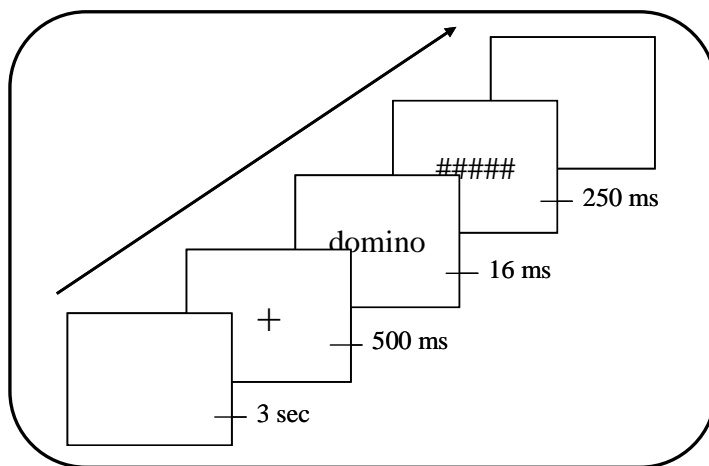


Figure 3 : description de la procédure d'identification perceptive

Les résultats de l'étude montrent que les deux groupes présentaient un effet d'amorçage significatif à long-terme reflété par l'identification plus rapide des mots préalablement étudiés comparés à l'identification des mots nouveaux. De plus, l'amplitude de l'effet d'amorçage observé chez les patients était comparable à celle observée chez les sujets âgés contrôles. De manière intéressante, cet effet d'amorçage chez les patients était observé non seulement pour les mots récupérés au cours du rappel différé du RL/RI-16 mais aussi pour les mots qui n'avaient pu être récupérés au cours de cette phase de rappel.

Par conséquent, contrairement à la majorité des études qui suggèrent que les capacités d'amorçage à long-terme sont déficitaires dans la MA (Beatty, English, & Winn, 1998 ; Heindel, Cahn & Salmon, 1997 ; Meiran & Jelicic, 1995), les résultats de notre étude permettent de conclure à l'existence d'une trace mnésique élaborée par les patients et du maintien de cette trace mnésique à long-terme dans la MA. Ainsi, bien que les patients soient manifestement dans l'impossibilité d'évoquer consciemment des informations qu'on leur avait demandé d'apprendre trente minutes auparavant, ils demeurent capables de récupérer ces mêmes informations lorsque les voies de récupération implicite des patients sont sollicitées. Cette préservation de l'effet d'amorçage à long-terme dans la MA suggère que les processus résiduels de récupération implicite pourraient constituer un moyen d'accès à l'information stockée en mémoire.

Exploring different routes of recovery from memory in Alzheimer's disease: Evidence for preserved long-term priming

Xavier Millet,¹ Mélanie Le Goff,¹ Sophie Auriacombe,² Colette Fabrigoule,¹ Jean-François Dartigues,^{1,2} and Hélène Amieva¹

¹Inserm U593, Université Victor Segalen, Bordeaux, France

²Memory Clinic, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France

Studies investigating implicit memory in Alzheimer's disease suggest that priming abilities disappear over time. This study investigates long-term priming in Alzheimer's disease. A total of 20 patients with Alzheimer's disease and 20 controls underwent the Free and Cued Selective Reminding test. After a 30-minute delay, participants were submitted to a word identification task comprising the studied words and new words. The patients exhibited a long-term priming effect similar to that presented by the comparison group. Therefore, whereas explicit retrieval is definitely impaired in Alzheimer's disease, implicit processes allowing the retrieval of that same information operate relatively normally, including after a long delay.

Keywords: Implicit memory; Delayed retrieval; Dementia.

INTRODUCTION

Episodic memory decline is considered to be the main neuropsychological marker of Alzheimer's disease (AD). To evidence such a deficit, various verbal memory tasks are available. Among these tasks, the Free and Cued Selective Reminding (FCSR) test combining free and cued recall trials has been shown to have good sensitivity to distinguish dementia from normal aging and to predict future dementia diagnosis (Grober & Buschke, 1987; Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000). Its procedure relies on two conditions known to maximize learning processes—that is, depth of processing and encoding specificity. Depth of processing (Craik & Lockart, 1972) refers to the ability to encode words semantically and generate organizational strategies, while encoding specificity (Tulving & Pearlstone, 1966) is defined by the similarity between encoding and recollection strategies. The FCSR test involves the semantic categorical

processing of the to-be-remembered words during the encoding phase. Further, the same semantic categories as those used during the encoding phase are provided during retrieval to facilitate recall. The ability to benefit from cues to retrieve the target words has been shown to distinguish AD from age-associated memory deficits (Grober & Buschke, 1987; Grober, Buschke, Crystal, Bang, & Dresner, 1988) and from other dementia syndromes (Pillon, Deweer, Agid, & Dubois, 1993; Pasquier, Grymonprez, Lebert, & Van der Linden, 2001). Because patients suffering Parkinson, Huntington, and frontotemporal dementias improve their performance with cuing, they are typically diagnosed with impaired retrieval processes. In contrast, patients with AD not only exhibit strong difficulties in free recall (Bäckman, Small & Fratiglioni, 2001; Grober & Kawas, 1997; Grober et al., 2000; Jones, Livner, & Bäckman, 2006) but also fail to show much improvement in performances when cues are provided (Buschke, Sliwinski, Kuslansky,

The authors thank M. Paccalin, I. Migeon-Duballet, M.D. Lussier, and V. Cressot for referring patients with Alzheimer's disease.

Address correspondence to Hélène Amieva, Inserm U593, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France (E-mail: Helene.Amieva@isped.u-bordeaux2.fr).

© 2008 Psychology Press, an imprint of the Taylor & Francis Group, an Informa business

<http://www.psypress.com/jcen>

DOI: 10.1080/13803390701819028

& Lipton, 1997; Petersen, Smith, Ivnik, Kokmen, & Tangalos, 1994; Tounsi et al., 1999; Traykov et al., 2005). This pattern of performance in AD has been interpreted as the consequence of encoding processes deficiency (Pasquier et al., 2001; Pillon et al., 1993), in accordance with results obtained with other memory tests (e.g., Greene, Baddeley, & Hodges, 1996).

Nevertheless, considering implicit and explicit features of retrieval may be important to investigate the nature of memory decline in AD. Whereas explicit recall refers to conscious and deliberate recovery of past experiences, implicit recall is characterized by spontaneous and nonconscious ways to access stored information (Graf & Schacter, 1985). In particular, priming phenomena reflect the impact of prior experience in the form of processing facilitation without conscious remembering of this experience. Among the various priming paradigms, perceptual priming consists in the repetition of physically identical items and is modality specific (Carlesimo et al., 1999; Verfaellie, Keane, & Johnson, 2000). Numerous studies consistently found a preservation of perceptual repetition priming in AD patients following short delays, particularly in word identification tasks (Fleischman & Gabrieli, 1998; Fleischman et al., 1995, 2005; Keane, Gabrieli, Fennema, Growdon, & Corkin, 1991; Keane, Gabrieli, Growdon, & Corkin, 1994; Koivisto, Portin, & Rinne, 1996; Russo & Spinnler, 1994).

While numerous studies addressed short-term priming in AD, whether such priming effect remains following long-lasting intervals has received less attention. A few studies using different paradigms contributed to the suggestion that priming magnitude in AD patients diminishes over time at a faster rate than in normal elderly adults. The tasks used included homophone spelling (Fennema-Notestine, Butters, Heindel, & Salmon, 1994), non-verbal stimuli discrimination (Heindel, Salmon, Fennema-Notestine, & Chan, 1998), picture naming (Mitchell & Schmitt, 2006), word fragment completion (Heindel, Cahn, & Salmon, 1997), and lexical decision (Schnyer, Allen, Kaszniak, & Forster, 1999) procedures. The delay used also varied substantially across the studies. In the meta-analysis on implicit memory in AD by Meiran and Jelicic (1995), among the 17 studies using word-based perceptual priming, only 3 used a study-test delay longer than 10 minutes. Thus, the authors considered a delay of 10 minutes or more as a long-term delay. This study-test delay proved to be useful in evidencing differences between AD and controls, since AD patients' performances in word-based perceptual priming only differed from that of

controls after a 10-minute delay. Nonetheless, Ostergaard (1994) used a noteworthy long-term priming procedure in two word identification tasks. Experimental conditions varied according to the number of initial exposures with stimuli (one vs. multiple exposures) and according to the recall delay. Whereas repetition priming in AD was compromised after a 10-minute delay in the condition involving a single presentation of the target stimuli, a significant priming effect could be evidenced in the condition involving multiple presentations. Thus, repeated exposures with the material during the encoding phase appeared to strengthen memory trace and facilitate incidental retrieval in AD patients.

Therefore, the status of long-term priming abilities in AD remains unclear. In this study, we compared the delayed recall performances of mild to moderate AD patients and elderly controls according to different procedures of retrieval. We first administered the FCSR test involving three free and cued recall trials, a recognition task, and a delayed recall. Finally, after an additional 30-minute delay, participants were submitted to a computerized word identification task that consisted of identifying as quickly as possible a series of words comprising the words presented during the FCSR test and new words. A 30-minute delay was used in order to decrease the likelihood of explicit contamination in normal controls (e.g., Toth, Reingold, & Jacoby, 1994). The evidence of significant priming performances in AD patients would suggest the persistence of a memory trace after a long-lasting delay.

METHOD

Participants

We included 20 patients (ages ranged from 60 to 84 years) meeting NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) criteria (McKahn et al., 1984) for probable AD. Characteristics of the participants are shown in Table 1. Patients with a history of severe head injury (loss of consciousness for more than 48 hours), alcoholism, and depressive symptomatology were excluded. All the patients scored 20 or higher in the Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). We also included 20 elderly controls (ages ranged from 60 to 84 years) matched with the AD group for age, sex, and level of education. None of them manifested any sign of

TABLE 1
Characteristics of the elderly controls and the AD patients

	Elderly controls			AD patients			<i>p</i> value ^b
	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	
<i>N</i>	20			20			
Age (years)		77.7	7.1		77.0	7	<i>ns</i>
Gender							
Men	5			5			
Women	15			15			
Years of education		5.6	3.2		5.2	3	<i>ns</i>
MMSE ^a score		28.1	1		23.1	2.9	<.0001

Note. AD = Alzheimer's disease.

^aMMSE = Mini-Mental State Examination (score/30).

^b*t* test.

dementia according to the *DSM-IV* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—Fourth Edition*; American Psychiatric Association, 1994) criteria. Exclusion criteria included cerebrovascular disease, Parkinson's disease, severe trauma, depressive symptomatology, or chronic alcoholism.

Memory testing

Explicit memory measures

We administered the French version of the FCSR test (Van der Linden et al., 2004) consisting of learning 16 words. Each word belonged to a distinctive semantic category (list of categories and words in the Appendix). Four cards, each displaying four words, were successively presented to participants in a standardized procedure. During the encoding phase, participants were verbally given a category cue and had to name the word corresponding to the category. After each card presentation of four words, the participant was submitted to an immediate recall. Then, the participants were required to perform three successive recall trials separated by a 20-second interfering task of backwards counting. Each recall trial started with a free recall that led participants to retrieve as many words as possible in 2 minutes. For those missing, the examiner provided category cues in order to provide a recollection strategy. Then, the participants performed a recognition task including the 16 target words presented with 16 neutral and 16 semantic distractors. After a 20-minute delay during which participants underwent tests of praxis, they were finally asked to perform a delayed free and cued recall. During an additional

30-minute delay, participants performed tasks involving visual selective attention abilities (a cancellation task and Trail Making Test Parts A and B).

Implicit memory measures

Following this delay, participants were told that they would perform a final task unrelated to the prior tasks. They were instructed to read aloud a series of words briefly appearing on the computer screen. This word identification task included the 16 words studied during the FCSR test intermixed in a standardized procedure with 16 unstudied words matched according to lexical frequency and word length. The words were presented in lower-case letters with the same size and font as those used for the FCSR test. Participants performed five training trials to ensure that instructions were understood. A trial started with the occurrence of a white background for 3 seconds, which preceded a fixation cross (500 ms) centered on the computer screen. The participants were told to focus on the fixation cross to get ready for the short occurrence of the word. A stimulus (studied or unstudied) appeared with an initial presentation time of 16 ms. Stimulus was followed by a backward mask appearing for 250 ms in order to subvert persistence of vision. Then, a white background was displayed, and participants had to read aloud the word. Participants were instructed to respond even if they were not sure of producing the correct answer. If participants were unable to correctly identify the target word, the stimulus was then presented within additional fixed increments of 16 ms, until the presentation time allowed a correct identification. This procedure was repeated for the 32 words. A priming effect is reflected by a lesser number of trials required to identify the studied words than that required to identify the words not studied.

Statistical analysis

Student *t* tests were performed to compare group performances in the FCSR test. Moreover, for each measure of the FCSR test, Hedges's effect size indices were calculated to estimate the magnitude of the difference between the groups. Word identification priming performances were analyzed in a 2×2 repeated measures analysis of variance (ANOVA) with group (AD or control) as the between-subjects factor and word status (studied or unstudied words) as the within-subjects factor. Student *t* tests were used to compare the number of presentations required to identify: (a) studied versus unstudied words, and (b) retrieved versus not

retrieved words for each AD patient in the delayed recall. The Bonferroni correction was applied to avoid the problem of multiple comparison tests establishing a .003 p -value threshold for statistical significance.

RESULTS

Analyses of recall performances in the FCSR test

The mean performances of the AD patients and the elderly controls on the different FCSR subtests covering explicit recall are reported in Table 2. As may be seen, the comparison group presented thoroughly better performances than the AD patients in all the subtests including the immediate recall, the three free and cued recall trials, the recognition task, and the delayed free and cued recall.

Analyses of performances in the implicit memory task

The priming performances in the implicit memory task have been assessed by comparing the number of presentations required to identify the words learned during the FCSR test (called studied words) versus the number of presentations required to identify the new words (called unstudied words). The mean number of presentations required for the studied and the unstudied words in each of the two groups are reported in Table 3. As may be seen, both the AD and the comparison

groups required a significantly lower number of presentations to identify the studied words than to identify the unstudied words.

The 2×2 repeated measures ANOVA confirmed a significant effect of word status, $F(1, 76)=25.8, p<.0001$, showing that the participants (whatever the group) required more presentations to identify the unstudied words (4.7) than to identify the studied words (3.3). The ANOVA also showed a significant effect of group, $F(1, 76)=17.6, p<.0001$: The AD group required more word presentations (4.9) to identify the words (whatever the word status) than did the comparison group (3.2). Interestingly, the Group×Word Status interaction was not significant, $F(1, 76) = 0.3, p = .6$. Although a lack of statistical power cannot be excluded, it is important to note that there is no statistical tendency suggesting that the magnitude of priming effect was equivalent in both groups.

Finally, it can be argued that whether a word has been successfully retrieved during the last recall of the FCSR test (i.e., the delayed free and cued recall trial) could potentially influence the magnitude of priming exhibited by AD patients in the implicit memory task. Thus, among the studied words of the FCSR test, we compared the magnitude of priming effect obtained for the words successfully retrieved during the delayed recall of the FCSR test with the priming effect obtained for the words that were not retrieved. The results showed that the mean number of presentations required to identify the previously retrieved words (3.9, $SD=2.5$) and the mean number of presentations

TABLE 2
Mean explicit recall performances in the Free and Cued Selective Reminding test for the elderly controls and the AD patients

	<i>Elderly controls</i>		<i>AD patients</i>		<i>p value</i> ^c	<i>Hedges's g</i> ^d	<i>95% CI</i>
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>			
Immediate recall	15.8	0.4	10.4	3.4	<.0001	2.2	1.4; 3
First free recall	8.1	1.9	1.8	1.5	<.0001	3.6	2.6; 4.6
First cued recall ^a	85.2	14.8	27.6	16.1	<.0001	3.7	2.6; 4.7
Second free recall	10.1	1.9	1.6	2.5	<.0001	3.8	2.7; 4.8
Second cued recall ^a	89.6	13.9	28.4	15.4	<.0001	4.1	3; 5.2
Third free recall	12.1	2.1	1.2	2	<.0001	5.2	3.9; 6.5
Third cued recall ^a	96.1	9.6	34.3	16.6	<.0001	4.5	3.3; 5.6
Correct recognitions	15.9	0.4	13.4	2.4	<.0001	1.4	0.7; 2.1
False recognitions ^b	0	0	6.3	6.9	.0001	-1.3	-1.9; -0.6
Delayed free recall	12.7	1.9	1.2	2.9	<.0001	4.6	3.4; 5.8
Delayed cued recall ^a	97.1	9.1	28.5	21.5	<.0001	4.1	3; 5.2

Note. AD=Alzheimer's disease. CI=confidence interval.

^aPercentage of recalled words among those missed during the preceding free recall trial.

^bSemantic and neutral distractors falsely accepted during the recognition task.

^c t test.

^dHedges's g effect size indices.

TABLE 3

Mean number of presentations required to identify the studied and the unstudied words during the implicit memory task for the AD and the comparison groups

	Studied words		Unstudied words		<i>p</i> value ^a
	Mean	SD	Mean	SD	
AD patients	4.1	1.5	5.7	1.7	<.0001
Elderly controls	2.6	1.1	3.8	1.5	<.0001

Note. AD=Alzheimer's disease.

^a*t* test.

required for the words that were not previously retrieved (4.2, *SD*=2.2) were not significantly different.

DISCUSSION

The purpose of this study was to have a better knowledge of the nature of long-term memory deficit in AD considering explicit and implicit components of retrieval. Considering the large effect size estimates obtained for each measure of the FCSR test, it can be concluded that AD patients evidenced a massive impairment of explicit controlled means of recollection. Despite this impairment, AD patients evidenced spared long-term priming abilities in a word identification test with the same magnitude as that for the comparison group. Because increasing study test delay is assumed to reduce the likelihood of explicit contamination (e.g., Toth et al., 1994), we used a 30-minute delay separating the explicit and implicit memory tasks. Despite this delay, the possibility that elderly controls used explicit memory strategies during the word identification task cannot be definitely excluded. In that perspective, the use of explicit memory strategies by controls would have overestimated controls' performances. Thus, the finding of similar performances between AD and controls is clearly in favor of a persisting long-term priming effect in the AD patients. This priming effect was evidenced not only for the words that could be retrieved during the explicit delayed recall trial but also for those that could not be retrieved. Thus, the present results provide evidence that although information could not be explicitly evoked, it was still available in memory after a 30-minute delay.

It has been shown that short-term perceptual priming is maintained in AD (Fleischman et al., 1995, 2005; Keane et al., 1991, 1994; Koivisto

et al., 1996; Russo & Spinnler, 1994). Such preservation in AD has been associated with parietal, cingular, and occipital areas activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies (Golby et al., 2005). Several studies showed that the preservation of priming in AD dissipated over time (Fennema-Notestine et al., 1994; Heindel et al., 1997, 1998; Meiran & Jelicic, 1995; Mitchell & Schmitt, 2006; Schnyer et al., 1999). In contrast to these studies, but in accordance with recent results obtained on a picture-fragment completion task (Mochizuki-Kawai et al., 2006), the present study provides evidence of a priming effect persisting following a long-lasting delay. Several explanations might be provided to account for the preservation of this long-term priming phenomenon. First, consistent with Ostergaard (1994), who showed that AD patients exhibited a priming effect after a 10-minute delay only in the situation involving four exposures with the material, the experimental procedure used in the present study involved the repetition of three free and cued recall trials and a recognition trial. Although we did not directly manipulate the number of exposures as a study variable, we can hypothesize that our procedure involving the repetition of recall trials may have contributed to the preservation of a long-term priming effect. Secondly, since our procedure involved a semantic categorical encoding, both perceptual and conceptual features of processing may have influenced performances. Although the influence of semantic elaboration on perceptual priming is widely discussed (e.g., Challis, Velichkovsky, & Craik, 1996), some data suggest that long-term perceptual priming in healthy adults is dependent on the level of awareness and attention allocated to the target items during the study phase (Hawley & Johnston, 1991). Thus, a possible phenomenon accounting for the long-term priming preservation evidenced in this study could be related to depth of processing during the encoding phase.

Poor encoding mechanisms have been shown to importantly contribute to memory deficits in AD (e.g., Bäckman & Small, 1998; Greene et al., 1996). In the FCSR test, poor improvement in recall performances after cue provision (Buschke et al., 1997; Petersen et al., 1994; Pillon et al., 1993; Tounsi et al., 1999; Traykov et al., 2005) led some authors to impute memory difficulties encountered by AD patients to deficient encoding processes. This interpretation is supported by the findings showing the early atrophy of hippocampal formation in AD (e.g., Fox et al., 1996) and more recently fMRI studies showing reduced hippocampal activation during the encoding phase of

memory tasks (Dickerson et al., 2005; Rombouts et al., 2000; Sperling et al., 2003). However, evaluating memory solely by means of explicit tasks may arbitrarily contribute to the selection of one form of expression of mental contents. Our study has the particularity to manipulate different means of accessing a mnemonic trace. When AD patients are submitted to a task involving explicit retrieval, impairment in deliberate strategic processes dramatically compromises free recall abilities. Loss of explicit memory influences still compromises AD patients' performances when categorical cues are provided during cued recall, and when the target words are presented among a larger list comprising distractors during the recognition task. In the perceptual priming task minimizing attentional demands during retrieval, AD patients are able to implicitly access this mnemonic trace after relatively long intervals.

One important debate about implicit and explicit memory is whether they rely on different memory systems or whether they reflect different retrieval processes within a single memory system. Results from focal lesion studies showing that some brain lesions only impair implicit performance, while other brain damage only impairs explicit memory (e.g., Fleischman et al., 1995), provided important support to the hypothesis of independent neuroanatomical systems. However, an alternative view proposes that the two memory systems may have both independent and shared components (Badgaiyan & Posner, 1997; Buckner et al., 1995). In particular, Turk-Browne, Yi, and Chun (2006) recently showed that implicit and explicit memory are influenced by the same encoding factors and can rely on similar perceptual processes and representations. At the same time, implicit and explicit memory would be dissociable regarding how their representations are accessed. Implicit retrieval is typically stimulus driven, resulting from the reactivation of existing perceptual representations induced by the context, while explicit retrieval relies on conscious elaboration and recollection of representations. From a neuroanatomical point of view, studies with positron emission tomography showed that explicit and implicit retrieval processes involve a common network of posterior areas, but that explicit retrieval required the recruitment of an additional network of frontal and hippocampal areas (Badgaiyan & Posner, 1997; Buckner et al., 1995). In AD, the neuropathological process typically begins with the emergence of lesions in the medial temporal cortex, whereas occipital damage is known to appear later in the course of the disease (Braak & Braak, 1991). Therefore, our results evidencing spared long-term priming in AD patients would be in accordance with such a view.

In conclusion, the preservation of a delayed priming effect provides evidence that deficient explicit processes of retrieval contribute to long-term memory deficits in AD. Our results suggest that even if AD patients encounter difficulties in spontaneously initiating and establishing efficient encoding strategies, our procedure involving semantic processing during the encoding phase and repeated recall trials helped them encode the items that could be ultimately retrieved by implicit means of recovering.

From a more practical perspective, these results suggest that implicit recall processes may constitute a way of accessing information in long-term memory for AD patients. Whereas the great majority of the papers published in the last decades has been devoted to describing the multiple cognitive processes affected by the neurodegenerative process of AD, it is now crucial to have a better knowledge of the cognitive processes less vulnerable to the disease and constituting a potential basis for rehabilitation programs. Giving prominence to residual abilities, particularly implicit memory processes, represents a relevant clinical tool to lessen memory decline in AD (Clare & Woods, 2004). Considering the diversity of implicit memory processes, it is now fundamental to determine the various residual processes in AD that could potentially moderate the impact of episodic memory decline on patients' participation in daily living activities.

Original manuscript received 12 July 2007

Revised manuscript accepted 19 November 2007

First published online 13 February 2008

REFERENCES

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: Author.
- Bäckman, L., & Small, B. J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: Tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychology and Aging, 13*, 267–276.
- Bäckman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain, 124*, 96–102.
- Badgaiyan, R. D., & Posner, M. I. (1997). Time course of cortical activations in implicit and explicit recall. *The Journal of Neuroscience, 17*, 4904–4913.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica, 82*, 239–259.
- Buckner, R. L., Petersen, S. E., Ojemann, J. G., Miezin, F.M., Squire, L. R., & Raichle, M. E. (1995). Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *The Journal of Neuroscience, 15*, 12–29.

- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: Encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, *48*, 989–997.
- Carlesimo, G. A., Mauri, M., Marfia, G. A., Fadda, L., Turriziani, P., & Caltagirone, C. (1999). Lexical and conceptual components of stem completion priming in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *37*, 1049–1059.
- Challis, B. H., Velichkovsky, B. M., & Craik, F. I. M. (1996). Levels of processing effects on a variety of memory tasks: New findings and theoretical implications. *Consciousness and Cognition*, *5*, 142–164.
- Clare, L., & Woods, R. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, *14*, 385–401.
- Craik, F. I. M., & Lockart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*, 671–684.
- Dickerson, B. C., Salat, D. H., Greve, D. N., Chua, E. F., Rand-Giovannetti, E., Rentz, D. M., et al. (2005). Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, *65*, 404–411.
- Fennema-Notestine, C., Butters, N., Heindel, W. C., & Salmon, D. P. (1994). Semantic homophone priming in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Neuropsychology*, *8*, 579–587.
- Fleischman, D. A., & Gabrieli, J. D. E. (1998). Repetition priming in normal aging and Alzheimer's disease: A review of findings and theories. *Psychology and Aging*, *13*, 88–119.
- Fleischman, D. A., Gabrieli, J. D. E., Reminger, S., Rinaldi, J., Morrell, F., & Wilson, R. (1995). Conceptual priming in perceptual identification for patients with Alzheimer's disease and a patient with right occipital lobectomy. *Neuropsychology*, *9*, 187–197.
- Fleischman, D. A., Wilson, R. S., Gabrieli, J. D. E., Schneider, J. A., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2005). Implicit memory in Alzheimer's disease neuropathology. *Brain*, *128*, 2006–2015.
- 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*, 189–198.
- Fox, N. C., Warrington, E. K., Freeborough, P. A., Hartikainen, P., Kennedy, A. M., Stevens, J. M., et al. (1996). Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain*, *119*, 2001–2007.
- Golby, A., Silverberg, G., Race, E., Gabrieli, S., O'Shea, J., Knierim, K., et al. (2005). Memory encoding in Alzheimer's disease: An fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain*, *128*, 773–787.
- Graf, P., & Schacter, D. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *11*, 501–518.
- Greene, J. D. W., Baddeley, A. D., & Hodges, J. R. (1996). Analysis of the episodic memory deficit in early Alzheimer's disease: Evidence from the doors and people test. *Neuropsychologia*, *34*, 537–551.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, *3*, 13–36.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, *38*, 900–903.
- Grober, E., & Kawas, C. (1997). Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, *12*, 183–188.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, *54*, 827–832.
- Hawley, K. J., & Johnston, W. A. (1991). Long-term perceptual memory for briefly exposed words as a function of awareness and attention. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *17*, 807–815.
- Heindel, W. C., Cahn, D. A., & Salmon, D. P. (1997). Non-associative lexical priming is impaired in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *35*, 1365–1372.
- Heindel, W. C., Salmon, D. P., Fennema-Notestine, C., & Chan, A. S. (1998). Repetition priming with non-verbal stimuli in patients with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, *12*, 43–51.
- Jones, S., Livner, A., & Bäckman, L. (2006). Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *20*, 144–152.
- Keane, M. M., Gabrieli, J. D. E., Fennema, A. C., Growdon, J. H., & Corkin, S. (1991). Evidence for a dissociation between perceptual and conceptual priming in Alzheimer's disease. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 326–342.
- Keane, M. M., Gabrieli, J. D., Growdon, J. H., & Corkin, S. (1994). Priming in perceptual identification of pseudowords is normal in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *32*, 343–356.
- Koivisto, M., Portin, R., & Rinne, J. O. (1996). Perceptual priming in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuropsychologia*, *34*, 449–457.
- McKahn, G., 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*, 939–944.
- Meiran, N., & Jelicic, M. (1995). Implicit memory in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology*, *9*, 291–303.
- Mitchell, D. B., & Schmitt, F. A. (2006). Short- and long-term implicit memory in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology, Development and Cognition: Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition*, *13*, 611–635.
- Mochizuki-Kawai, H., Mochizuki, S., Midorikawa, A., Yamanaka, K., Tagaya, H., & Kawamura, M. (2006). Disappearance of memory fragments in patients with Alzheimer's disease: Evidence from a longitudinal study of visual priming. *Neuropsychologia*, *44*, 1114–1119.
- Ostergaard, A. L. (1994). Dissociations between word priming effects in normal subjects and patients with memory disorders: Multiple memory systems or retrieval? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *47*, 331–364.
- Pasquier, F., Grymonprez, L., Lebert, F., & Van der Linden, M. (2001). Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*, *7*, 161–171.

- Petersen, R. C., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Kokmen, E., & Tangalos, E. G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, *44*, 867–872.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, *50*, 374–379.
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Veltman, D. J., Machielsen, W. C., Witter, M. P., Bierlaagh, M. A., et al. (2000). Functional MR imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *American Journal of Neuroradiology*, *21*, 1869–1875.
- Russo, R., & Spinnler, H. (1994). Implicit verbal memory in Alzheimer's disease. *Cortex*, *30*, 359–375.
- Schnyer, D. M., Allen, J. J. B., Kaszniak, A., & Forster, K. I. (1999). An even-related potential examination of masked and unmasked repetition priming in Alzheimer's disease: Implications for theories of implicit memory. *Neuropsychology*, *13*, 323–337.
- Sperling, R. A., Bates, J. F., Chua, E. F., Cocchiarella, A. J., Rentz, D. M., Rosen, B. R., et al. (2003). fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *74*, 44–50.
- Toth, J. P., Reingold, E. M., & Jacoby, L. L. (1994). Toward a redefinition of implicit memory: Process dissociations following elaborative processing and self-generation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *20*, 290–303.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A. M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., et al. (1999). Sensitivity to semantic cuing: An index of episodic memory dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*, *13*, 38–46.
- Traykov, L., Baudic, S., Raoux, N., Latour, F., Rieu, D., Smaghe, A., et al. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, *229–230*, 75–79.
- Tulving, E., & Pearlstone, Z. (1966). Availability versus accessibility of information in memory for words. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *5*, 381–391.
- Turk-Browne, N. B., Yi, D. J., & Chun, M. M. (2006). Linking implicit and explicit memory: Common encoding factors and shared representations. *Neuron*, *49*, 917–927.
- Van der Linden, M., Adam, S., Agniel, A., Baisset-Mouly, C., Bardet, F., Coyette, F., et al. (2004). *L'évaluation des troubles de la mémoire* [Assessment of memory deficits]. Marseille, France: Solal Editions.
- Verfaellie, M., Keane, M. M., & Johnson, G. (2000). Preserved priming in auditory perceptual identification in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *38*, 1581–1592.

APPENDIX

Categories and words of the French version (Van der Linden et al., 2004) of free and cued selective reminding test.

fish: herring “*hareng*”
 clothes: waistcoat “*gilet*”
 game: dominoes “*domino*”
 flower: daffodil “*jonquille*”
 profession: dentist “*dentiste*”
 fruit: redcurrant “*groseille*”
 metal: copper “*cuivre*”
 musical instrument: harp “*harpe*”
 bird: tit “*mésange*”
 tree: linden “*tilleul*”
 sport: judo “*judo*”
 vegetable: celery “*céleri*”
 dance: waltz “*valse*”
 disease: measles “*rougeole*”
 furniture: footstool “*tabouret*”
 science: geography “*géographie*”

2. Influence des niveaux de traitement sur les performances de mémoire implicite dans la maladie d'Alzheimer

Outre la nécessité d'analyser l'intégrité des capacités résiduelles de mémoire implicite dans la MA, il est par ailleurs nécessaire d'identifier les conditions susceptibles d'influencer les performances de mémoire implicite des patients. Il est bien connu que le traitement des propriétés sémantiques et la génération du matériel au cours de la phase d'encodage améliorent les performances de mémoire dans les tâches de mémoire explicite. En revanche, pour de nombreux auteurs, les tâches de mémoire implicite, et en particulier les tâches de nature perceptive, ne sont généralement pas améliorées par les conditions d'encodage qui requièrent des processus d'élaboration sémantique ou de génération de l'information. Pourtant, plusieurs revues de la littérature ayant mesuré l'effet des niveaux de traitement sur les performances de mémoire implicite chez le sujet normal ont montré systématiquement que les conditions sémantiques appliquées à l'encodage améliorent également les performances de mémoire dans une grande variété de tâches implicites (Brown & Mitchell, 1994 ; Challis & Brodbeck, 1992).

Parmi les nombreuses tâches implicites utilisées afin d'étudier les effets de niveaux de traitement sur les performances d'amorçage du sujet âgé et des patients MA, la tâche de complètement de trigrammes est incontestablement la plus utilisée. Dans cette épreuve, les trois premières lettres d'un mot (ou trigramme) sont présentées aux participants qui ont pour tâche d'évoquer « *le premier mot qui leur vient à l'esprit* ». L'effet d'amorçage est reflété par le fait que la probabilité de compléter le trigramme avec des mots préalablement étudiés est supérieure à la probabilité de compléter le trigramme avec des mots nouveaux qui n'ont pas été rencontrés au cours du paradigme. Plusieurs études suggèrent que les performances de complètement de trigrammes des patients MA sont non seulement déficitaires mais également insensibles aux manipulations des niveaux de traitement à l'encodage (Fleischman et al., 1999 ; Gabrieli et al., 1994). Les défaillances de complètement de trigrammes dans la MA ont fréquemment été attribuées à l'incapacité des patients à investir les processus de nature sémantique que requiert cette tâche de mémoire (par exemple : Gabrieli et al., 1994 ; Keane et al., 1991). D'après Fleischman et al. (1999), étant donné que l'amorçage est déficitaire quelle que soit la condition d'encodage employée, l'intégrité des performances de complètement de trigrammes des patients MA ne peut être attribuée à la variabilité des conditions d'encodage employées. Pour d'autres auteurs, en revanche, les patients MA sont en mesure de manifester des performances normales de complètement de trigrammes lorsque la condition d'encodage

implique l'élaboration sémantique (Beauregard et al., 2001 ; Deweer et al., 1994 ; Russo & Spinnler, 1994) ou la génération de l'information (Dick, Kean & Sands, 1989 ; Fleischman et al., 1997, 1999 ; Grosse, Wilson & Fox, 1990 ; Scott, Wright, Rai, Exton-Smith & Gardiner, 1991). En particulier, d'après Grosse et al. (1990), les conditions d'encodage conceptuel de niveau élaboré constituent une condition nécessaire pour que les patients MA parviennent à des performances normales de complètement de trigrammes.

Ainsi, l'hypothèse selon laquelle la prise en considération de la variabilité des conditions d'encodage permettrait de clarifier l'hétérogénéité des performances de complètement de trigrammes des patients MA peut être formulée. C'est pourquoi, nous avons conduit une méta-analyse, c'est-à-dire une synthèse et une analyse quantitative de l'ensemble des données de la littérature, afin d'évaluer l'influence des processus mobilisés au cours de la phase d'encodage sur les performances de complètement de trigrammes des patients. L'objectif de cette étude était de déterminer si certaines conditions d'encodage permettaient aux patients MA d'améliorer leurs performances à un niveau équivalent à celui observé chez les sujets âgés normaux. Parmi les quarante études préalablement sélectionnées correspondant à nos critères d'inclusion, dix-huit ont été intégrées dans notre étude. Dans les études sélectionnées, les conditions d'encodage pouvaient induire le sujet à :

- lire les mots à voix haute
- évaluer (sur une échelle de 1 à 5) le caractère plaisant ou déplaisant des mots
- compter le nombre de voyelles contenues dans le mot
- répondre par « *oui* » ou par « *non* » à des questions sur les connaissances relatives aux concepts, exemple : « *est-ce que ce mot désigne un objet que l'on peut toucher ?* »
- produire la définition correcte des mots
- produire les mots à partir d'une définition ou d'une phrase incomplète

Au total, 678 patients MA [âge = 72.1 (8.8) ; MMSE = 19.4 (4.4) ; niveau d'éducation = 10.7 (4.1)] ont été comparés à 640 sujets âgés contrôles [âge = 70.9 (8.5) ; MMSE = 28.2 (1.9) ; niveau d'éducation = 10.8 (4.6)]. Lorsque les données sont analysées de façon globale, c'est-à-dire indépendamment des conditions d'encodage, les résultats suggèrent que les patients manifestent un effet significatif de complètement de trigrammes. Cet effet se caractérise par la tendance des patients MA à compléter préférentiellement les trigrammes avec les mots initialement présentés au cours de la phase d'étude qu'avec des mots nouveaux n'ayant pas été présentés. Enfin, lorsque les données sont analysées en tenant compte des différentes conditions d'encodage, les résultats suggèrent que les performances de complètement de trigrammes des patients MA sont inférieures dans les conditions qui nécessitent de lire ou d'évaluer le caractère plaisant/déplaisant du matériel. En revanche,

l'effet d'amorçage estimé chez les sujets MA est de même ampleur que celui estimé chez les sujets âgés contrôles lorsque la condition d'encodage nécessite de générer le matériel et de répondre à des questions relatives aux propriétés sémantiques des concepts.

Les résultats de notre étude suggèrent donc que les opérations cognitives mobilisées au cours de la phase d'encodage influencent les performances de complètement de trigrammes dans la MA. En particulier, les performances de complètement de trigrammes des patients seraient équivalentes à celles des sujets âgés dans les conditions d'encodage qui requièrent la génération sémantique du matériel, c'est-à-dire les conditions nécessitant de donner la définition du mot ou produire le mot à partir d'un indice. Etant donné que le complètement de trigrammes est basé sur des processus de génération en réponse à un indice fragmenté, une condition préalable nécessitant la génération du matériel au cours de la phase d'encodage pourrait constituer une aide suffisante pour les patients MA afin d'accéder à l'information cible via des processus de récupération implicite. Ainsi, appliquer de façon spécifique les mêmes opérations cognitives à l'encodage et à la récupération serait une condition favorable aux performances de complètement de trigrammes des patients MA.

Encoding processes influence word-stem completion priming in Alzheimer's disease: A meta-analysis

Xavier Millet,¹ Mélanie Le Goff,¹ Jean Bouisson,² Jean-François Dartigues,^{1,3} and Hélène Amieva¹

¹Inserm U897, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

²Psychology Laboratory EA 4139, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

³Memory Clinic of the University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France

Despite the numerous studies focused on priming performances in Alzheimer's disease (AD), the question of whether word-stem completion priming persists in AD is still prone to controversy. Methodological variations, such as encoding instructions, have been proposed to explain the discrepancy of word-stem completion priming results in AD. We conducted a meta-analysis on 678 AD patients and 640 controls to assess whether word-stem completion priming in AD differs according to instructions provided at encoding. When the data across the different encoding instructions were combined, the results showed that AD patients manifest significant completion priming, even though the magnitude of priming is reduced. Taking into account the different encoding conditions, the results suggested that whereas completion priming is impaired in AD when encoding conditions consist in reading or rating words, priming is equivalent to that of controls when encoding conditions require semantic judgments or generating words. In this latter condition in particular, self-generating a word at encoding may provide an aid to partially overcome conceptual deficits of the patients and increase the degree of adequacy between cognitive operations employed at encoding phase and those triggering implicit retrieval.

Keywords: Implicit processes; Priming; Memory; Review; Dementia.

INTRODUCTION

Implicit memory processes continue relatively late in Alzheimer's disease (AD), representing an attractive perspective for rehabilitation strategies. Among the variety of implicit memory processes, priming phenomena reflect the impact of prior experience in the form of processing facilitation without conscious remembering of this experience. In AD patients, stimulus presentation facilitates its subsequent reprocessing in various tasks such as word identification (Abbenhuis, Raaijmakers, Raaijmakers, & van Woerden, 1990; Fleischman et al., 2001; Russo & Spinnler, 1994) and picture naming (Gabrieli et al., 1999; Mitchell & Schmitt, 2006; Park et al., 1998). Two processing distinctions have been proposed to predict priming performances: a view making a distinction between perceptual versus conceptual priming tasks and a second one distinguishing identification versus production tasks. According to the first distinction

(Roediger, Weldon, & Challis, 1989), perceptual priming involves the processing of stimuli physical attributes whereas conceptual priming involves the processing of semantic properties of the material. In AD, normal perceptual priming has been consistently reported (Fleischman et al., 1995; Keane et al., 1991; Koivisto, Portin, & Rinne, 1996; Millet et al., 2008; Mitchell & Schmitt, 2006; Russo & Spinnler, 1994), while conceptual priming has been shown to be impaired (Brandt, Spencer, McSorley, & Folstein, 1988; Lazzara, Yonelinas, & Ober, 2001; Monti et al., 1996; Salmon, Shimamura, Butters, & Smith, 1988; Vaidya, Gabrieli, Monti, Tinklenberg, & Yesavage, 1999). According to the second distinction—that is, the identification–production distinction—identification priming tasks require participants to verify the meaning or some particular features of the target stimulus whereas production priming tasks require participants to generate a response following a cue presentation. A few studies have directly investigated the

Address correspondence to Xavier Millet, Inserm U897, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France (E-mail: Xavier.Millet@isped.u-bordeaux2.fr).

© 2009 Psychology Press, an imprint of the Taylor & Francis Group, an Informa business

<http://www.psypress.com/jcen>

DOI: 10.1080/13803390903224936

relevance of such distinction in AD and have reported that AD patients exhibited normal priming in identification tasks and diminished priming performances in production tasks (Fleischman et al., 2001; Gabrieli et al., 1999).

Among the variety of tasks used to investigate implicit memory in normal aging and AD, word-stem completion priming (Warrington & Weiskrantz, 1974) is incontestably the most frequently used. In this task, participants are given a three-letter beginning word-stem and are asked to evoke the *first word that comes to mind*. A priming effect is reflected by a higher probability to complete the word stems with the previously studied words than with new (unstudied) words. According to the perceptual-conceptual distinction, word-stem completion that is perceptually driven should be considered as a perceptual priming task (Roediger et al., 1989) and thus should not be affected in AD. On the contrary, the identification-production distinction would predict impaired word-stem completion priming in AD since the task requires production processes involving the competition between multiple alternative responses (Fleischman et al., 2001; Gabrieli et al., 1999). Regarding the available results, the number of studies reporting reduced word-stem completion priming and the number of studies reporting no impairment appear approximately equivalent. In attempts to clarify such discrepancy, two meta-analyses assessed the integrity of word-stem completion priming in AD (Meiran & Jelicic, 1995; Russo & Spinnler, 1994). Both concluded that word-stem priming is affected in AD. However, following these meta-analyses, numerous studies provided inconsistent results (Arroyo-Anllo, Ingrand, Neau, Aireault, & Gil, 2004; Beauregard, Chertkow, Gold, & Bergman, 2001; Cacho Gutierrez, Garcia Garcia, & Fernandez Calvo, 2000; Camus et al., 2003; Carlesimo et al., 1999; Deweer et al., 1994; Downes et al., 1996; Fleischman et al., 1997; Koivisto, Portin, Seinela, & Rinne, 1998; Kuzis et al., 1999; Park et al., 1998; Pasquier, Grymonprez, Lebert, & Van der Linden, 2001).

Methodological variations have been proposed to explain the discrepancy of word-stem completion priming results in AD (Fleischman & Gabrieli, 1998). In particular, variability in encoding conditions could be a good candidate. Indeed, while word-stem completion studies in AD generally share equivalent implicit test-phase procedures, the instructions delivered at encoding were considerably different. The participants could be requested to respond whether the word contains a particular letter (Gabrieli et al., 1994, 1999), to pronounce the letter corresponding to a numerical position (Scott, Wright, Rai, Extern-Smith, & Gardiner, 1991), or to count the number of vowels (Carlesimo et al., 1999) or syllables (Kuzis et al., 1999) within the target word. Encoding phase instructions could also lead participants to read words aloud (Dick, Kean, & Sands, 1989; Downes et al., 1996; Fleischman et al., 1997; Gabrieli et al., 1999; Huberman, Moscovitch, & Freedman, 1994; Keane et al., 1991; Koivisto et al., 1998; LaVoie & Faulkner, 2008) or silently (Beauregard et al., 2001) or to rate on a scale whether they liked or disliked a word or whether the words are pleasant or unpleasant (Bäckman,

Almkvist, Nyberg, & Andersson, 2000; Bondi & Kaszniak, 1991; Carlesimo et al., 1998, 1999; Fleischman et al., 1999; Pasquier et al., 2001; Randolph, 1991; Shimamura, Salmon, Squire, & Butters, 1987). Other conditions putting emphasis on the meaning of the word required participants to generate words from a given definition (Fleischman et al., 1999; Fleischman et al., 1997) or from a related word (Scott et al., 1991), or to complete a sentence with single word endings (Grosse, Wilson, & Fox, 1990). Moreover, participants could also be requested to provide correct definition of words (Burke, Knight, & Partridge, 1994; Carlesimo et al., 1999; McGeorge, Taylor, Della Sala, & Shanks, 2002; Partridge, Knight, & Feehan, 1990; Russo & Spinnler, 1994) or answer "yes or no" to questions relying on semantic knowledge on a particular word (Beauregard et al., 2001; Gabrieli et al., 1994, 1999).

As may be seen, the instructions given to participants at the encoding phase are particularly heterogeneous. It can be hypothesized that the nature of processes that operate during encoding influences the magnitude of later implicit retrieval in AD patients. The effect of encoding manipulation on implicit memory tasks has been widely debated with numerous studies concluding that little or no effect of level of processing could be reported in completion priming tasks (e.g., Challis, Velichkovsky, & Craik, 1996; Graf, Mandler, & Haden, 1982; Roediger, Weldon, Stadler, & Riegler, 1992). Some studies in AD reported similar results (Beauregard et al., 2001; Burke et al., 1994; Fleischman et al., 1999; Fleischman et al., 1997; Russo & Spinnler, 1994; Scott et al., 1991). On the other hand, a significant effect of conceptual self-generation processes has been repeatedly reported on word-fragment (Gardiner, 1988; Schwartz, 1989) and word-stem (Bassili, Smith, & MacLeod, 1989; Carlesimo, 1994; Carlesimo et al., 1999) completion tasks. Thus, word-stem completion priming could also be regarded as a conceptual priming task. Moreover, when meta-analyses on implicit memory tasks including word-stem completion priming consider encoding manipulation, a constant advantage of deep over shallow processing is reported (Brown & Mitchell, 1994; Challis & Brodbeck, 1992). In AD, some studies evidencing normal word-stem completion priming performances following semantic generation supported the conclusion that an elaborate conceptual encoding condition may be necessary for AD patients to facilitate word-stem completion priming (Grosse et al., 1990; Partridge et al., 1990). Moreover, Maki and Knopman (1996) evidenced that AD patients exhibited intact generation priming only in the situation involving elaborative conceptual generation of items whatever the perceptual or conceptual nature of the retrieval procedure. The authors concluded for the necessity of reinstating at retrieval the specific operation initially required at encoding phase to improve priming performances in AD, consistently with the latest model by Roediger, Gallo, and Geraci (2002) providing a more procedural approach of memory. Thus, it can be hypothesized that considering the nature of encoding condition could contribute to clarify word-stem completion priming performances in AD.

The present work was conducted to determine whether discrepant word-stem completion results observed in AD could be due to the heterogeneity of the encoding conditions used. The meta-analyses available in AD (Meiran & Jelicic, 1995; Russo & Spinnler, 1994) did not consider this variable. Therefore, we made an update of the published studies reporting AD patients' performances on word-stem completion tasks and conducted a meta-analysis on the pooled data. The studies included in the meta-analysis involved different encoding conditions. More precisely, we were interested in determining first whether AD patients manifest significant priming effect; second, whether the magnitude of priming is similar in the AD patients and the elderly control groups; and finally, whether encoding conditions influence the magnitude of word-stem completion priming differences between AD patients and elderly controls groups.

METHOD

Literature search, meta-analysis criteria, and studies eligibility

Studies were selected by means of a literature search in PsycLit and MedLine using the keywords "word stem completion," all crossed with "Alzheimer" or "dementia." Titles and abstracts of the preselected articles were first reviewed. A total of 44 studies were selected by means of the computerized search strategy. A total of 32 additional studies were selected by hand-searching references cited in reference lists of these articles. The full text version of the selected articles was examined to assess relevance to the topic of the research. Among these studies, 40 studies fulfilled our inclusion criteria, but data were missing for 26 studies. We contacted authors when data were missing. Authors of 15 studies responded to the information request but among these only 4 provided data that could be used in statistical analyses. Studies for which adequate information was provided or could be obtained from the authors were systematically included in the meta-analysis; these are identified in the References. Computerized and manual searches were completed on 31 May 2009.

Research articles were considered for inclusion if they comprised a sample of elderly controls and a sample of patients diagnosed with probable AD. Furthermore, studies were selected for inclusion if they used item priming tasks with three-letter stems. Studies were excluded from the analysis if the experimental design comprised one of the following study variables: (a) drug administration, (b) associative priming, (c) nonword and two-letter stems completion, or (d) the process dissociation procedure (Jacoby, 1991). The study conducted by Can et al. (2006) was not selected because the article is written in Turkish, and none of the coauthors of our study was able to properly read and extract relevant information.

Data extraction was undertaken by one reviewer (X.M.) and verified by another reviewer (M.L.G.). For each study, sample sizes, means for age, Mini-Mental

State Examination (MMSE) score (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975), and years of education were recorded for the AD patients and elderly control groups. The patients were diagnosed as suffering AD according to National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria (McKahn et al., 1984) except in the studies conducted by Downes et al. (1996) and Partridge et al. (1990) where no clinical classification for AD diagnosis is specified. Means and standard deviations of priming scores and rates of completion of studied and unstudied words were considered. Graphic data presented in Salmon et al.'s (1988) study were transformed into numerical data.

Meta-analysis

Meta-analysis is a quantitative statistical method that has been created to improve literature review. This method is based on the effect size, a standardized statistic that quantifies the magnitude of an effect. Two types of metrics are generally used to estimate the effect size. The *r*-family reflects the degree of correlation between two variables whereas the *d*-family characterizes the mean difference between these two variables. In this study, means and standard differences were used to estimate *d* effect sizes. The effect sizes and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each experiment. To determine whether there was a significant effect size, we computed a CI for the mean effect size. In an attempt to provide a qualitative interpretation of the effect sizes, the magnitude of the effect sizes was evaluated according to Cohen's (1988) standards: Effect size was considered trivial if lower than 0.2, small between 0.2 and 0.5, moderate between 0.5 and 0.8 and strong if higher than 0.8.

A consensual method to assess the extent of heterogeneity between the studies (excess of variability due to chance, sampling errors . . .) is the application of a statistical test known as the Cochrane chi-square (homogeneity statistic *Q*). The *Q* statistic was calculated to quantify the degree to which the effect sizes contributing to the mean effect can be regarded as homogeneous. Significant estimate of *Q* suggests the existence of substantive differences between the studies, whereas nonsignificant estimate of *Q* suggests no substantive differences between the studies. Because of the low sensitivity of the test (e.g., Hardy & Thomson, 1998), significance was defined a priori for a *p*-value greater than .10 suggesting a lack of homogeneity. Based on the extent of heterogeneity calculated, different models were considered to estimate the effect sizes (Berlin, Laird, Sacks, & Chalmers, 1989). When no significant estimate of *Q* was evidenced, a fixed-effects model was employed using the inverse variance method; a random-effects model based on the method of DerSimonian and Laird (1986) was used when significant heterogeneity was encountered. Whereas the fixed-effects model takes into account variation within studies, the random-effects model is recommended when a high source of heterogeneity is encountered because it takes into account random variations both within and between studies.

Differences between fixed- and random-effects models reside in the calculation of CIs, resulting in a wider range of values in the random-effects model. Therefore, the random-effects model is a more conservative statistical model, and for this reason we have to introduce an appropriate degree of statistical caution when the pooled effect sizes estimated are not significant.

Main results of the analyses are illustrated graphically in a forest plot. Forest plots show the estimated priming and 95% CIs globally and for each study. When the CI of the effect size does not cross zero, it can be concluded that it significantly differs from zero, and thus that priming performances are significantly different between groups.

A potential threat to the validity of a meta-analysis is the publication bias arising from the tendency for researchers and editors to favor experimental results that are positive, which are more likely to be accepted for publication than research results that remain inconclusive (Dickersin, 1990). In this case, publication bias may lead to overestimation of the magnitude of the effect size in the population. We determined whether the published literature represents a biased sample of the studies by testing for asymmetry with the Egger weighted regression test (Egger, Smith, Schneider, & Minder, 1997) where the intercept is zero if no bias is present. Egger's regression test detects publication bias by determining whether the intercept deviates significantly in a regression of standardized effect estimates against their precision. We performed a sensitivity analysis to determine the robustness of our results. To determine whether the results of the meta-analysis were disproportionately influenced by a particular study, we recomputed the pooled effect size after deleting each study one at a time.

Three sets of analyses were carried out. First, we calculated the effect size in the AD group between studied and unstudied words rates of completion to determine whether the patients exhibit a significant priming effect (within-group comparison in the AD patients group only). Second, we calculated the effect size between AD patients and elderly controls' priming scores (studied words minus unstudied words rates of completion) to determine whether overall word-stem priming magnitude was equivalent between the AD and the control groups. Finally, we considered several subsets of studies classified according to the encoding conditions involved in the experimental design. Among the included studies, encoding conditions could request participants to read words (reading), to judge whether they liked or disliked a word or whether the words were pleasant or unpleasant (rating), to count the number of vowels within the presented words (vowels counting), to answer "yes" or "no" to questions relying on semantic knowledge (semantic judgment), to provide correct definition of words (providing definition), or to generate the words from a given definition or by completing sentence endings (word generation). For each subset of studies, we calculated the effect size between AD patients and elderly controls' priming scores to determine whether encoding differences could influence the magnitude of word-stem completion priming. All analyses were

performed by Stata Statistical Software, Version 9.2 (Stata Corp., College Station, Texas, USA; SAS Institute Inc., 2004).

RESULTS

Participant characteristics

Of the 40 studies fulfilling the inclusion criteria, data from 18 studies published (between 1988 and 2008) were available for statistical analysis. The pooled data yielded a total of 678 AD patients and 640 elderly controls. The mean age of the AD patients was 72.1 years ($SD = 8.8$), and the mean age of the elderly controls was 70.9 years ($SD = 8.5$). Regarding the MMSE, the mean score for the AD patients was 19.4 ($SD = 4.4$) whereas elderly controls had a mean score of 28.2 ($SD = 1.9$). Finally, the mean years of education for the AD patients was 10.7 ($SD = 4.1$), and the mean years of education for the elderly controls was 10.8 ($SD = 4.6$). Participants' characteristics are reported in Table 1.

Significant heterogeneity between the studies was encountered for each set of analyses carried out. Therefore, the pooled effect size was estimated with a random-effects model using the method proposed by DerSimonian and Laird (1986), providing a more conservative estimate of the effect sizes.

Comparison between completion rates of studied and unstudied words in AD patients

The first analysis consisted in estimating the magnitude of the difference between word-stem completion rates for studied words and unstudied words in the AD patients group. Significant heterogeneity between the studies was encountered ($Q = 28.62, p = .096$). The effect sizes and 95% CIs are illustrated in Figure 1. The overall effect size between completion rates for studied words and unstudied words was strong (1.15, CI 95% [0.95; 1.35]). Rates of completion for studied words appear significantly higher than those estimated for unstudied words ($z = 11.44, p < .0001$), suggesting that AD patients present a significant word-stem completion priming.

Comparison of word-stem priming between AD patients and elderly controls

In the second analysis, we were interested in comparing word-stem completion priming performances between AD patients and elderly control groups. Significant heterogeneity between the studies was encountered ($Q = 66.12, p < .0001$). Forest plots displaying the set of effect sizes with mean differences for each study included are reported in Figure 2. The overall effect size between completion priming performances of AD patients ($N = 678$) and elderly controls ($N = 640$) was statistically significant ($z = 6.00, p < .0001$) and moderate ($-0.60, CI 95\% [-0.79; -0.40]$).

TABLE 1
Study samples included in the meta-analysis

	<i>N</i>		<i>Age (years)</i>		<i>Dementia severity</i>		<i>Education (years)</i>	
	<i>Controls</i>	<i>AD</i>	<i>Controls</i>	<i>AD</i>	<i>Controls</i>	<i>AD</i>	<i>Controls</i>	<i>AD</i>
Arroyo-Anllo et al. (2004)	15	30	78.1 (8.7)	80.2 (8.8)	—	—	—	—
Beauregard et al. (2001) Exp2	12	11	74.7 (6.8)	77.0 (8.9)	28.8 (1.8) ^a	21.3 (2.5) ^a	12.0 (2.2)	11.3 (3.0)
Burke et al. (1994)	20	20	78.0 (7.2)	79.4 (5.4)	29.4 (0.9) ^a	14.6 (3.4) ^a	8.7 (2.3)	9.4 (2.6)
Carlesimo et al. (1995)	18	11	66.5 (7.4)	63.8 (7.1)	—	—	8.0 (4.4)	6.1 (2.6)
Carlesimo et al. (1998)	37	29	66.7 (4.6)	67.1 (6.9)	27.4 (2.4) ^a	19.0 (3.9) ^a	8.3 (4.4)	7.2 (3.3)
Carlesimo et al. (1999) Exp1	15	15	66.1 (6.4)	67.1 (5.9)	—	19.9 (2.7) ^a	7.0 (3.6)	6.1 (2.5)
Carlesimo et al. (1999) Exp2	12	12	70.3 (7.8)	67.2 (6.2)	—	19.1 (3) ^a	7.6 (3.6)	6.4 (2.5)
Downes et al. (1996) Exp1	7	7	66.1 (4.2)	67.6 (9.2)	29.3 (0.3) ^a	17.9 (2.9) ^a	—	—
Downes et al. (1996) Exp3	14	14	67.8 (3.9)	67.5 (4.0)	26.9 (2.8) ^a	18.4 (3.3) ^a	—	—
Fleischman et al. (1999)	57	91	75.8 (6.5)	75.6 (7.3)	28.7 (1.3) ^a	19.2 (4.6) ^a	14.0 (2.9)	12.5 (2.9)
Fleischman et al. (1997)	24	28	71.5 (6.3)	72.8 (7.2)	28.8 (1.1) ^a	23.3 (2.8) ^a	14.3 (3.2)	14.0 (3.2)
Fleischman et al. (2001)	16	16	73.4 (6.1)	72.4 (9.0)	29.3 (0.9) ^a	19.8 (3.4) ^a	13.2 (1.8)	13.0 (2.1)
Grosse et al. (1990)	15	12	73.0 (5.3)	72.3 (7.9)	28.8 (1.1) ^a	19.8 (4.9) ^a	14.3 (3.3)	15.0 (3.2)
Koivisto et al. (1998)	12	12	68.2 (3.4)	69.3 (6.3)	28.7 (1.1) ^a	21.8 (4.1) ^a	8.3 (1.7)	7.6 (1.9)
LaVoie et al. (2008)	26	16	68.8 (5.8)	70.2 (7.5)	28.3 (1.3) ^a	22.1 (5.3) ^a	17.3 (2.9)	15.3 (3.3)
McGeorge et al. (2002)	16	16	68.8 (5.6)	70.5 (6.8)	—	—	11.0 (2.2)	10.6 (1.9)
Partridge et al. (1990)	15	15	83.1 (5.8)	82.6 (5.4)	26.6 (2.3) ^a	15.8 (5.4) ^a	10.3 (2.3)	10.5 (2.4)
Pasquier et al. (2001)	10	12	69.5 (3.8)	72.2 (5.4)	29.2 (0.8) ^a	22.2 (2.9) ^a	—	—
Perri et al. (2005)	87	28	68.0 (10.9)	67.4 (6.8)	27.6 (2.1) ^a	19.3 (3.3) ^a	8.1 (4.3)	7.5 (3.7)
Salmon et al. (1988) Exp1	13	13	66.5 (5.5)	71.2 (7.5)	139.5 (2.5) ^b	116.6 (10.8) ^b	14.0 (2.3)	12.4 (2.4)

Note. AD = Alzheimer's disease.

^aMMSE = Mini-Mental State Examination (score/30).

^bMDRS = Mattis Dementia Rating Scale (score/144).

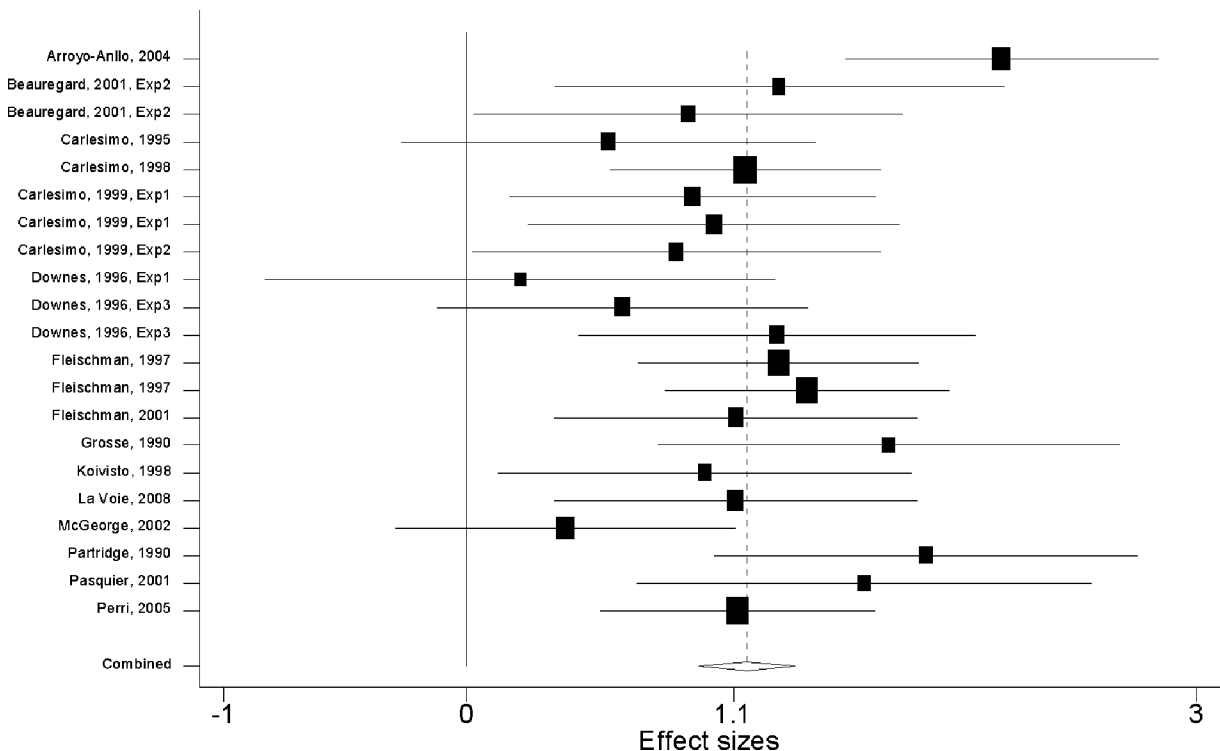


Figure 1. Estimated effect sizes (and 95% CIs) between studied and unstudied words rates of completion in Alzheimer's disease (AD) patients. Note: Area of the squares is proportional to the study statistical weight in the overall effect size.

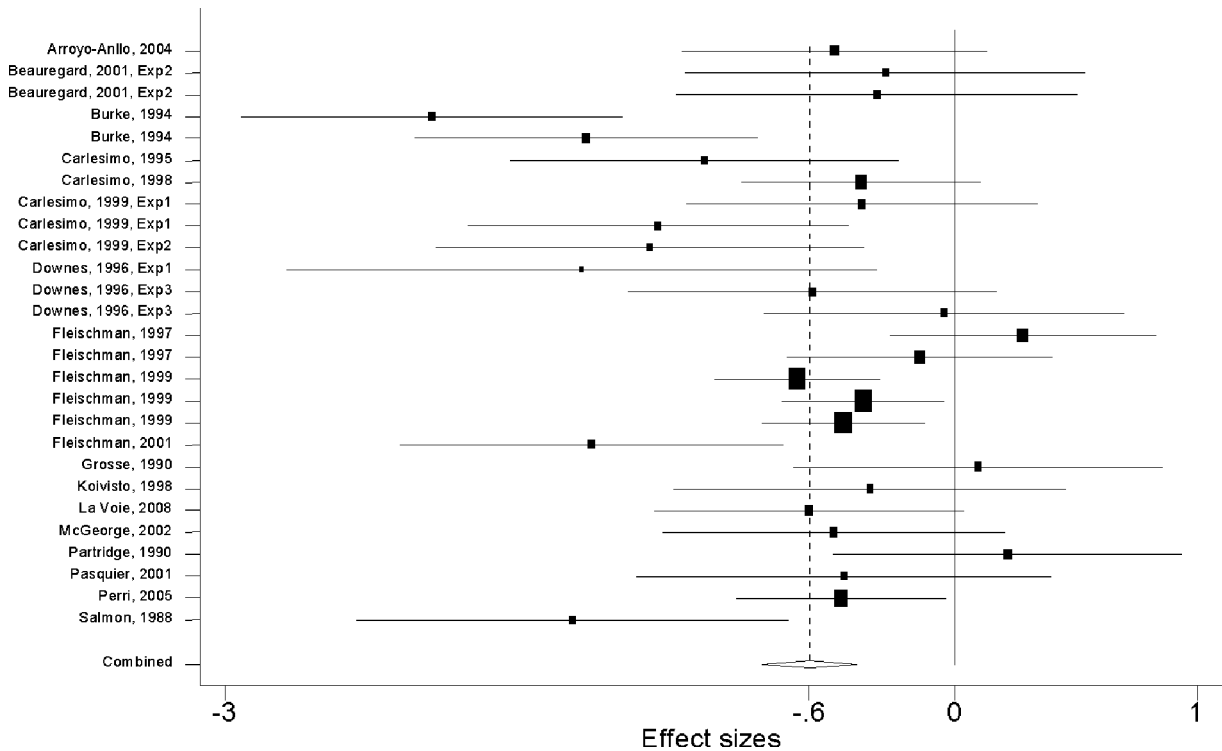


Figure 2. Estimated effect sizes (and 95% CIs) of priming scores between Alzheimer's disease (AD) patients and elderly control groups. Note: Area of the squares is proportional to the study statistical weight in the overall effect size.

Comparison of word-stem priming between AD patients and elderly controls for each encoding condition

In the third set of analyses, we were interested in comparing word-stem completion priming performances between AD patients and elderly controls within each encoding condition. Several subsets of studies were considered according to the encoding instructions provided to participants. Significant heterogeneity between the studies was encountered for each analysis (Q values are reported Table 2). For each encoding condition, we estimated the effect size between priming performances of AD

patients and those of elderly controls groups (Table 2). Forest plots showing the effect sizes and 95% CIs for each encoding condition are displayed in Figure 3.

For the studies involving an encoding condition requiring participants to generate a word (Fleischman et al., 1999; Fleischman et al., 1997; Grosse et al., 1990), the meta-analysis was conducted on a total of 131 AD patients and 96 elderly controls and yielded a trivial effect size (-0.06 , CI 95% $[-0.51; 0.40]$). Priming performances were not significantly different between the two groups.

A single study involved an encoding condition requiring participants to make semantic judgments (Beauregard

TABLE 2
Effect sizes and 95% confidence intervals between AD and elderly participants' priming performances for each encoding condition

	Studies (<i>n</i>)	Pooled effect sizes	<i>Q</i>	95% CI		<i>p</i> value
Read	7	-0.45	9.50	-0.75	-0.16	<.01
Rate likeability	11	-0.86	24.18	-1.17	-0.55	<.0001
Vowels count	1	-0.38	0	-1.10	0.34	.30
Semantic judgment	1	-0.32	0	-1.14	0.50	.45
Provide definition	4	-0.75	13.33	-1.52	0.02	.06
Word generation	3	-0.06	4.54	-0.51	0.40	.80

Note. AD = Alzheimer's disease. CI = confidence interval. Negative values mean that AD patients have lower performances than those of controls.

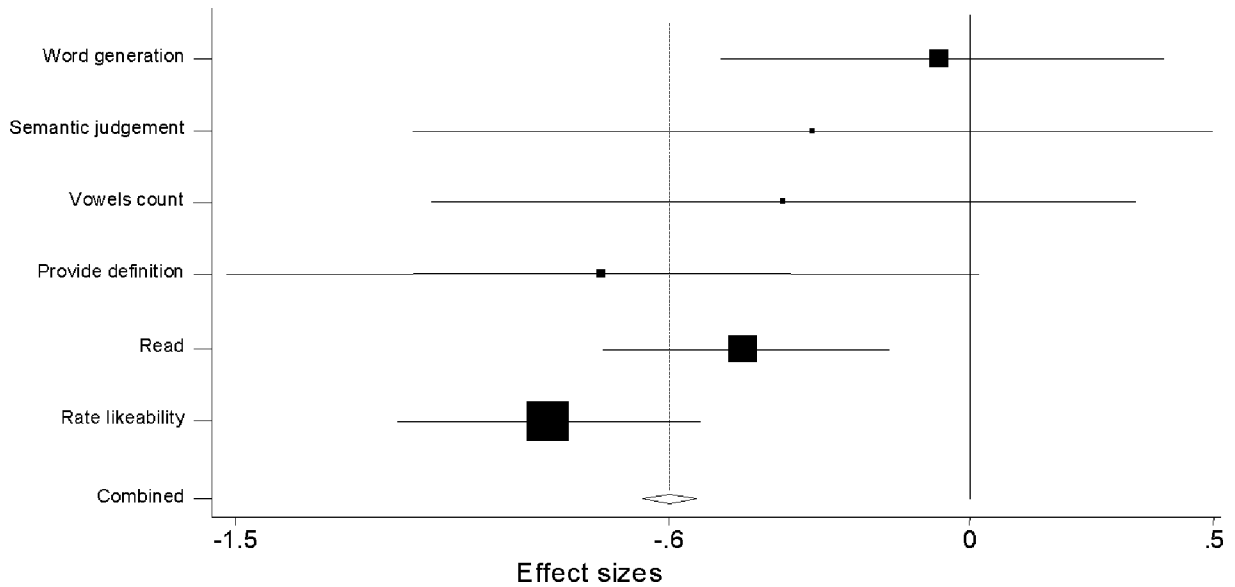


Figure 3. Estimated effect sizes (and 95% CIs) of priming scores between Alzheimer's disease (AD) patients and elderly control groups in each encoding condition. Note: Area of the squares is proportional to the study statistical weight in the overall effect size.

et al., 2001, Experiment 2). The meta-analysis conducted on 11 AD patients and 12 elderly controls yielded a small effect size (-0.32 , CI 95% $[-1.14; 0.50]$). Priming performances were not significantly different between the two groups.

A single study involved an encoding condition consisting in counting vowels (Carlesimo et al., 1999, Experiment 1). The meta-analysis conducted on 15 AD patients and 15 elderly controls yielded a small effect size (-0.38 , CI 95% $[-1.10; 0.34]$). Priming performances were not significantly different between the two groups.

For the studies involving an encoding condition consisting in providing a definition of the target words (Burke et al., 1994, Carlesimo et al., 1999, Experiment 1; McGeorge et al., 2002; Partridge et al., 1990), the meta-analysis conducted on a total of 66 AD patients and 66 elderly controls yielded a moderate effect size (-0.75 , CI 95% $[-1.52; 0.02]$). Priming performances were not significantly different between the two groups.

For the studies involving an encoding condition requiring participants to read the target words (Beaugard et al., 2001, Experiment 2; Downes et al., 1996, Experiment 3; Fleischman et al., 1999; Fleischman et al., 1997; Fleischman et al., 2001; Koivisto et al., 1998; LaVoie & Faulkner, 2008), the meta-analysis conducted on a total of 188 AD patients and 161 elderly controls yielded a small effect size -0.45 , CI 95% $[-0.75; -0.16]$). Priming performances in the AD patients were significantly lower than those exhibited by the elderly controls.

Finally, a meta-analysis was conducted for the studies involving an encoding condition requiring participants to rate likeability (Arroyo-Anllo et al., 2004; Burke et al., 1994; Carlesimo, Fadda, Marfia, & Caltagirone, 1995; Carlesimo et al., 1998, 1999, Experiment 2; Downes et al., 1996, Experiments 1 and 3; Fleischman et al., 1999; Pasquier et al., 2001; Perri, Carlesimo, Serra, Caltagirone, & The

Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease, 2005; Salmon et al., 1988, Experiment 1). The meta-analysis conducted on a total of 267 AD patients and 290 elderly controls yielded a strong effect size (-0.86 , CI 95% $[-1.17; -0.55]$). Priming performances in the AD participants were significantly lower than those presented by the elderly controls.

Publication bias

We assessed publication bias with Egger's regression asymmetry test. The analysis indicated that a publication bias affecting the results of the present meta-analysis is unlikely ($p = .11$).

DISCUSSION

The present meta-analysis was designed to investigate word-stem priming in AD and the potential influence of processes operating during study phase on the performances exhibited by the patients. The first result that comes out of this study shows that when the data across encoding instructions are combined, AD patients manifest a significant priming effect reflected by the strong effect size (1.15 , CI 95% $[0.95; 1.35]$) between completion rates obtained with the studied items relative to the unstudied ones. However, despite this positive influence of previously studied items on later completion rates, the magnitude of priming in AD appears definitely lower than that evidenced by the control group (-0.60 , CI 95% $[-0.79; -0.40]$). This result is consistent with prior meta-analyses (Meiran & Jelicic, 1995; Russo & Spinnler, 1994) concluding that word-stem completion priming is impaired in AD patients. Moreover, after considering different sets of studies according to the level of processing

engaged by individuals during the encoding phase, we obtained a more comprehensive analysis of stem completion performances in AD. Indeed, our results give support to the assumption that word-stem completion performances are preserved in AD patients following particular encoding conditions such as semantic generation whereas word-stem priming seems to be highly attenuated following reading and rating encoding conditions.

Following encoding instructions requiring generation processes—that is, providing definition and word generation—several studies reported that word-stem completion priming was impaired while others found the opposite. Pooling the data, the present meta-analysis supports the result that word-stem completion priming in AD is similar to that exhibited by elderly controls when generation processes are instigated at the encoding phase: providing definition, -0.75 , CI 95% $[-1.52; 0.02]$; word generation, -0.06 , CI 95% $[-0.51; 0.40]$. Therefore, instructions providing generation processes could constitute an aid to partially compensate the conceptual deficits of the patients and allow later facilitation of studied information.

Conceptual generation may not be the unique encoding condition enhancing word-stem completion priming in AD patients. Even though supported by a single study, our results tend to show that encoding conditions involving lexical processes also facilitate AD patients' performances (-0.38 , CI 95% $[-1.10; 0.34]$). According to the lexical processing view of priming, word completion priming is the result of both conceptual and lexical processes (Richardson-Klavehn & Gardiner, 1998; Weldon, 1991). Because lexical priming persists at least partially in AD (Balota & Ferraro, 1996; Chenery, Ingram, & Murdoch, 1994; Ober & Shenaut, 1988; Ober, Shenaut, Jagust, & Stillman, 1991; Perri et al., 2003; Shenaut & Ober, 1996) processing lexical properties of target words at the encoding phase may have constituted a valuable aid to facilitate priming performances in AD patients. Moreover, the results suggest that AD patients exhibit normal priming in encoding conditions consisting in answering yes or no to questions (-0.32 , CI 95% $[-1.14; 0.50]$), which requires participants to process semantic and functional attributes of concepts.

The present findings suggest that reading (-0.45 , CI 95% $[-0.75; -0.16]$) and rating pleasantness of words (-0.86 , CI 95% $[-1.17; -0.55]$) at encoding do not enhance significant word-stem completion priming in AD patients. Generating words tends to produce more conceptually driven processes than reading words in completion priming tasks (Schwartz, 1989; Weldon, 1991). Likewise, making pleasantness and likeability judgments involves a certain degree of conceptual elaboration, which is, however, probably insufficient to induce a full registration of the meaning of the words. In other words, simply applying externally supplied semantic information following reading and making pleasantness and likeability judgments seems less helpful to AD patients than internally producing semantic information in a more elaborate operation of generation.

Nonetheless, a few methodological limitations of this study warrant consideration. The first and probably

main limitation refers to the number of studies included in the conditions consisting in semantic judgment and lexical vowels counting. Indeed, the modest number of participants included in these encoding conditions may have led to weaker statistical power. Therefore, since the pooled effect size estimated is not significant, we have to interpret our results cautiously, and the question of whether word-stem completion priming in AD is preserved in these encoding conditions can still be debated. Second, participant numbers were noticeably inflated because in some articles the same participants performed multiple encoding conditions. For this reason, participants' performances might be correlated between the different encoding conditions considered. However, because the number of studies in some conditions was quite modest, we chose to include these studies to avoid further impoverishment of the statistical power. Third, our study does not allow comparing the effect sizes between the encoding conditions within each group. Therefore, it is not possible to exclude that the results observed are not biased by differential effects of encoding condition in elderly controls. Fourth, regarding the conditions in which AD priming performances were impaired, we cannot exclude the potential contamination of implicit memory processes by explicit retrieval strategies in normal elderly participants. Increasing study–test delay is known to reduce the likelihood of explicit contamination in implicit memory tasks (e.g., Mitchell & Bruss, 2003). In Meiran and Jelicic's (1995) meta-analysis, effect sizes between AD patients' and elderly controls' word-stem completion priming performances were not different when priming was tested with a study delay or without any delay suggesting that the explicit memory contamination hypothesis in this task may be unlikely. However, other authors showed that AD patients' deficits were removed by controlling for the effects of explicit processes (e.g., Randolph, 1991). Because the data of the present meta-analysis cannot definitely invalidate this hypothesis, future studies are warranted to determine whether the present results can be attributed to the use by elderly controls of deliberate recollection strategies.

The distinctions between perceptual–conceptual and identification–production tasks have proved useful in describing many neuropsychological findings (e.g., Fleischman, 2007), but as underlined in Meiran and Jelicic's (1995) meta-analytic study, it may not be relevant regarding word-stem completion priming performances because of the componential nature of the task. Indeed, the present meta-analysis shows that these distinctions failed to comprehensively predict word-stem completion priming performances in AD. Several research studies directly led to questioning of the viability of such distinctions (e.g., Challis et al., 1996; Vaidya et al., 1997) in normal aging (Geraci, 2006; Mitchell & Bruss, 2003; Prull, 2004) and AD (Lazzara et al., 2001; Maki & Knopman, 1996; Vaidya et al., 1999). Thus, the nature of the retrieval processes during the test phase does not probably account alone for the pattern of priming performances in AD. While it has been frequently concluded that processing manipulation at encoding did

not influence word completion priming tasks (Challis et al., 1996; Graf et al., 1982; Roediger et al., 1992), consistently with two other meta-analyses (Brown & Mitchell, 1994; Challis & Brodbeck, 1992), our results support the assumption that cognitive operations engaged at the encoding phase influence word-stem completion performances in AD.

However, it is important to underline that the nature of processing at encoding is not sufficient to determine later implicit retrieval. For example, it has been shown that with the same encoding condition, AD patients' priming magnitude varies according to retrieval procedure (Vaidya et al., 1999) since priming performances are influenced by competition and selection processes operating at retrieval. Thus, the pattern of normal and abnormal priming in AD patients may be the result of a complex interaction between encoding and retrieval processes. Consistently with the latest model by Roediger et al. (2002) providing a procedural approach of memory, priming may depend on the specific match of cognitive operations between study and test phases. As previously suggested by Maki and Knopman (1996), AD patients seem to show impaired priming in the absence of processing contiguity between study and test phases. They would necessitate greater hyperspecificity of transfer operations between encoding and retrieval than in normal elderly adults. Because word-stem completion priming is based on the generation processes in response to a fragment cue, a condition consisting in previously generating a word at the encoding phase could constitute a significant help for AD patients to implicitly retrieve the target information.

In the last two decades, different programs of cognitive rehabilitation tapping residual implicit memory processes such as errorless learning (e.g., Clare et al., 2000) and spaced retrieval (e.g., Camp, Foss, O'Hanlon, & Stevens, 1996) have been developed in AD. It appears now crucial to identify the conditions that may optimize patients' performances. Our study points out that elaborate processing involving word generation or semantic judgments would be necessary to elicit levels of word-stem completion priming in AD patients equivalent to that of elderly controls. In particular, self-generating words at encoding may have provided a rich contextual input subverting loss of conceptual processes in AD patients. In addition, increasing the transfer-appropriateness of cognitive operations between encoding and retrieval phases may also contribute to optimizing AD patients' priming performances. These two theoretical issues may be applied in daily living activities as an aid to sustaining the learning of simple information.

Original manuscript received 17 April 2009

Revised manuscript accepted 29 July 2009

First published online day month year

REFERENCES

*References marked with an asterisk indicate studies included in the meta-analysis.

- Abbenhuis, M. A., Raaijmakers, W. G., Raaijmakers, J. G., & van Woerden, G. J. (1990). Episodic memory in dementia of the Alzheimer type and in normal ageing: Similar impairment in automatic processing. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *42*, 569–583.
- *Arroyo-Anllo, E. M., Ingrand, P., Neau, J. P., Aireault, A., & Gil, R. (2004). Pictorial and lexical priming: Patterns of implicit memory in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *European Journal of Cognitive Psychology*, *16*, 535–553.
- Bäckman, L., Almkvist, O., Nyberg, L., & Andersson, J. (2000). Functional changes in brain activity during priming in Alzheimer's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*, 134–141.
- Balota, D. A., & Ferraro, F. R. (1996). Lexical, sublexical, and implicit memory processes in healthy young and healthy older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, *10*, 82–95.
- Bassili, J. N., Smith, M. C., & MacLeod, C. M. (1989). Auditory and visual word-stem completion: Separating data-driven and conceptually-driven processes. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *41*, 439–453.
- *Beauregard, M., Chertkow, H., Gold, D., & Bergman, S. (2001). The impact of semantic impairment on word stem completion in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *39*, 302–314.
- Berlin, J. A., Laird, N. M., Sacks, H. S., & Chalmers, T. C. (1989). A comparison of statistical methods for combining event rates from clinical trials. *Statistics in Medicine*, *8*, 141–151.
- Bondi, M. W., & Kaszniak, A. W. (1991). Implicit and explicit memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*, 339–358.
- Brandt, J., Spencer, M., McSorley, P., & Folstein, M. F. (1988). Semantic activation and implicit memory in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *2*, 112–119.
- Brown, A. S., & Mitchell, D. B. (1994). A reevaluation of semantic versus nonsemantic processing in implicit memory. *Memory and Cognition*, *22*, 533–541.
- *Burke, J., Knight, R. G., & Partridge, F. M. (1994). Priming deficits in patients with dementia of the Alzheimer type. *Psychological Medicine*, *24*, 987–993.
- Cacho Gutierrez, J., Garcia Garcia, R., & Fernandez Calvo, B. (2000). The verbal priming effect in Alzheimer's disease. *Neurologia*, *15*, 330–336.
- Camp, C. J., Foss, J. W., O'Hanlon, A. M., & Stevens, A. B. (1996). Memory interventions in persons with dementia. *Applied Cognitive Psychology*, *10*, 193–210.
- Camus, J. F., Nicolas, S., Wenisch, E., Morrone, I., Blanchard, F., & Bakchine, S. (2003). Implicit memory for words presented in short texts is preserved in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, *33*, 169–174.
- Can, H., İrkeç, C., & Karakaş S. (2006). Alzheimer tipi demansın farklı evrelerinin nöropsikolojik profili [Neuropsychological profile of different stages of Alzheimer's dementia]. *Yeni Symposium Journal*, *44*, 115–135.
- Carlesimo, G. A. (1994). Perceptual and conceptual priming in amnesic and alcoholic patients. *Neuropsychologia*, *32*, 903–921.
- *Carlesimo, G. A., Fadda, L., Marfia, G. A., & Caltagirone, C. (1995). Explicit memory and repetition priming in dementia: Evidence for a common basic mechanism underlying conscious and unconscious retrieval deficits. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*, 44–57.
- *Carlesimo, G. A., Mauri, M., Graceffa, A. M., Fadda, L., Loasses, A., Lorusso, S., et al. (1998). Memory performances in young, elderly, and very old healthy individuals versus patients with Alzheimer's disease: Evidence for discontinuity between normal and pathological aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*, 14–29.
- *Carlesimo, G. A., Mauri, M., Marfia, G. A., Fadda, L., Turriziani, P., & Caltagirone, C. (1999). Lexical and conceptual components of stem completion priming in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *37*, 1049–1059.

- Challis, B. H., & Brodbeck, D. R. (1992). Level of processing affects priming in word fragment completion. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *18*, 595–607.
- Challis, B. H., Velichkovsky, B. M., & Craik, F. I. M. (1996). Levels of processing effects on a variety of memory tasks: New findings and theoretical implications. *Consciousness and Cognition*, *5*, 142–164.
- Chenery, H. J., Ingram, J. C. L., & Murdoch, B. E. (1994). The effect of repeated prime–target presentation in manipulating attention-induced priming in persons with dementia of the Alzheimer's type. *Brain and Cognition*, *25*, 108–127.
- Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., Breen, K., Gosses, A., & Hodges, J. R. (2000). Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: An errorless learning approach. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*, 132–146.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, *7*, 177–188.
- Deweer, B., Ergis, A. M., Fossati, P., Pillon, B., Boller, F., Agid, Y., et al. (1994). Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex*, *30*, 113–126.
- Dick, M. B., Kean, M. L., & Sands, D. (1989). Memory for internally generated words in Alzheimer-type dementia: Breakdown in encoding and semantic memory. *Brain and Cognition*, *9*, 88–108.
- Dickersin, K. (1990). The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *The Journal of the American Medical Association*, *263*, 1385–1389.
- *Downes, J. J., Davis, E. J., De Mornay Davies, P., Perfect, T. J., Wilson, K., Mayes, A. R., et al. (1996). Stem-completion priming in Alzheimer's disease: The importance of target word articulation. *Neuropsychologia*, *34*, 63–75.
- Egger, M., Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, *315*, 629–634.
- Fleischman, D. A. (2007). Repetition priming in aging and Alzheimer's disease: An integrative review and future directions. *Cortex*, *43*, 889–897.
- Fleischman, D. A., & Gabrieli, J. D. E. (1998). Repetition priming in normal aging and Alzheimer's disease: A review of findings and theories. *Psychology and Aging*, *13*, 88–119.
- *Fleischman, D. A., Gabrieli, J. D., Gilley, D. W., Hauser, J. D., Lange, K. L., Dwornik, L. M., et al. (1999). Word-stem completion priming in healthy aging and Alzheimer's disease: The effects of age, cognitive status, and encoding. *Neuropsychology*, *13*, 22–30.
- Fleischman, D. A., Gabrieli, J. D. E., Reminger, S., Rinaldi, J., Morrell, F., & Wilson, R. (1995). Conceptual priming in perceptual identification for patients with Alzheimer's disease and a patient with right occipital lobectomy. *Neuropsychology*, *9*, 187–197.
- *Fleischman, D. A., Gabrieli, J. D., Rinaldi, J. A., Reminger, S. L., Grinnell, E. R., Lange, K. L., et al. (1997). Word-stem completion priming for perceptually and conceptually encoded words in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *35*, 25–35.
- *Fleischman, D. A., Monti, L. A., Dwornik, L. M., Moro, T. T., Bennett, D. A., & Gabrieli, J. D. (2001). Impaired production priming and intact identification priming in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*, 785–794.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). Minimal state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189–198.
- Gabrieli, J. D., Keane, M. M., Stanger, B. Z., Kjelgaard, M. M., Corkin, S., & Growdon, J. H. (1994). Dissociations among structural-perceptual, lexical-semantic, and event-fact memory systems in Alzheimer, amnesic, and normal subjects. *Cortex*, *30*, 75–103.
- Gabrieli, J. D., Vaidya, C. J., Stone, M., Francis, W. S., Thompson-Schill, S. L., Fleischman, D. A., et al. (1999). Convergent behavioral and neuropsychological evidence for a distinction between identification and production forms of repetition priming. *Journal of Experimental Psychology: General*, *128*, 479–498.
- Gardiner, J. M. (1988). Generation and priming effects in word-fragment completion. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *14*, 495–501.
- Geraci, L. (2006). A test of the frontal lobe functioning hypothesis of age deficits in production priming. *Neuropsychology*, *20*, 539–548.
- Graf, P., Mandler, G., & Haden, P. E. (1982). Simulating amnesic symptoms in normal subjects. *Science*, *218*, 1243–1244.
- *Grosse, D. A., Wilson, R. S., & Fox, J. H. (1990). Preserved word-stem-completion priming of semantically encoded information in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, *5*, 304–306.
- Hardy, R. J., & Thompson, S. G. (1998). Detecting and describing heterogeneity in meta-analysis. *Statistics in Medicine*, *17*, 841–856.
- Huberman, M., Moscovitch, M., & Freedman, M. (1994). Comparison of patients with Alzheimer's and Parkinson's disease on different explicit and implicit tests of memory. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, *7*, 185–193.
- Jacoby, L. L. (1991). A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, *30*, 513–541.
- Keane, M. M., Gabrieli, J. D., Fennema, A. C., Growdon, J. H., & Corkin, S. (1991). Evidence for a dissociation between perceptual and conceptual priming in Alzheimer's disease. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 326–342.
- Koivisto, M., Portin, R., & Rinne, J. O. (1996). Perceptual priming in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuropsychologia*, *34*, 449–457.
- *Koivisto, M., Portin, R., Seinela, A., & Rinne, J. (1998). Automatic influences of memory in Alzheimer's disease. *Cortex*, *34*, 209–219.
- Kuzis, G., Sabe, L., Tiberti, C., Merello, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1999). Explicit and implicit learning in patients with Alzheimer disease and Parkinson disease with dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, *12*, 265–269.
- *LaVoie, D. J., & Faulkner, K. M. (2008). Production and identification repetition priming in amnesic mild cognitive impairment. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, *15*, 523–544.
- Lazzara, M. M., Yonelinas, A. P., & Ober, B. A. (2001). Conceptual implicit memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *15*, 483–491.
- Maki, P. M., & Knopman, D. S. (1996). Limitations of the distinction between conceptual and perceptual implicit memory: A study of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *10*, 464–474.
- *McGeorge, P., Taylor, L., Della Sala, S., & Shanks, M. F. (2002). Word stem completion in young adults, elderly adults, and patients with Alzheimer's disease: Evidence from cross-modal priming. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *17*, 389–398.
- McKahn, G., 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*, 939–944.
- Meiran, N., & Jelicic, M. (1995). Implicit memory in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology*, *9*, 291–303.
- Millet, X., Le Goff, M., Auriacombe, S., Fabrigoule, C., Dartigues, J. F., & Amieva, H. (2008). Exploring different routes of recovery from memory in Alzheimer's disease: Evidence for preserved long-term priming. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*, 828–835.

- Mitchell, D. B., & Bruss, P. J. (2003). Age differences in implicit memory: Conceptual, perceptual, or methodological? *Psychology and Aging, 18*, 807–822.
- Mitchell, D. B., & Schmitt, F. A. (2006). Short- and long-term implicit memory in aging and Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology and Cognition, 13*, 611–635.
- Monti, L. A., Reminger, S. L., Gabrieli, J. D. E., Rinaldi, J. A., Wilson, R. S., & Fleischman, D. A. (1996). Differential effects of aging and Alzheimer's disease on conceptual implicit and explicit memory. *Neuropsychology, 10*, 101–112.
- Ober, B. A., & Shenaut, G. K. (1988). Lexical decision and priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 26*, 273–286.
- Ober, B. A., Shenaut, G. K., Jagust, W. J., & Stillman, R. C. (1991). Automatic semantic priming with various category relations in Alzheimer's disease and normal aging. *Psychology and Aging, 6*, 647–660.
- Park, S. M., Gabrieli, J. D., Reminger, S. L., Monti, L. A., Fleischman, D. A., Wilson, R. S., et al. (1998). Preserved priming across study-test picture transformations in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 12*, 340–352.
- *Partridge, F. M., Knight, R. G., & Feehan, M. (1990). Direct and indirect memory performance in patients with senile dementia. *Psychological Medicine, 20*, 111–118.
- *Pasquier, F., Grymonprez, L., Lebert, F., & Van der Linden, M. (2001). Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase, 7*, 161–171.
- *Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., Caltagirone, C., and The Early Diagnosis Group of the Italian Interdisciplinary Network on Alzheimer's Disease. (2005). Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 27*, 1033–1055.
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Zannino, G. D., Mauri, M., Muolo, B., Pettegnati, C., et al. (2003). Intentional and automatic measures of specific-category effect in the semantic impairment of patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 41*, 1509–1522.
- Prull, M. W. (2004). Exploring the identification-production hypothesis of repetition priming in young and older adults. *Psychology and Aging, 19*, 108–124.
- Randolph, C. (1991). Implicit, explicit, and semantic memory functions in Alzheimer's disease and Huntington's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 13*, 479–494.
- Richardson-Klavehn, A., & Gardiner, J. M. (1998). Depth-of-processing effects on priming in stem completion: Tests of the voluntary-contamination, conceptual-processing, and lexical-processing hypotheses. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition, 24*, 593–609.
- Roediger, H. L., Gallo, D. A., & Geraci, L. (2002). Processing approaches to cognition: The impetus from the levels-of-processing framework. *Memory, 10*, 319–332.
- Roediger, H. L., Weldon, M. S., & Challis, B. H. (1989). Explaining dissociations between implicit and explicit measures of retention: A processing account. In H. L. Roediger & F. I. M. Craik (Eds.), *Varieties of memory and consciousness: Essays in honour of Endel Tulving*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Roediger, H. L., Weldon, M. S., Stadler, M. L., & Riegler, G. L. (1992). Direct comparison of two implicit memory tests: Word fragment and word stem completion. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition, 18*, 1251–1269.
- Russo, R., & Spinnler, H. (1994). Implicit verbal memory in Alzheimer's disease. *Cortex, 30*, 359–375.
- *Salmon, D. P., Shimamura, A. P., Butters, N., & Smith, S. (1988). Lexical and semantic priming deficits in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 10*, 477–494.
- SAS Institute Inc. (2004). SAS/STAT 9.1 User's Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- Schwartz, B. L. (1989). Effects of generation on indirect measures of memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition, 15*, 1119–1128.
- Scott, L. C., Wright, G. K., Rai, G. S., Extern-Smith, A. N., & Gardiner, J. M. (1991). Further evidence of preserved memory function in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 6*, 583–588.
- Shenaut, G. K., & Ober, B. A. (1996). Methodological control of semantic priming in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging, 11*, 443–448.
- Shimamura, A. P., Salmon, D. P., Squire, L. R., & Butters, N. (1987). Memory dysfunction and word priming in dementia and amnesia. *Behavioral Neuroscience, 101*, 347–351.
- Vaidya, C. J., Gabrieli, J. D., Monti, L. A., Tinklenberg, J. R., & Yesavage, J. A. (1999). Dissociation between two forms of conceptual priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 13*, 516–524.
- Vaidya, C. J., Keane, M. M., Gutiérrez-Rivas, H., Gabrieli, J. D. E., Monti, L. A., & Zarella, M. M. (1997). Evidence for multiple mechanisms of conceptual priming on implicit memory tests. *Journal of Experimental Psychology. Learning Memory and Cognition, 23*, 1324–1343.
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1974). The effect of prior learning on subsequent retention in amnesic patients. *Neuropsychologia, 12*, 419–428.
- Weldon, M. S. (1991). Mechanisms underlying priming on perceptual tests. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition, 17*, 526–541.

3. Influence du sexe sur les performances de mémoire de travail visuo-spatiale dans la maladie d'Alzheimer

De nombreuses variables sont susceptibles de moduler l'expression des symptômes cliniques des patients MA. En particulier, plusieurs études ont montré que la symptomatologie cognitive associée à la MA diffère en fonction du niveau d'éducation (Le Carret, Auriacombe, Letenneur, Bergua, Dartigues & Fabrigoule, 2005) mais également de l'âge d'entrée dans la maladie (Fujimori et al., 1998 ; Imamura et al., 1998 ; Jacobs et al., 1994). Compte tenu des capacités visuo-spatiales différentes entre les hommes et les femmes, acquises précocement et renforcées tout au long de la vie, le sexe pourrait également figurer parmi les variables contribuant à influencer les performances cognitives des patients. En effet, chez le sujet normal, de nombreuses études suggèrent que les hommes ont tendance à avoir de meilleures performances que les femmes dans les tâches qui requièrent des capacités visuo-spatiales (Maccoby & Jacklin, 1974). Toutefois, des méta-analyses ayant évalué les effets du sexe sur la cognition visuo-spatiale ont conclu que cet avantage des hommes ne serait pas généralisable à toutes les épreuves (Linn & Petersen, 1985 ; Voyer, Voyer & Bryden, 1995). En effet, tandis que les différences entre les hommes et les femmes seraient particulièrement manifestes dans les tâches de manipulation active de l'information, telle que la rotation mentale, ces différences seraient bien plus limitées, voir absentes, dans les tâches plus passives de perception et de visualisation de l'information visuo-spatiale. Ainsi, la distinction entre processus de stockage passif – *ou rétention temporaire d'information relative à la forme et à la localisation de stimuli visuels* – et processus de manipulation active – *ou rétention associée à l'exécution de séquences de mouvements et à la manipulation mentale* – permettrait de mieux appréhender les différences entre les hommes et les femmes dans les tâches visuo-spatiales. Cette distinction entre stockage passif et manipulation active a été employée afin de caractériser les performances de mémoire visuo-spatiale au cours du vieillissement normal (Vecchi, Richardson & Cavallini, 2005) et dans la MA (Vecchi, Saveriano & Paciaroni, 1998). Dans cette dernière étude, tandis que les capacités de stockage passif et de manipulation active étaient déficitaires chez les patients MA par rapport aux sujets âgés contrôles, la composante de manipulation active était proportionnellement plus touchée que la composante de stockage passif dans la MA.

Toutefois, les différences cognitives attribuables au sexe ont été peu analysées dans la MA. Etant donné que la MA affecte préférentiellement la formation hippocampique et les régions pariétales et que ces régions sont critiques dans la cognition visuo-spatiale, l'objectif

de cette étude était de déterminer si l'effet différentiel du sexe sur les performances de mémoire visuo-spatiale perdurait dans la MA. En particulier, nous souhaitions évaluer si, malgré les déficits importants de mémoire visuo-spatiale observés dans la MA, les hommes continuaient à manifester des performances supérieures aux femmes dans les tâches qui requièrent la manipulation active de l'information visuo-spatiale.

L'étude a comparé les composantes passive et active de traitement de l'information visuo-spatiale auprès de vingt hommes et vingt femmes atteints de MA qui ne différaient pas sur les critères d'âge, de niveau d'éducation, de sévérité de la démence, documentée par le MMSE et la MATTIS, et de capacités de discrimination visuelle, évaluées par l'épreuve du PEGV. Les performances d'empan verbal (endroit et envers) ont également été comparées entre les groupes. Afin d'évaluer les capacités de stockage passif de l'information visuo-spatiale, nous avons utilisé la tâche d'empan endroit des blocs de Corsi et une version informatisée de la tâche de mémoire des matrices de Vecchi (Vecchi et al., 1995) requérant la rétention temporaire de la localisation de stimuli au sein d'une matrice. Au cours de la phase d'encodage de cette dernière tâche, le sujet doit retenir la position de trois cases noires présentées au sein d'une matrice composée de neuf cases. Après un bref intervalle de temps, une matrice vide est présentée et le sujet procède au rappel immédiat des stimuli en pointant la position des trois cases noires. D'autre part, afin de mesurer les capacités de manipulation active de l'information visuo-spatiale, nous avons proposé la tâche d'empan envers des blocs de Corsi et une version informatisée de la tâche de Vecchi et al. (1998) nécessitant de générer mentalement le déplacement d'un point à l'intérieur d'une matrice. Au cours de la phase d'encodage de la tâche de Vecchi et al. (1998), un point bleu apparaît dans la case inférieure gauche d'une matrice composée également de neuf cases. Puis, en l'absence de la matrice, l'examineur énonce une série de directions (haut, bas, gauche, droite) définissant le trajet « *case par case* » du point bleu dans la matrice et le sujet est incité à générer mentalement le déplacement de ce point. Après un bref intervalle de temps, une matrice vide est présentée et le sujet doit indiquer la case où le point a terminé son trajet.

Les résultats de l'étude suggèrent que, à sévérité de démence et capacité de discrimination visuelle équivalentes, les hommes présentent des performances supérieures aux femmes dans les deux tâches de manipulation active de l'information visuo-spatiale. En revanche, les hommes et les femmes ne se différencient pas dans les tâches visuo-spatiales de stockage passif. De plus, dans les tâches d'empan verbal, les hommes et femmes ont des performances équivalentes aussi bien dans les conditions nécessitant des capacités de stockage passif (empan endroit) que dans les conditions nécessitant des capacités de manipulation active (empan envers). Ainsi, les différences de mémoire attribuables au sexe

dans les tâches de manipulation active ne sont pas généralisables à la modalité verbale et semblent limitées au traitement de l'information visuo-spatiale dans la MA.

Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer l'avantage des hommes dans les tâches visuo-spatiales, notamment la sélection et l'utilisation de stratégies cognitives qualitativement différentes entre les hommes et les femmes. En effet, dans les tâches de rotation mentale, les hommes utiliseraient préférentiellement des stratégies visuo-spatiales efficaces de type « *gestaltiste* » tandis que les femmes utiliseraient davantage des stratégies analytiques de « *proche en proche* » peu opérantes, de nature verbale. Ainsi, les femmes auraient des difficultés à sélectionner des stratégies cognitives efficaces dans les situations qui requièrent de transformer le matériel visuo-spatial de façon dynamique. D'autre part, l'influence du sexe sur les performances visuo-spatiales pourrait dépendre de la relation entre les hormones sexuelles et la mémoire visuo-spatiale. En effet, tandis que des niveaux inférieurs de testostérone chez les sujets âgés hommes sont associés à des performances diminuées de mémoire visuo-spatiale (Moffat et al., 2002), l'injection de testostérone augmente la cognition visuo-spatiale chez les hommes âgés (Janowsky et al., 1994).

En dépit de la maladie supposée affecter négativement les performances visuo-spatiales, les hommes conservent de meilleures capacités que les femmes dans les tâches de manipulation nécessitant de transformer le matériel de façon dynamique. Ainsi, le sexe semble moduler l'expression clinique de la MA et pourrait figurer parmi les variables contribuant à la constitution des capacités de réserve cognitive.



Gender-related Differences in Visuospatial Memory Persist in Alzheimer's Disease

Xavier Millet^{a,b,*}, Nadine Raoux^a, Nicolas Le Carret^a, Jean Bouisson^b, Jean-François Dartigues^{a,c},
Hélène Amieva^a

^a*Inserm U.897, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France*

^b*Psychology Laboratory, EA 4139, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France*

^c*Memory Clinic of the University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France*

Accepted 9 October 2009

Abstract

Gender differences in visuospatial cognition favoring men are larger in tasks requiring active information manipulation than in tasks requiring passive storage. This study was designed to determine whether male advantage in active manipulation of visuospatial information can still be evidenced in Alzheimer's disease (AD). Twenty male and 20 female AD patients with equivalent age, education, dementia severity (Mini-Mental State Examination and Mattis Dementia Rating Scale), and visual discrimination abilities were recruited. We administered the forward span of Corsi block-tapping task and Vecchi's matrix memory task involving passive temporary retention of stimuli location. Active manipulation of visuospatial information was assessed with the backward span of Corsi block-tapping task and Vecchi's pathway task in which patients were required to mentally generate a pathway within a matrix. The results showed that scores on the tasks involving passive storage of visuospatial information were equivalent between the two groups of patients, whereas men performed significantly better than women in tasks requiring active manipulation of visuospatial information. This result was limited to visuospatial processing since no difference between male and female patients was evidenced in the verbal short-term memory tasks, neither when the task involved passive storage nor when the task required active processing. Therefore, this study suggests that, besides other variables such as education or lifestyle factors, gender might also modulate the cognitive manifestation of AD.

Keywords: Alzheimer's disease; Dementia; Gender effects

Introduction

One of the most consistent finding regarding gender cognitive differences relies on tasks tapping visuospatial abilities in which men generally perform better than women (Collins & Kimura, 1997; Maccoby & Jacklin, 1974; Vecchi & Girelli, 1998a; Weiss, Kemmler, Deisenhammer, Fleischhacker, & Delazer, 2003a). This male advantage in visuospatial cognition that emerges early during childhood (Geiser, Lehmann, Corth, & Eid, 2008) remains stable in middle-aged and elderly adults (De Frias, Nilsson, & Herlitz, 2006). The role of sexual hormones has been proposed to partially explain these differences. Indeed, multiple data arising from animal models (Edinger & Frye, 2004; Frye, Park, Tanaka, Rosellini, & Svare, 2001), epidemiological studies (Moffat et al., 2002), and clinical trials (Cherrier et al., 2005; Janowsky, Oviatt, & Orwoll, 1994) have shown that androgens influence visuospatial performances. Nonetheless, the meta-analyses that evaluated gender differences in spatial cognition showed that the various components of spatial cognition were differentially influenced by gender (Linn & Petersen, 1985; Voyer, Voyer, & Bryden 1995). Indeed, whereas large gender differences favoring men were observed in tasks involving spatial rotation, the advantage of men over women in spatial perception and spatial visualization was

* Corresponding author at: Inserm U.897, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France.
Tel.: +33-5-57-57-11-73; fax: +33-5-57-57-14-86.

E-mail address: xavier.millet@isped.u-bordeaux2.fr (X. Millet).

absent or at least more limited. Thus, men exhibit the largest advantage in tasks requiring dynamic transformations of the material in visuospatial memory.

Regarding visuospatial working memory, numerous authors proposed a distinction between passive and active processing components (Cornoldi & Vecchi, 2003; Logie, 1995). Passive storage refers to the temporary retention of information related to form and location of visual stimuli, whereas active processing refers to the retention and execution of movement sequences, as well as to the ability to operate mental rotation. According to Vecchi and Girelli (1998a), whereas no difference between men and women could be evidenced in visuospatial tasks involving passive storage, men were advantaged over women in tasks involving active manipulation of mentally generated images. Gender differences in active manipulation processing could reflect the use of different strategies. For example, women tend to select less efficient verbally mediated (analytic) strategies, whereas men preferentially use a more efficient spatially mediated strategy when operating mental rotation (Heil & Jansen-Osmann, 2008).

A possible hypothesis explaining the greater performance of men on these specific tasks could be related to sexual hormone effects on hippocampal formation, a key structure in visuospatial cognition (e.g., Maguire et al., 2000). Another cortical region playing an important role in visuospatial cognition is parietal cortex. Both hippocampal and parietal regions are early and predominantly affected in Alzheimer's disease (AD) entailing massive episodic memory and visuospatial processes impairments. Such deficits in visuospatial abilities are manifest in AD patients in a large diversity of tasks measuring visual perception (Kurylo, Allan, Collins, & Baron, 2003), working memory (Grossi, Becker, Smith, & Trojano, 1993), and visuoconstructional (Gaestel, Amieva, Letenneur, Dartigues, & Fabrigoule, 2006) abilities. The distinction between passive storage and active processing has proven useful in the characterization of visuospatial performances in normal aging (Vecchi & Cornoldi, 1999; Vecchi, Richardson, & Cavallini, 2005) but also in AD (Vecchi, Saveriano, & Paciaroni, 1998b). In the latter study, whereas both components of visuospatial working memory were impaired in AD patients compared with elderly controls, active processing was proportionally more impaired than passive storage of visuospatial information.

The issue of gender differences in cognitive performances has been poorly investigated in AD. Since AD preferentially affects hippocampal formation and parietal areas, known to be critical regions in visuospatial cognition, the present study was undertaken to determine whether gender differences in visuospatial active manipulation can still be evidenced in AD patients. For this, we compared male and female AD patients' performances in different tasks measuring passive storage and active processing of visuospatial information. We used the backward span of Corsi block-tapping task (Corsi, 1972) and Vecchi's pathway task adapted to AD (Vecchi et al., 1998b) to assess visuospatial manipulation processes. On the other hand, passive storage has been assessed with the forward span of Corsi block-tapping task and Vecchi's matrix memory task (Vecchi, Monticellai, & Cornoldi, 1995). Whereas both groups are expected to have similar performances in visuospatial tasks relying on passive storage, our hypothesis is that male AD patients will outperform women in tasks requiring active manipulation of the material.

Materials and Methods

Patients

We included 20 male and 20 female patients meeting NINCDS-ADRDA criteria (McKhann et al., 1984) for probable AD. Structural magnetic resonance imaging and biological analyses were used to exclude other possible etiology. Patients were recruited from the memory clinic of the University Hospital of Bordeaux. Patients with a history of severe head injury, alcoholism, and depressive symptomatology were excluded. Characteristics of the patients are shown in Table 1. The mean age was 76.4 ($SD = 5.6$) for female participants and 73.7 ($SD = 7.4$) for male participants. All the patients scored 20 or higher in the Mini-Mental State Examination (MMSE) scale (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). The mean MMSE score was 22.8 ($SD = 2.4$) for women and 23.2 ($SD = 2.4$) for men.

Neuropsychological testing

Dementia severity. To have a reliable measure of global cognitive deterioration in both groups of patients, besides the MMSE scale, we administered the Mattis Dementia Rating Scale (MDRS, Mattis, 1988), a widely used scale assessing attentional, constructional, abstraction, and mnemonic abilities.

Visual discrimination subtest. To ensure patients presented no major visual processing deficiency, we administered the visual discrimination subtest of the visual gnosis examination protocol (VGEP, Agniel, Joannette, Doyon, & Duchain, 1992). Two training cards followed by 10 testing cards were shown to participants. Each card comprises a target stimulus consisting in

Table 1. Characteristics of the participants

	Men (N = 20)	Women (N = 20)	p-value
Age	73.7 (7.4)	76.4 (5.6)	.29*
Education (n [%])			.82**
No diploma	3 (15)	2 (10)	
Primary degree	10 (50)	12 (60)	
Secondary degree and plus	7 (35)	6 (30)	
MMSE (score/30)	23.2 (2.4)	22.8 (2.4)	.57*
MDRS (score/144)	120.8 (9.9)	115.7 (13.2)	.14*
VGEP (score/10)	9.5 (0.9)	9.7 (0.7)	.72*
Verbal span			
Forward ^a	4.9 (1.0)	5.3 (1.1)	.30*
Backward ^b	3.6 (0.9)	3.4 (0.9)	.48*
Visuospatial span (Corsi blocks task)			
Forward ^a	4.6 (1.0)	4.3 (0.9)	.34*
Backward ^b	4.2 (0.9)	3.5 (1.1)	<.05*
Vecchi's tasks			
Matrix memory task ^a (score/8)	7.5 (1.0)	7.2 (1.3)	.57*
Mental pathway task ^b (score/8)	5.7 (2.4)	2.4 (2.4)	<.001*

Notes: Data presented as mean (SD), unless otherwise indicated. MDRS = Mattis Dementia Rating Scale; VGEP = visual gnosis examination protocol.

^aPassive storage processing task.

^bActive manipulation processing task.

*Mann–Whitney *U*-test.

**Fisher's exact test.

a complex geometric figure presented on the top of the card. Subjects were requested to match the target stimulus with the relevant one presented among six possible stimuli displayed underneath. Scores corresponded to the number of correct responses.

Digit-span tasks. A digit-span task was used to assess participants' verbal short-term memory. Sequences of numbers were read aloud at the rate of one item per second, starting with short sequences of two numbers. Immediately afterward, the subjects were requested to recall the numbers in serial order for the forward span condition and in reverse order for the backward span condition. Two trials were administered for each sequence of the same length. The length of the sequence was increased if at least one of the two trials of similar length was repeated correctly. Verbal spans (forward and backward) corresponded to the longest sequence for which at least one of the two trials was correctly repeated.

Corsi block-tapping tasks. The Corsi block-tapping task (Corsi, 1972) assesses the ability to keep in memory a sequence of spatial locations over a short period of time. The task consisted in a series of small white cubes randomly arranged on a wooden board. The experimenter showed a spatial sequence tapping with the index finger at the rate of one cube per second, starting with short sequences of two blocks. Immediately afterward, the subjects were requested to reproduce the pattern of spatial sequences in serial order for the forward span condition and in reverse order for the backward span condition. Two trials were administered for each sequence of the same length. The length of the sequence was increased if at least one of the two trials of similar length was correctly repeated. Visuospatial spans (forward and backward) corresponded to the longest sequence for which at least one of the two trials was correctly repeated.

Vecchi's matrix memory task. A computerized version of the matrix memory task (Vecchi et al., 1995) was designed to measure visuospatial memory relying on passive storage (Fig. 1). The participants were placed in front of a computer screen displaying a two-dimensional matrix divided in 9 squares (3 × 3). Three black squares were displayed for 10 s, and the participants were asked to memorize the position of each stimulus within the matrix. Immediately afterward, a white background appeared for 2 s. Then, a blank matrix appeared and the participants were asked to point to the correct position of the three black squares presented previously. Participants performed first two training trials to ensure they had understood instructions. Then, the test phase comprised eight trials. The score corresponded to the number of successful trials.

Vecchi's pathway task. A computerized version of the mental pathway task adapted by Vecchi and colleagues (1998b) for AD patients was designed to measure visuospatial memory requiring active manipulation. The task relied on the same

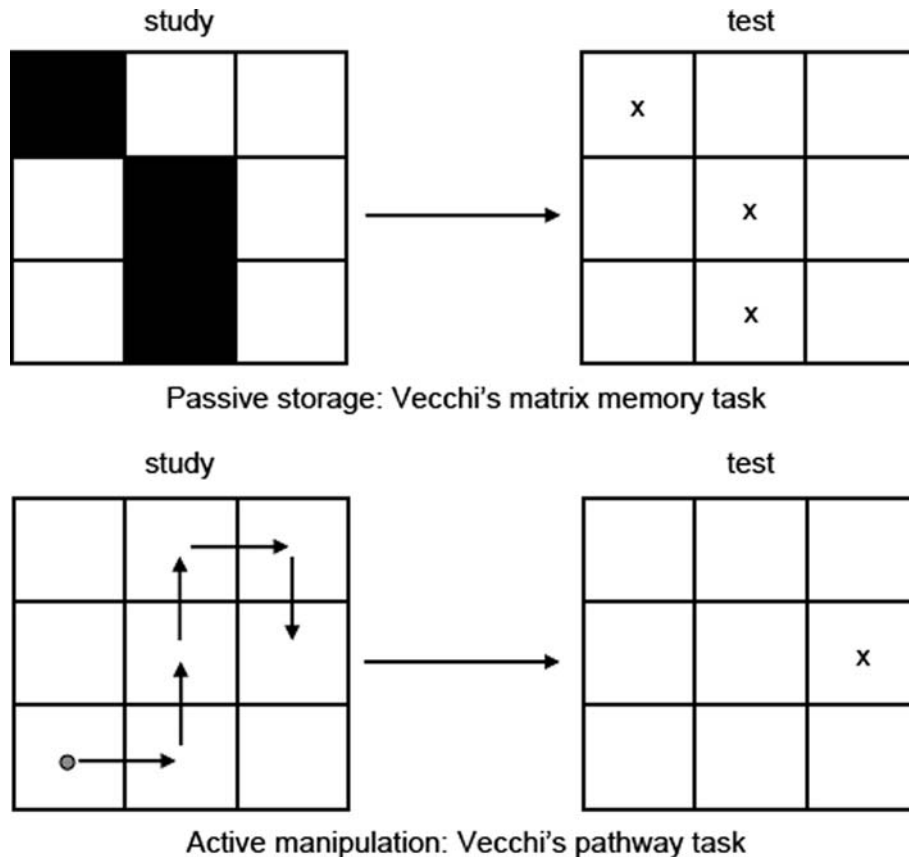


Fig. 1. Computerised versions of Vecchi's visuospatial tasks.

two-dimensional matrix as that used in the previous task. A starting point was always displayed in the square located in the bottom left corner of the matrix. The experimenter gave a series of moves (left, right, up, down) to participants who had to mentally imagine the displacement of the moving dot within the matrix. An example of sequence of moves is provided Fig. 1. After delivering the instructions regarding the dot displacement, a white background was displayed for 2 s. Then, a blank matrix appeared and the participants were asked to point to the square corresponding to the final position of the "imaginary" dot. In order to adapt the amount of processing requirement to each participant, the number of statements of direction to be remembered was adjusted according to each individual's verbal span. Participants were first administered two training trials to ensure instructions were understood. Then, the test phase comprised eight trials. The score corresponded to the number of successful trials.

Statistical analysis. Demographic data and scores on the different neuropsychological tests were compared between male and female AD patients groups using nonparametric statistical tests (Mann–Whitney *U*-test and Fisher's exact test).

Results

Demographic and neuropsychological variables

First, we compared male and female AD patients groups according to age, level of education, dementia severity, and visual discrimination scores (Table 1). No significant difference was evidenced between the groups for age ($U = 160.5, p = .29$) and level of education (Fisher's exact test, $p = .82$). Regarding dementia severity, the mean MMSE ($U = 178.0, p = .57$) and MDRS ($U = 145.0, p = .14$) scores were not significantly different between the female and male AD patients. For visual discrimination, the mean VGEP scores of female and male AD patients were not significantly different ($U = 186.5, p = .72$).

Verbal short-term memory measures

We compared verbal short-term memory spans between the two groups of patients. Mean forward and backward verbal span of men and women are reported Table 1. No differences were found between the groups neither in the forward verbal span task ($U = 161.0, p = .30$) nor in the backward span task ($U = 173.0, p = .48$).

Passive storage and active manipulation of visuospatial information

Finally, we compared visuospatial performances between the male and female AD patients in the two tasks involving passive storage, that is, forward span of Corsi block-tapping and Vecchi's matrix memory tasks, and in the two tasks involving active manipulation, that is, backward span of Corsi block-tapping and Vecchi's mental pathway tasks. Mean performances of the groups are reported in Table 1. Regarding passive storage, no differences were found between the groups for forward Corsi blocks task ($U = 164.0, p = .34$) and for Vecchi's matrix memory task ($U = 178.0, p = .57$). In contrast, the statistical analyses showed significant differences in the two tasks involving active manipulation. The female patients performed significantly lower than male patients in the backward Corsi blocks task ($U = 127.0, p < .05$) as well as in Vecchi's pathway task ($U = 69.5, p < .001$).

Discussion

Previous results have shown that AD patients were more impaired in visuospatial tasks requiring active processing than in those involving passive storage (Vecchi et al., 1998b). Since men are assumed to be advantaged in visuospatial tasks requiring active processing, this study was undertaken to determine whether gender influence on visuospatial performances persists in patients who have developed AD. Our results showed that male AD patients performed significantly better than women in tasks requiring active visuospatial manipulation. On the contrary, the two groups of patients exhibited equivalent performances in the more passive visuospatial memory tasks. Therefore, gender differences in visuospatial processing in AD evidenced in our study were limited to the tasks yielding dynamic transformation of the material. Importantly, the lower performances of female participants could not be related to a difference in dementia severity or a difference in basic visual identification abilities. Indeed, dementia severity assessed by both MMSE and MDRS as well as the visual discrimination abilities were similar between the two groups of male and female AD patients. An interesting finding is that the two groups exhibited equivalent performances in the backward verbal span task. Thus, the advantage of male over female AD patients in active manipulation processing may not be generalizable to all tasks modalities but would rather be limited to visuospatial information processing. Our study gives support to the assumption that despite AD, men still present a greater ability than women to operate manipulation on visuospatial information and to use this dynamically changing information to guide their performance.

The tasks selected to assess passive storage were the forward span of Corsi blocks task and Vecchi's matrix memory task, whereas the tasks selected to assess active manipulation were the backward span of Corsi blocks task and Vecchi's pathway task. Regarding the forward span of the Corsi blocks task, despite its spatio-sequential component (Della Sala, Gray, Baddeley, Allamano, & Wilson, 1999), it is generally considered as a more passive task than the backward span task (Vecchi & Cornoldi, 1999). Vecchi's matrix memory task is also assumed to yield passive storage of visuospatial information because the location of the target squares has to be remembered in the same configuration as that presented previously. The only two tasks yielding significant differences between men and women were the tasks involving active processing in visuospatial working memory. Since attentional resources are being increased with the necessity to reproduce the sequences in reverse order in the Corsi block-tapping task (Vandierendonck, Kemps, Fastame, & Szmalec, 2004), the backward span task is assumed to require a higher degree of active manipulation than the forward tapping condition. In the same vein, Vecchi's pathway task has been chosen to assess active manipulation processes since generating the mental image of a dot displacing through a pathway requires participants to continuously create new images. A possible limitation is that some subjects could have used a verbal strategy to accurately execute the task. In particular, when the processing requirement is substantially increased, a strategy could consist in recoding the pattern of displacements into a verbal format. However, even though the existence of verbal strategies could not be totally excluded, Vecchi and Girelli (1998a) have shown that the role of such strategies in executing the pathways is limited.

Different hypotheses can be advanced to explain gender-related performances in visuospatial tasks. First, male advantage in tasks requiring maintenance and manipulation of visuospatial information could reflect the use of different cognitive strategies in men and women. Gender differences in the generation of mental pathways could be related to men's greater propensity to conceive the overall shape of the pathway, whereas women may preferentially use analytic part-by-part strategies. In a mental rotation task, Heil and Jansen-Osmann (2008) showed that men did not increase the time to perform the task with

the increasing complexity of figures suggesting that they preferentially rely on holistic spatially oriented strategy allowing them rotating the figure as a whole in a unitary process. On the contrary, in women, the time to operate mental rotation increased with figures complexity suggesting that they preferentially relied on a verbally mediated analytic strategy in which the figure is parsed into individual pieces rotated separately. In neuroimaging studies, this gender-related strategic differentiation has been proposed to explain the results showing that men exhibit greater parietal areas activation, whereas women exhibit lower activation of the parietal lobe but additional activation of the frontal lobe while performing a mental rotation task (Schöning et al., 2007; Thomsen et al., 2000; Weiss et al., 2003b). Another hypothesis explaining gender effects on visuospatial performances relies on the relationship between androgens and visuospatial memory. Indeed, studies with animal models have shown that spatial memory is impaired after gonadectomy (Frye et al., 2001) and that it is restored with androgen adjunction (Edinger & Frye, 2004). Epidemiological studies also showed that lower testosterone levels in elderly men were associated with worse spatial memory (Moffat et al., 2002). On the other hand, testosterone adjunction increases spatial cognition in elderly men (Janowsky et al., 1994), female-to-male transsexuals (Van Goozen, Cohen-Kettenis, Gooren, Frijda, & Van de Poll, 1994), and hypogonadal men (Gray et al., 2005).

Whether gender influences visuospatial deficits in AD may be interesting to consider in the context of the “cognitive reserve” hypothesis (Stern, 2006, for a review). Besides lifestyle factors, such as education, occupational attainment (e.g., Stern et al., 1994), or stimulating leisure activities (e.g., Scarmeas, Levy, Tang, Manly, & Stern, 2001), sex was also shown to modulate the probability of developing AD, with women having higher risk than men (e.g., Letenneur et al., 1999). In addition to distinct probabilities of incidence, the clinical manifestation of the disease may not be exactly the same in men in women, since as may be seen in the present study, at equivalent level of dementia severity, male and female AD patients exhibit different level of performances in specific dimensions of cognitive functioning. Therefore, despite the physiopathological process of AD irremediably affecting hippocampal and parietal regions, sex may contribute to the constitution of individual cognitive reserve capacity likely to modulate the clinical exteriorization of the disease.

Conflict of Interest

None declared.

References

- Agniel, A., Joannette, Y., Doyon, B., & Duchain, C. (1992). *Protocole d'évaluation des gnosies visuelles Montréal-Toulouse*. Isbergues: L'OrthoEdition.
- Cherrier, M. M., Matsumoto, A. M., Amory, J. K., Asthana, S., Bremner, W., Peskind, E. R., et al. (2005). Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*, *64*, 2063–2068.
- Collins, D. W., & Kimura, D. (1997). A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 845–849.
- Cornoldi, C., & Vecchi, T. (2003). *Visuo-spatial working memory and individual differences*. Hove: Psychology Press.
- Corsi, P. M. (1972). *Human memory and the medial temporal region of the brain*. Unpublished doctoral dissertation, McGill University, Montreal.
- De Frias, C., Nilsson, L. G., & Herlitz, A. (2006). Sex differences in cognition are stable over a 10-year period in adulthood and old age. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, *13*, 574–587.
- Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N., & Wilson, L. (1999). Pattern span: A tool for unwelding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, *37*, 1189–1199.
- Edinger, K. L., & Frye, C. A. (2004). Testosterone's analgesic, anxiolytic, and cognitive-enhancing effects may be due in part to actions of its 5 α -reduced metabolites in the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, *118*, 1352–1364.
- Folstein, M., Folstein, S., & McHugh, P. (1975). Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, *12*, 189–198.
- Frye, C. A., Park, D., Tanaka, M., Rosellini, R., & Svare, B. (2001). The testosterone metabolite and neurosteroid 3 α -androstenediol may mediate the effects of testosterone on conditioned place preference. *Psychoneuroendocrinology*, *26*, 731–750.
- Gaestel, Y., Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (2006). Cube drawing performances in normal ageing and Alzheimer's disease: Data from the PAQUID elderly population-based cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*, 22–32.
- Geiser, C., Lehmann, W., Corth, M., & Eid, M. (2008). Quantitative and qualitative change in children's mental rotation performance. *Learning and Individual Differences*, *18*, 419–429.
- Gray, P. B., Singh, A. B., Woodhouse, L. J., Storer, T. W., Casaburi, R., Dzekov, J., et al. (2005). Dose-dependent effects of testosterone on sexual function, mood, and visuospatial cognition in older men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*, 3838–3846.
- Grossi, D., Becker, J. T., Smith, C., & Trojano, L. (1993). Memory for visuospatial patterns in Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, *23*, 65–70.
- Heil, M., & Jansen-Osmann, P. (2008). Sex differences in mental rotation with polygons of different complexity: Do men utilize holistic processes whereas women prefer piecemeal ones? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *61*, 683–689.
- Janowsky, J. S., Oviatt, S. K., & Orwoll, E. S. (1994). Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behavioral Neuroscience*, *108*, 325–332.
- Kurylo, D. D., Allan, W. C., Collins, T. E., & Baron, J. (2003). Perceptual organization based upon spatial relationships in Alzheimer's disease. *Behavioral Neurology*, *14*, 19–28.

- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *66*, 177–183.
- Linn, M. C., & Petersen, A. C. (1985). Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: A meta-analysis. *Child Development*, *56*, 1479–1498.
- Logie, R. H. (1995). *Visuospatial working memory*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates.
- Maccoby, E. E., & Jacklin, C. N. (1974). *The psychology of sex differences*. Stanford: Stanford University Press.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., et al. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*, 4398–4403.
- Mattis, S. (1988). *Dementia rating scale: Professional manual*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzmann, 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*, 939–944.
- Moffat, S. D., Zonderman, A. B., Metter, E. J., Blackman, M. R., Harman, S. M., & Resnick, S. M. (2002). Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *87*, 5001–5007.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M. X., Manly, J., & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, *57*, 2236–2242.
- Schöning, S., Engelen, A., Kugel, H., Schäfer, S., Schiffbauer, H., Zwitserlood, P., et al. (2007). Functional anatomy of visuo-spatial working memory during mental rotation is influenced by sex, menstrual cycle, and sex steroid hormones. *Neuropsychologia*, *45*, 3203–3214.
- Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *20*, S69–S74.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, *271*, 1004–1010.
- Thomsen, T., Hugdahl, K., Erslund, L., Barndon, R., Lundervold, A., Smievoll, A. I., et al. (2000). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of sex differences in a mental rotation task. *Medical Science Monitor*, *6*, 1186–1196.
- Vandierendonck, A., Kemps, E., Fastame, M. C., & Szmalec, A. (2004). Working memory components of the Corsi blocks task. *British Journal of Psychology*, *95*, 57–79.
- Van Goozen, S. H., Cohen-Kettenis, P. T., Gooren, L. J., Frijda, N. H., & Van de Poll, N. E. (1994). Activating effects of androgens on cognitive performance: Causal evidence in a group of female-to-male transsexuals. *Neuropsychologia*, *32*, 1153–1157.
- Vecchi, T., & Cornoldi, C. (1999). Passive storage and active manipulation in visuo-spatial working memory: Further evidence from the study of age differences. *European Journal of Cognitive Psychology*, *11*, 391–406.
- Vecchi, T., & Girelli, L. (1998a). Gender differences in visuo-spatial processing: The importance of distinguishing between passive storage and active manipulation. *Acta Psychologica*, *99*, 1–16.
- Vecchi, T., Monticellai, M. L., & Cornoldi, C. (1995). Visuo-spatial working memory: Structures and variables affecting a capacity measure. *Neuropsychologia*, *33*, 1549–1564.
- Vecchi, T., Richardson, J. T. E., & Cavallini, E. (2005). Passive storage versus active processing in working memory: Evidence from age-related variations in performance. *European Journal of Cognitive Psychology*, *17*, 521–539.
- Vecchi, T., Saveriano, V., & Paciaroni, L. (1998b). Storage and processing working memory functions in Alzheimer-type dementia. *Behavioral Neurology*, *11*, 227–231.
- Voyer, D., Voyer, S., & Bryden, M. P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: A meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychological Bulletin*, *117*, 250–270.
- Weiss, E. M., Kemmler, G., Deisenhammer, E. A., Fleischhacker, W. W., & Delazer, M. (2003a). Sex differences in cognitive functions. *Personality and Individual Differences*, *35*, 863–875.
- Weiss, E. M., Siedentopf, C. M., Hofer, A., Deisenhammer, E. A., Hoptman, M. J., Kremser, C., et al. (2003b). Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: A functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neuroscience Letters*, *344*, 169–172.

CHAPITRE III : DISCUSSION GENERALE

L'objectif général des différentes études réalisées au cours de cette thèse est d'étudier certaines capacités cognitives résiduelles dans la MA, notamment dans le domaine de la mémoire implicite, mais également les conditions susceptibles de moduler ces capacités résiduelles. Dans les parties à venir, nous allons brièvement reprendre les résultats principaux de ces différentes études et tenter de les mettre en relation avec des travaux réalisés en imagerie. Enfin, nous essaierons de voir quelles sont les applications cliniques potentielles de ces résultats au sein de certains programmes employés dans la prise en charge cognitive des troubles de la mémoire des patients MA.

1. Capacités résiduelles de mémoire dans la maladie d'Alzheimer : préservation d'un effet d'amorçage à long-terme

Dans la première étude présentée, nous nous sommes attachés à évaluer l'intégrité des performances de mémoire implicite dans la MA à travers un paradigme d'amorçage perceptif proposé aux patients trente minutes après la phase d'apprentissage du matériel. Les résultats de cette étude suggèrent que, malgré l'incapacité des patients à accéder de façon explicite à une information préalablement encodée, les patients étaient en mesure d'accéder à ces mêmes informations de façon implicite et à long-terme. Etant donné que la grande majorité des études se sont attachées à évaluer l'intégrité des capacités d'amorçage perceptif des patients en l'absence de délai (par exemple : Abbenhuis et al., 1990 ; Keane et al., 1991) ou après quelques minutes seulement (par exemple : Russo & Spinnler, 1994 ; Scott et al., 1991), l'originalité de notre travail a été de montrer le maintien de l'effet d'amorçage après un intervalle de temps substantiel de trente minutes à compter de la phase d'apprentissage du matériel. Nos résultats sont compatibles avec les résultats d'une étude récente qui suggèrent l'existence de phénomènes d'amorçage perceptif dans une épreuve de complètement de dessins fragmentés qui se maintiennent dans la MA un mois après la phase d'étude du matériel (Mochizuki-Kawai et al., 2006). Par ailleurs, dans la mesure où l'amplitude de l'effet d'amorçage (Brown, Jones & Mitchell, 1996) et sa persistance à long-terme (Wiggs, Martin & Sunderland, 1997) bénéficient de la répétition du matériel chez le sujet normal, Ostergaard (1994) a étudié l'effet du nombre de répétitions du matériel au cours de la phase d'encodage (une versus trois répétitions du stimulus) sur l'amplitude des effets d'amorçage à long-terme

des patients MA évalués dans une tâche d'identification perceptive de mots. Dans cette étude, la condition d'encodage au cours de laquelle l'exposition au matériel était répétée permettait aux patients MA de manifester des effets d'amorçage perceptif à long-terme d'amplitude équivalente à celle observée chez les sujets âgés contrôles, après un délai de dix minutes. En revanche, contrairement aux sujets âgés, les capacités d'amorçage à long-terme des patients MA étaient déficitaires à la suite d'une seule exposition avec le matériel. Ainsi, d'après Ostergaard (1994), des expositions multiples avec le matériel pendant la phase d'étude seraient une condition nécessaire afin que les patients MA manifestent des performances d'amorçage à long-terme d'amplitude normale. Dans notre étude, bien que nous n'ayons pas manipulé le nombre de répétitions du matériel en tant que variable d'étude, la préservation de l'effet d'amorçage perceptif que nous avons observée chez les patients MA, suite à un intervalle plus conséquent de trente minutes, pourrait être attribuée à la procédure d'apprentissage du test de mémoire que nous avons employé (RL/RI-16) qui requiert l'exposition à de multiples reprises de la liste de mots à apprendre.

Par ailleurs, de nombreuses études d'imagerie réalisées chez le sujet normal ont comparé les patterns d'activation cérébrale associés aux processus explicite et implicite de récupération. Les processus de récupération explicite sont associés à une augmentation de l'activité corticale au niveau des structures temporales médianes (Schacter, Alpert, Savage, Rauch & Albert, 1996 ; Squire, 1987) et des régions préfrontales (Schacter et al., 1996 ; Wheeler, Stuss & Tulving, 1997). En revanche, le phénomène d'amorçage se traduit généralement par une diminution de l'activité cérébrale – « *suppression repetition effect* » – au niveau des régions corticales postérieures, notamment du cortex visuel occipital extrastrié dans les tâches de nature perceptive telles que la dénomination d'images (Eddy, Schnyer, Schmid & Holcomb, 2007 ; Jessen et al., 2002). L'amorçage peut également se traduire par une diminution de l'activité du cortex frontal inférieur gauche pour les tâches d'amorçage de nature conceptuelle qui impliquent la classification (Demb et al., 1995 ; Wagner, Koutstaal, Maril, Schacter & Buckner, 2000) ou la génération (Raichle et al., 1994) sémantique de mots. Concernant l'amorçage par répétition à long-terme, il serait sous-tendu par la diminution de l'activité des mêmes structures neuronales que celles impliquées dans l'amorçage à court-terme. En effet, la classification sémantique se traduit par la diminution de l'activité du cortex frontal gauche après un délai de trois jours (Meister, Buelte, Sparing & Boroojerdi, 2007) tandis que la dénomination d'images se traduit par la diminution de l'activité du cortex occipital postérieur après un délai de 24 heures (Meister et al., 2005) et même de trois jours après la présentation initiale du matériel (van Turennout, Ellmore & Martin, 2000).

Comme nous l'avons vu en début d'introduction, le processus de dégénérescence neuronal associé à la MA commence typiquement par l'émergence de lésions dans le cortex médiotemporal, alors que les lésions épargnent davantage les régions occipitales postérieures (Braak & Braak, 1991 ; Delacourte et al., 2002). Ainsi, les défaillances de récupération explicite manifestées par les patients MA ont souvent été reliées à l'atrophie précoce (Fox et al., 1996) et à la diminution de l'activité (Bäckman et al., 2000 ; Golby et al., 2005) des structures temporales médianes. En revanche, la préservation des phénomènes d'amorçage perceptif dans la MA a fréquemment été attribuée à l'intégrité du fonctionnement des régions occipitales (Keane et al., 1991), des structures cérébrales épargnées longtemps au cours de l'évolution de la maladie. De manière intéressante, les performances normales d'amorçage des patients MA se caractérisent par une diminution de l'activité des régions occipitales équivalente à celle observée pour les sujets âgés normaux (Golby et al., 2005). Nous pouvons donc penser que la préservation du phénomène d'amorçage à long-terme observée dans notre étude chez les patients MA peut être attribuée au fait que l'amorçage perceptif à long-terme implique la diminution des mêmes structures cérébrales que celles impliquées dans l'amorçage perceptif à court-terme chez le sujet normal, en particulier les régions occipitales postérieures (van Turenout et al., 2000 ; Meister et al., 2005).

2. Facteurs d'optimisation des performances de mémoire implicite dans la maladie d'Alzheimer

Outre l'étude des effets d'amorçage perceptif à long-terme, nous nous sommes intéressés à définir les facteurs susceptibles d'améliorer les performances de mémoire implicite des patients MA. L'objectif de la revue de la littérature réalisée était de déterminer si les niveaux de traitement appliqués à l'encodage ont un impact sur les capacités d'amorçage des patients MA afin d'identifier les conditions leur permettant de manifester des performances équivalentes à celles des sujets âgés contrôles. Nous avons étudié cette question à travers la tâche de complètement de trigrammes. En effet, cette épreuve est la plus couramment utilisée afin d'évaluer l'intégrité des performances de mémoire implicite dans la MA. Les résultats de cette étude suggèrent que les patients MA ont des performances de complètement de trigrammes équivalentes à celles des sujets âgés dans la condition de génération sémantique du matériel. En revanche, dans les conditions d'encodage qui requièrent simplement l'application de traitement sémantique, telle que la lecture et

l'évaluation du caractère plaisant/déplaisant des mots, les patients MA ont des performances de complèvement de trigrammes inférieures à celles des sujets âgés contrôles. La préservation des capacités d'amorçage des patients dans la condition de génération pourrait dépendre de la nécessité de produire et traiter les propriétés sémantiques du matériel à l'encodage, c'est-à-dire de permettre aux patients d'accéder à un degré particulièrement élevé d'élaboration sémantique du matériel d'étude. Les conditions de génération employées dans les études sélectionnées nécessitaient, en effet, de produire le matériel à partir de ses propriétés sémantiques, notamment de produire le mot cible à partir d'une phrase incomplète (par exemple : « *Les poulets pondent des _____* », Cacho Gutiérrez et al., 2000 ; Dick, Kean & Sands, 1989 ; Grosse, Wilson & Fox, 1990) ou à partir de sa définition (Fleischman et al., 1997, 1999). En revanche, le degré d'élaboration sémantique requis dans les conditions de lecture et d'évaluation du caractère plaisant/déplaisant des mots ne serait pas suffisant pour permettre aux patients de manifester des performances équivalentes à celles des sujets âgés contrôles.

Pour de nombreux auteurs, alors que les traitements de nature sémantique et la génération du matériel à l'encodage améliorent les performances de mémoire explicite, ces conditions ont des effets très limités sur les performances de mémoire implicite (Graf, Mandler & Haden, 1982 ; Jacoby & Dallas, 1981). De nombreuses études ont montré, toutefois, que les performances de complèvement de trigrammes sont influencées par le degré d'élaboration sémantique du matériel au cours de la phase d'encodage (Richardson-Klavehn & Gardiner, 1998 ; Weldon, 1991). De plus, plusieurs revues de la littérature ayant mesuré l'effet des niveaux de traitement sur les performances de mémoire implicite ont montré, de façon systématique, que les conditions d'encodage qui requièrent des traitements de nature sémantique améliorent les performances de mémoire dans une grande variété de tâches implicites (Brown & Mitchell, 1994 ; Challis & Brodbeck, 1992). Dans les épreuves de rappel explicite, plusieurs études ont montré que, malgré leurs défaillances importantes de mémoire, les performances des patients MA bénéficient non seulement du traitement des propriétés sémantiques (Bäckman & Small, 1998 ; Bird & Luszcz, 1991, 1993 ; Herlitz et al., 1991 ; Lipinska & Bäckman, 1997) mais aussi des processus de génération du matériel à l'encodage (Baker et al., 2006 ; Barrett et al., 2000 ; Lipinska et al., 1994 ; Multhaup & Balota, 1997 ; Souliez et al., 1996). Les résultats de la méta-analyse que nous avons réalisée permettraient de conclure que ces bénéfices liés aux processus de génération sémantique pourraient s'étendre aux tâches implicites de mémoire, telle que dans l'épreuve de complèvement de trigrammes. Pourtant, plusieurs études suggèrent, de manière consistante, que les patients n'améliorent pas significativement leurs performances de complèvement de trigrammes lorsque des traitements

de nature sémantique (Beauregard et al., 2001 ; Gabrieli et al., 1994 ; Russo & Spinnler, 1994 ; Scott, Wright, Rai, Exton-Smith & Gardiner, 1991) ou des processus élaborés de génération du matériel d'étude sont appliqués à l'encodage (Dick et al., 1989 ; Fleischman et al., 1997 ; Fleischman et al., 1999). De plus, dans ces dernières études, des effets de génération inverse – *supériorité de la condition de lecture sur condition de génération du matériel* – ont été observés aussi bien pour les sujets âgés et les patients MA (Fleischman et al., 1997 ; Fleischman et al., 1999) que pour les sujets jeunes (Fleischman et al., 1999). Etant donné que, dans notre étude, nous ne pouvons pas comparer la taille des effets entre les différentes conditions d'encodage, nous ne sommes pas en mesure d'estimer l'amplitude des effets de génération pour chacun des groupes, c'est-à-dire de déterminer si la condition de génération améliore significativement les performances de complèment de trigrammes des patients MA par rapport à la condition simple de lecture des mots.

Outre l'effet de manipulation des niveaux de traitement et de génération du matériel sur les performances de mémoire, la préservation des performances d'amorçage dans la condition de génération pourrait également être attribuée à la nécessité d'appliquer de façon spécifique les mêmes opérations de traitement entre les phases d'encodage et de récupération du matériel. Certains auteurs ont proposé une hypothèse « *procédurale* » des effets de génération basée sur la nécessité de répéter spécifiquement les mêmes conditions d'encodage et de récupération afin d'améliorer les performances de mémoire. En effet, les effets de génération sont de plus grande amplitude lorsque les mots sont générés à partir de fragments de mots identiques à ceux utilisés lors de la phase d'étude que lorsque des fragments de mots différents sont utilisés lors de l'encodage et de la récupération. Ceci a été montré aussi bien dans les épreuves explicites de reconnaissance (Glisky & Rabinowitz, 1985) que dans les épreuves implicites de complèment de fragments de mots (Gardiner, Dawson & Sutton, 1989). Ainsi, les effets de génération pourraient être liés à la nécessité de réintroduire spécifiquement au cours de la phase-test les conditions qui ont initialement été mises en œuvre au cours de la phase d'étude afin de favoriser les phénomènes de transfert des opérations de traitement. Maki et Knopman (1996) ont montré que les patients MA manifestent des effets d'amorçage d'amplitude normale dans une tâche de génération catégorielle dans la condition qui requiert la génération du matériel à l'encodage. En revanche, les performances d'amorçage des patients sont inférieures à celles des sujets âgés dans la condition d'encodage nécessitant de répéter verbalement les mots présentés. Dans cette étude, les performances d'amorçage des patients MA sont diminuées lorsque les opérations cognitives mobilisées lors des phases d'encodage et de récupération ne sont pas spécifiquement les mêmes. Ainsi, les auteurs concluent à la nécessité de réintroduire, au cours

de la phase de test, les opérations cognitives qui ont spécifiquement été mobilisées au cours de la phase d'étude afin d'améliorer les performances d'amorçage des patients MA. De plus, selon les auteurs, les patients MA nécessiteraient un plus grand degré de spécificité que les sujets âgés normaux – soit une « *hyperspécificité* » des opérations de traitement – afin de manifester des effets d'amorçage d'amplitude normale.

Les résultats de la méta-analyse réalisée dans le cadre de cette thèse suggèrent que les patients MA ont des performances normales d'amorçage dans la tâche de complètement de trigrammes lorsque les situations d'encodage et de test requièrent des processus de génération. En revanche, les performances d'amorçage des patients sont inférieures à celles des sujets contrôles dans des conditions d'encodage qui ne sont pas fondées sur la génération du matériel, c'est-à-dire les conditions de lecture et d'évaluation du caractère plaisant/déplaisant du matériel. Etant donné que les performances d'amorçage des patients semblent diminuées lorsque les phases d'étude et de test impliquent des processus cognitifs différents, augmenter le degré de spécificité des opérations de traitement entre ces différentes phases contribuerait à optimiser les performances des patients MA. Nos résultats sont compatibles avec les résultats d'une méta-analyse réalisée auprès de patients amnésiques qui suggèrent que, contrairement aux situations où les stimuli et les réponses induites par la procédure ne sont pas répétés, les patients amnésiques ont des performances d'amorçage similaires à celles des sujets contrôles lorsque les procédures au cours des phases d'étude et de test sont répétées (Gooding, Mayes & Eijk, 2000).

Plusieurs études ont analysé les patterns d'activité cérébrale associés aux performances de complètement de trigrammes dans le vieillissement normal et la MA. Dans ce type de tâche, les personnes âgées manifestent une réduction de l'activité des structures occipitales postérieures similaire à celle manifestée pour les sujets jeunes (Bäckman et al., 1997) ; cette réduction de l'activité des structures occipitales est supposée caractériser la répétition du traitement des propriétés perceptives de l'information (Buckner, Petersen, Ojemann, Miezen, Squire & Raichle, 1995 ; Squire, Ojemann, Miezin, Petersen, Videen & Raichle, 1992). Les patients MA présentent, en revanche, une diminution de l'amplitude des effets d'amorçage associée à l'augmentation de l'activité des structures occipitales postérieures (Bäckman et al., 2000). Ainsi, selon les auteurs, l'indice perceptif, c'est-à-dire le trigramme présenté au cours de la phase de test ne permet pas au patient d'accéder de façon implicite à l'information présentée initialement au cours de la phase d'étude. En d'autres termes, les patients ne semblent pas en mesure de bénéficier des traitements perceptifs de bas niveaux afin d'améliorer leurs performances de complètement de trigrammes. Toutefois, les résultats de l'étude réalisée par Bäckman et al. (2000) pourraient être attribués à l'absence de spécificité

des procédures employées par les auteurs au cours des phases d'étude et de test, un élément déterminant dans les performances d'amorçage des patients MA, comme nous l'avons vu plus haut. En effet, dans cette étude, les procédures employées entre les phases d'étude et de test étaient différentes car les patients, soumis à une épreuve de complètement de trigrammes, devaient préalablement évaluer le caractère plaisant/déplaisant du matériel. La diminution de l'activité des régions occipitales postérieures chez les sujets normaux lors d'une tâche de complètement de trigrammes, telle que dans l'étude de Bäckman et al. (2000), est observée lorsque les procédures utilisées au cours des phases d'étude et de test diffèrent (Buckner et al., 1995 ; Schacter et al., 1996 ; Squire et al., 1992 ; revue de Schacter et Buckner, 1998). Ainsi, dans l'étude de Bäckman et al. (2000), nous pouvons supposer que les performances d'amorçage déficitaires et l'augmentation anormale de l'activité du cortex occipital observée dans la MA pourraient être attribuées, du moins en partie, au manque de spécificité des procédures employées au cours des phases d'étude et de test.

Cette interprétation est renforcée par les conclusions de plusieurs revues de la littérature (Schacter & Buckner, 1998 ; Schacter, Dobbins & Schnyer, 2004) qui suggèrent que la diminution de l'activité cérébrale dans les épreuves d'amorçage – cortex occipital dans les épreuves de nature perceptive et cortex frontal inférieur gauche dans les épreuves de nature conceptuelle – est relative au degré de spécificité des opérations cognitives employées au cours des essais successifs. En effet, la diminution de l'activité cérébrale, notamment du cortex frontal, peut être atténuée, et même disparaître, lorsque des variations de la procédure et de la nature de la réponse sont induites expérimentalement entre les essais, dans les tâches conceptuelles de classification (Demb et al., 1995 ; Dobbins, Schnyer, Verfaellie & Schacter, 2004 ; Wagner et al., 2000) ou de génération de verbes (Raichle et al., 1994). En particulier, Dobbins et al. (2004) observent que la répétition entre les essais, pour un item donné, de la même consigne de classification sémantique – « *plus grand qu'une boîte de chaussure* » ? – se traduit par la diminution de l'activité du cortex frontal mais que modifier cette consigne – « *plus petit qu'une boîte de chaussure* » ? – se traduit par la suppression des effets d'amorçage et du pattern de diminution de l'activité du cortex frontal. Les performances d'amorçage des sujets ainsi que la diminution de l'activité du cortex frontal sont partiellement récupérées lorsque la consigne de classification de départ – « *plus grand qu'une boîte de chaussure* » ? – est réintroduite. Ces résultats témoignent, de façon remarquable, de l'extrême spécificité des phénomènes d'amorçage dont les différentes expressions sont très rapidement modifiées lorsque des changements de la réponse sont opérés et que les sujets réalisent des opérations cognitives différentes entre les répétitions. Plusieurs études ont récemment observé que la répétition d'une procédure de classification sémantique permettait la diminution de

l'activité du cortex frontal non seulement au cours du vieillissement (Bergerbest et al., 2009) mais aussi chez des patients atteints de MA (Lustig & Buckner, 2004). Selon les auteurs de cette dernière étude, et comme nous l'avons suggéré dans la revue de la littérature présentée dans cette thèse, les processus élaborés de nature sémantique et le degré de spécificité des opérations de traitement employées au cours des répétitions sont les conditions nécessaires à l'amélioration des performances de mémoire des patients MA.

La diminution de l'activité cérébrale mesurée dans les épreuves d'amorçage suggère que le traitement répété de stimuli nécessite un moindre degré d'activité cérébrale que le traitement de stimuli nouveaux. Cette diminution d'activité et la spécificité des aires cérébrales impliquées seraient une caractéristique fonctionnelle et adaptative de l'amorçage. En effet, la diminution de l'activité cérébrale, suscitée par la récapitulation des opérations cognitives dans les épreuves d'amorçage, permettrait non seulement de diminuer la nécessité de réévaluer de façon systématique et détaillée l'information mais également de conserver les ressources en limitant la mobilisation des fonctions exécutives à capacités limitées (Dobbins et al., 2004 ; revue de Schacter et al., 2004). En particulier, d'après Lustig et Buckner (2004), malgré la diffusion progressive des lésions qui se généralisent à l'ensemble des structures cérébrales, le cerveau des patients MA conserveraient des capacités de plasticité résiduelle, telles qu'illustrées dans les épreuves d'amorçage par répétition, qui ouvrent des pistes prometteuses dans une perspective de revalidation des troubles de la mémoire.

3. Influence du sexe sur les performances de mémoire de travail visuo-spatiale dans la maladie d'Alzheimer et notion de capacités de réserve cognitive

Les variables qui influencent les performances cognitives des patients ne se limitent pas à des conditions spécifiques de traitement ou à la nature de l'information traitée. L'objectif de la troisième étude présentée était de déterminer si le sexe influence les performances cognitives des patients MA. En particulier, nous nous sommes attachés à déterminer si les hommes et les femmes souffrant de MA présentaient des profils d'atteinte cognitive distincts dans le domaine du traitement des informations visuo-spatiales. Les résultats de cette étude ont montré que les hommes conservaient de meilleures capacités que les femmes dans les tâches nécessitant la manipulation active d'informations visuo-spatiales, alors qu'aucune différence n'était mise en évidence dans les tâches visuo-spatiales de stockage passif. De

manière intéressante, dans les tâches de mémoire verbale, les hommes et femmes avaient des performances équivalentes aussi bien dans les conditions impliquant un stockage passif que dans les conditions impliquant une manipulation active de l'information. Ainsi, les différences associées au sexe dans les tâches de manipulation active de l'information visuo-spatiale qui émergent tôt au cours du développement de l'enfant à l'âge de dix ans (Geiser, Lehmann, Corth & Eid, 2008) et subsistent à l'âge adulte mais aussi au cours du vieillissement normal (De Frias, Nilsson & Herlitz, 2006) sont également observées dans la MA.

Les processus de manipulation active de l'information visuo-spatiale, tels que la rotation mentale, ont fréquemment été associés à l'activité des structures pariétales dans les études d'imagerie fonctionnelle (Kosslyn, Digirolamo, Thompson, & Alpert, 1998) et de stimulation magnétique transcranienne (Harris & Miniussi, 2003). L'effet différentiel du sexe dans les tâches de rotation mentale (revues de Linn & Petersen, 1985 ; Voyer, Voyer & Bryden, 1995) pourrait être attribué à des différences sur un plan morphologique des structures pariétales entre les hommes et les femmes (Koscik, O'Leary, Moser, Andreasen & Nopoulos, 2009). D'après les auteurs, les performances de rotation mentale inférieures des femmes sont associées au volume supérieur de substance grise au sein du lobe pariétal tandis que les performances supérieures de rotation mentale chez les hommes sont associées à un volume plus grand du lobe pariétal. Les différences cognitives associées au sexe, observées dans notre étude dans les tâches visuo-spatiales, pourraient être la conséquence des différences anatomiques et fonctionnelles entre les hommes et les femmes qui surviennent au cours du vieillissement cérébral. En effet, tandis que les hommes présentent une atrophie plus marquée des lobes temporaux et frontaux, le vieillissement cérébral pour les femmes se caractérise par une diminution plus marquée du volume et du métabolisme hippocampique et des structures pariétales (Murphy et al., 1996).

La question des différences liées au sexe dans les tâches de mémoire visuo-spatiale a également été très largement étudiée dans des études d'imagerie fonctionnelle. Ces études suggèrent que les hommes et les femmes présentent des différences d'activation cérébrale, notamment lors de la réalisation de tâches de rotation mentale. En effet, tandis que les hommes présentent une activation essentiellement limitée au niveau des structures pariétales, les femmes présentent une activation moins marquée de ces structures mais un recrutement additionnel de structures frontales (Jordan, Wüstenberg, Heinze, Peters & Jäncke, 2002 ; Thomsen et al., 2000 ; Weiss et al., 2003). Ces patterns d'activité cérébrale différents lors de la réalisation de tâches de rotation mentale ont été interprétés par ces auteurs comme le reflet de l'utilisation de stratégies cognitives différentes entre les hommes et les femmes. En effet, les hommes auraient tendance à utiliser préférentiellement dans ce type de tâches des

stratégies visuo-spatiales de nature « *gestaltiste* » (ou holistique) plus efficaces, leur permettant de réaliser des rotations mentales de la figure dans son ensemble. En revanche, les femmes utiliseraient davantage des stratégies verbales analytiques de « *proche en proche* », moins efficaces, les conduisant à décomposer la figure et réaliser des rotations des éléments de la figure séparément. Afin d'évaluer si les hommes et les femmes utilisent des stratégies cognitives qualitativement différentes (verbale ou visuo-spatiale) dans les tâches de rotation mentale, Heil et Jansen-Osmann (2008) ont comparé les performances d'hommes et de femmes en termes de temps nécessaire pour réaliser des rotations mentales de figures variant en complexité. Le postulat de ces auteurs est que si la rotation est réalisée de façon holistique, alors la rotation du stimulus est réalisée dans son ensemble et la durée du processus de rotation mentale n'est pas dépendante de la complexité de l'information traitée. Inversement, si la rotation mentale est réalisée de façon analytique, alors, la figure est décomposée en unités traitées séparément et la durée du processus de rotation mentale augmente avec la complexité du stimulus. Les résultats de cette étude suggèrent que les hommes auraient tendance à privilégier des stratégies holistiques dans la mesure où les temps nécessaires à la rotation des figures sont plus rapides que chez les femmes et ne sont pas influencés par le niveau de complexité des figures. Les femmes, quant à elles, auraient tendance à privilégier des stratégies analytiques dans la mesure où le temps nécessaire à la rotation des figures augmente avec le niveau de complexité des figures.

Selon l'hypothèse de la réserve cognitive, la meilleure utilisation des paradigmes cognitifs préexistants permettrait aux individus avec les plus grandes capacités de réserve d'optimiser leur fonctionnement cognitif face à une atteinte lésionnelle, quelle qu'en soit l'origine et la nature. Dans la MA, en particulier, l'utilisation plus efficace des stratégies cognitives implique que les individus ayant des capacités de réserve supérieures vont mieux s'adapter que les autres au déclin cognitif caractéristique de la maladie. Dans notre étude, les différences cognitives observées entre les hommes et les femmes pourraient refléter la plus grande capacité des hommes à utiliser des stratégies cognitives efficaces dans les tâches de manipulation active de l'information visuo-spatiale. En particulier, concernant la tâche de Vecchi nécessitant de générer mentalement le déplacement d'un point au sein d'une matrice (Vecchi et al., 1998), les différences entre les hommes et les femmes dans leurs capacités de génération du trajet mental pourraient être liées à la plus grande propension des hommes à concevoir la forme globale du trajet du point au sein de la matrice. Ainsi, le sexe pourrait figurer parmi les facteurs contribuant à la constitution des capacités de réserve cognitive, permettant, en ce sens, aux hommes et aux femmes de s'adapter différemment au déclin cognitif associé à la MA.

Les variables socio-démographiques telles que l'âge, le sexe et le niveau d'éducation sont traditionnellement considérées dans les études épidémiologiques comme des facteurs de risque qui vont moduler la probabilité de développer la MA. Outre l'effet modulateur de ces variables sur la probabilité de MA incidente, ces facteurs pourraient également influencer l'expression de la maladie dans certaines dimensions spécifiques de la cognition. En effet, à sévérité de démence égale, les patients ayant des niveaux élevés d'éducation présenteraient des défaillances sélectives de raisonnement abstrait tandis que les patients ayant des niveaux bas d'éducation auraient des défaillances sélectives de mémoire épisodique et d'attention sélective (Le Carret et al., 2005). De plus, les symptômes cognitifs de la MA diffèrent également en fonction de l'âge d'entrée dans la MA. Lorsque l'âge d'entrée des patients dans la MA est ajusté sur la durée de la maladie, les patients qui développent la MA jeune, c'est-à-dire avant 65 ans, déclinent plus rapidement (Jacobs et al., 1994) et présentent des troubles cognitifs plus marqués, notamment dans le domaine de l'attention (Jacobs et al., 1994), du langage (Imamura et al., 1998) et des capacités visuo-spatiales (Fujimori et al., 1998) que les patients MA qui développent les premiers signes de la maladie à des âges plus avancés. Le sexe pourrait également moduler les manifestations cliniques de la MA car, à sévérité de démence et à capacité de discrimination visuelle équivalentes, les résultats de notre étude suggèrent que les hommes et les femmes diffèrent dans leurs capacités à manipuler l'information visuo-spatiale de façon dynamique. Ainsi, à l'instar de l'âge ou du niveau d'éducation, le sexe pourrait lui aussi non seulement moduler la probabilité de développer la MA mais également l'expression des déficits des patients dans certaines dimensions spécifiques de la cognition.

4. Revalidation cognitive des troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer

Les différentes études réalisées dans le cadre de cette thèse ont consisté à explorer certaines caractéristiques des capacités cognitives résiduelles mais également les conditions susceptibles d'améliorer les performances des patients MA. Les processus de mémoire implicite, tels que les capacités d'amorçage et les habiletés procédurales, relativement épargnés dans la MA, constituent des cibles pertinentes dans une perspective de prise en charge car leur sollicitation permettrait aux patients d'acquérir des compétences ou habitudes nouvelles. Etant donné l'impact des défaillances de mémoire sur le bien-être et le

fonctionnement quotidien des patients, il est nécessaire de définir quelles sont les modalités de prise en charge permettant de compenser efficacement l'atteinte particulièrement invalidante des troubles de la mémoire dans la MA. Après une brève introduction au concept et modèle de revalidation cognitive, nous allons parcourir les différentes méthodes de revalidation basées sur l'exploitation des capacités résiduelles de mémoire. Puis, nous tenterons de discuter si certaines conditions, liées par exemple aux niveaux de traitement du matériel, permettent d'augmenter le potentiel de ces techniques de revalidation et d'optimiser la prise en charge des patients MA.

4.1. Définition de la revalidation cognitive

D'après la classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (OMS, 2001), la revalidation (ou réhabilitation) implique la restauration des niveaux d'adaptation sociale, psychologique et physique les plus élevés possibles afin de réduire l'impact des conditions d'incapacités et des handicaps qui empêchent l'intégration sociale optimale de la personne. La revalidation cognitive est une technique d'intervention cognitive appliquée de façon individuelle qui consiste à définir des stratégies thérapeutiques adaptées au handicap afin de contourner les déficits cognitifs faisant obstacle à la réalisation des activités et promouvoir l'intégration sociale des patients. En mettant l'accent sur les aspects de la maladie susceptibles d'être adaptés et améliorés, la revalidation cognitive consiste à aider le patient non seulement à tirer le meilleur profit de ses capacités restantes mais aussi à adapter son existence aux nouvelles conditions auxquelles il sera graduellement confronté, au fur et à mesure de l'évolution du handicap associé à la maladie. Cette approche n'est pas destinée à améliorer les performances du patient dans certaines tâches cognitives ou à restaurer ses capacités antérieures de mémoire. En effet, cette approche vise davantage à élaborer des solutions pratiques adaptées à l'hétérogénéité de la symptomatologie cognitive et des besoins des patients permettant de compenser les déficits cognitifs défavorables au maintien de la qualité de vie et à l'intégration sociale des patients.

4.2. Un modèle de revalidation cognitive : le modèle Sélection, Optimisation, Compensation de Freund et Baltes (1998)

Le modèle d'optimisation sélective avec compensation (Sélection - Optimisation - Compensation) est une approche visant à définir les modalités du développement réussi, c'est-

à-dire les stratégies que l'individu peut mettre en place afin de s'adapter graduellement aux conditions variables de son environnement et aux changements qui surviennent au cours de sa vie (Baltes & Baltes, 1990 ; Freund & Baltes, 1998). Le développement des individus est marqué par certaines opportunités, telles que l'éducation, mais également par des conditions limitant ses ressources, telles que la maladie et le handicap, pouvant être maîtrisées de façon adaptative grâce à la mise en œuvre de trois composantes de régulation : la sélection, l'optimisation et la compensation.

Le processus de sélection implique de spécifier et de hiérarchiser, selon leur degré d'importance, les activités pertinentes à accomplir pour un individu donné. La sélection peut impliquer de reconstruire la hiérarchie des activités, en réponse au déclin des ressources ou à la perte de certains domaines d'activités. L'optimisation renvoie à l'amélioration, par la pratique, des capacités nécessaires à l'accomplissement des activités qui ont été sélectionnées. Ce processus de régulation vise à s'appuyer sur les capacités préservées du sujet afin d'atteindre les niveaux de fonctionnement les plus élevés et d'acquérir à terme de nouvelles compétences et ressources. Enfin, la compensation désigne les compétences alternatives de substitution (internes ou externes) mobilisées par l'individu afin de contourner les difficultés et limiter l'effet des pertes ou du déclin de certaines capacités. L'acquisition, l'utilisation et l'amélioration de ces stratégies de substitution sont destinées à ce que l'individu parvienne à accéder à un niveau supérieur de fonctionnement dans un domaine d'activités particulier.

Etant donné la défaillance de la culture à trouver des modèles d'optimisation et de compensation du handicap adapté à la personne âgée (Baltes & Baltes, 1990), le vieillissement est associé à une augmentation des niveaux de contraintes environnementales, conséquences par exemple de l'affaiblissement de l'état de santé et des capacités de réserve. Cette pression adaptative au cours du vieillissement, associée à la diminution des ressources (internes et externes) et de l'étendue des alternatives des domaines d'activités, contraint l'implémentation de stratégies d'optimisation et de compensation afin de s'adapter aux conditions imposées par l'environnement (Baltes & Baltes, 1990 ; Li, Lindenberg, Freund & Baltes, 2001). Lorsque les ressources cognitives, sociales et physiques ne sont plus suffisantes, le vieillissement peut se caractériser par une baisse des capacités adaptatives et des difficultés à s'engager dans des comportements de régulation (Freund & Baltes, 1998). Ainsi, selon Baltes (1997), les bénéfices de la sélection adaptative diminueraient avec l'âge et la MA serait une illustration de cet échec de l'adaptation.

4.3. Méthodes de revalidation cognitive dans la maladie d'Alzheimer

De nombreuses techniques de revalidation cognitive ont été développées afin d'optimiser la prise en charge des patients MA en exploitant les capacités résiduelles de mémoire implicite (revue de Clare & Woods, 2004) car ces compétences sont susceptibles d'être exploitées relativement tardivement au cours de l'évolution de la maladie. Ces techniques reposent sur l'apprentissage et le renforcement par expositions répétées d'association entre plusieurs stimuli (par exemple : apprentissage d'une association nom-visage) ou entre des indices environnementaux et un comportement spécifique. En particulier, ces méthodes ont pour objectif de favoriser l'utilisation d'aides externes, telles qu'un agenda ou un calendrier, susceptibles d'être implémentées dans le quotidien des patients et de renforcer certaines routines comportementales. Ces aides externes fournissent un degré élevé de support cognitif en diminuant la nécessité d'auto-initier des stratégies cognitives et de mobiliser des ressources, notamment dans les tâches de mémoire prospective.

Ces techniques s'appuient, pour la plupart, sur le principe de « *l'apprentissage sans erreur* ». Selon ce principe, maintenir les erreurs à un niveau minimal et favoriser la répétition des réponses correctes aident davantage les patients à acquérir des informations nouvelles que des situations d'apprentissage de type essai-erreur qui ne préviennent pas la réalisation des erreurs (Baddeley & Wilson, 1994 ; Tailby & Haslam, 2003). D'après les observations de Baddeley et Wilson (1994) auprès de patients amnésiques, l'élimination systématique des erreurs conduit les patients à apprendre la réponse correcte par expositions multiples par l'intermédiaire des processus résiduels de mémoire implicite. En effet, les difficultés de récupération explicite font que les patients ne se souviennent plus des réponses incorrectes éventuelles produites au cours des essais précédents. Lorsque les erreurs ne sont pas corrigées de façon systématique, les patients ont tendance à reproduire la même erreur de façon automatique, laquelle se verra renforcée au fur et à mesure des essais où elle se reproduira. De nombreuses études réalisées sur des petits groupes de patients attestent du bénéfice de ce principe de revalidation dans la prise en charge des patients MA, notamment dans l'apprentissage d'associations nom-visage ou de l'utilisation d'aides mémoire (Bier et al., 2008 ; Clare, Wilson, Carter, Hodges & Adams, 2001 ; Clare, Wilson, Carter, Breen, Gosses & Hodges, 2000 ; Metzler-Baddeley & Snowden, 2005).

Parmi les techniques disponibles, la restitution de l'information cible en réponse à la présentation d'un indice peut suivre le principe de la récupération espacée (Landauer & Bjork, 1978). Cette méthode consiste à faire rappeler l'information cible au patient de façon répétée selon des intervalles temporels qui augmentent graduellement (rappel immédiat, puis après un

intervalle de 10 sec, 20 sec, 30 sec, 1 min, 2 min, 4 min...) à mesure des réponses correctes. Si une erreur est réalisée, celle-ci est corrigée et le patient doit rappeler l'information immédiatement. A l'essai suivant, l'intervalle entre les essais est diminué à la durée du dernier intervalle pour lequel le patient a répondu correctement. Cette méthode s'est avérée efficace dans de nombreuses situations d'apprentissage : association nom-visage (Camp & Stevens, 1990), association nom-objet (McKittrick & Camp, 1993) et utilisation des aides externes, telles que l'agenda (Camp et al., 1996) et le téléphone mobile (Lekeu et al., 2002). De même, cette technique permet l'apprentissage d'associations entre des indices environnementaux et des comportements ou actions spécifiques pour les patients MA (Bird et al., 1995).

L'apprentissage des associations entre le stimulus et l'information cible peut également être réalisé par estompage progressif des indices (Glisky, Schacter & Tulving, 1986), méthode inspirée des procédures d'amorçage de complètement de fragments de mots. Dans cette méthode, les indices fournis concernant l'information cible à récupérer sont progressivement estompés, par exemple, en retirant les dernières lettres du mot. Ainsi, à mesure que le sujet rappelle correctement l'information cible, le patient est invité à générer l'information cible à partir de versions du mot de plus en plus incomplètes. A l'issue de l'apprentissage, le patient doit être en mesure d'évoquer l'information cible sans indice. Plusieurs études suggèrent que cette technique permet aux patients MA d'apprendre des informations nouvelles, telles que des noms associés à des personnes composant l'équipe soignante (Van der Linden & Juillerat, 1998) et des noms associés à des visages (Bier et al., 2008). D'après Van der Linden et Juillerat (1998), l'efficacité de la condition d'estompage des indices à partir d'une version complète du mot est liée au fait que les erreurs sont éliminées ou maintenues à un niveau minimum dans cette condition.

4.4. Variables d'optimisation et effet à long-terme des méthodes de revalidation cognitive dans la maladie d'Alzheimer

Quelques études se sont attachées à identifier, au sein de ces différentes techniques, laquelle était la plus efficace dans la prise en charge des troubles de la mémoire dans la MA (Bier et al., 2008 ; Hochhalter, Overmier, Gasper, Bakke & Holub, 2005). Ces études suggèrent qu'aucune de ces techniques de revalidation a une efficacité significativement supérieure sur les autres pour ce qui est de la capacité des patients à apprendre et restituer des associations nouvelles. Ces résultats ont conduit les auteurs d'une revue de la littérature récente à conclure que les conditions déterminantes à la réussite des patients MA et

communes à ces différents programmes seraient la minimisation des erreurs et la répétition des essais (Clare & Jones, 2008). Toutefois, d'autres études suggèrent que la prévention des erreurs n'est pas une condition essentielle à la réussite des patients MA car cette méthode n'est pas plus efficace que des méthodes de type essai-erreur qui ne sont pas fondées sur la prévention des erreurs (Bier et al., 2008 ; Dunn & Clare, 2007 ; Metzler-Baddeley et al., 2005). C'est pourquoi, d'après Bier et al. (2008), la condition nécessaire à l'optimisation des capacités d'apprentissage des patients serait la participation active des participants dans l'activité à accomplir, que les auteurs associent aux effets de génération du matériel. Cette hypothèse est soutenue par les résultats d'une étude récente (Dunn & Clare, 2007) et les conclusions d'une revue de la littérature (Mimura & Komatsu, 2007) selon lesquelles les conditions d'estompage des indices nécessitant la génération active de l'information en réponse à la présentation d'un indice (exemple : OISEAU – COR____) améliorent davantage la capacité des patients MA à apprendre les associations cibles que des conditions standards sans estompage (exemple : OISEAU – CORBEAU). De plus, dans l'étude de Dunn et Clare (2007) basée sur l'apprentissage d'associations nom-visage, ce bénéfice des conditions d'estompage des indices est observé préférentiellement lorsque le nom de la personne doit être produit en réponse à la présentation d'un indice (initiales du nom) dans une épreuve de rappel indicé. De même, auprès d'une série de patients présentant des troubles massifs de la mémoire et comprenant notamment des patients déments, Tailby et Haslam (2003) observent que la condition de génération sémantique du matériel en réponse à la présentation d'un indice (description verbale détaillée de la cible) est plus efficace que les conditions d'apprentissage sans erreur standard dans des situations de récupération explicite (rappel indicé) et implicite (complètement de trigrammes). Ainsi, l'effet d'amélioration des capacités d'apprentissage des patients par les processus de génération sémantique du matériel se généralise aux situations où l'information est évoquée de façon implicite. Cet effet serait observé, en particulier, lorsque la situation de test nécessite de produire l'information cible suite à la présentation d'un indice.

Ces différents résultats, ajoutés aux résultats de la méta-analyse réalisée dans le cadre de cette thèse, nous conduisent à émettre l'hypothèse selon laquelle l'optimisation des performances de mémoire des patients ainsi que leur propension à bénéficier des programmes de revalidation cognitive pourraient dépendre de la nécessité d'induire des processus de génération et de répéter les mêmes opérations cognitives au cours des phases d'encodage et de récupération du matériel. Cette hypothèse est compatible avec les résultats d'une étude ayant évalué l'effet des phénomènes de transfert des opérations de traitement dans la revalidation cognitive de patients traumatisés crâniens (Riley, Sotiriou & Jaspal, 2004). Dans cette étude,

les auteurs ont comparé l'efficacité de la méthode d'estompage des indices à la méthode sans estompage en fonction de différentes situations de rappel implicite (complètement de trigrammes, association libre et identification perceptive). Les résultats de cette étude suggèrent que l'efficacité de la méthode d'estompage des indices sur une méthode sans estompage est plus importante lorsque la phase implicite de test requiert également le complètement de mots à partir d'indices que dans une phase-test d'identification perceptive où les procédures ne sont pas spécifiquement les mêmes. Cette étude permet d'insister sur la nécessité d'appliquer de façon spécifique les mêmes opérations de traitement entre les phases d'encodage et de récupération afin d'optimiser la capacité de patients, présentant des troubles modérés à sévères de mémoire, à accéder de façon implicite à l'association préalablement apprise.

Nous venons de voir que les patients MA étaient capables d'apprendre des associations nouvelles et spécifiques à la suite de ces méthodes de revalidation. Bien que ce résultat soit important, mettre en évidence par ailleurs que les bénéfices de la revalidation sont susceptibles de se maintenir sur le long-terme renforcerait la pertinence de cette méthode. Pourtant, les études n'ont pas évalué de façon systématique si les bénéfices de ces programmes de revalidation observés chez des patients souffrant de MA se maintenaient dans le temps. Plusieurs auteurs ayant appliqué, en particulier, la technique de la récupération espacée postulent que si les patients MA sont capables de récupérer une information cible suite à la présentation d'un indice après un intervalle compris entre 15 minutes et une heure entre les essais, cette information est consolidée en mémoire à long-terme (Camp et al., 1996). Ainsi, l'application de cette technique aurait permis à des patients MA d'évoquer une information cible six mois (Camp & Schaller, 1989), un an (Cherry & Simmons-D'Gerolamo, 2005) et même trois ans (Clare et al., 2001) après la phase initiale d'apprentissage. En revanche, Bier et al. (2008) ayant testé les capacités de maintien à long-terme de multiples techniques de revalidation, comme la récupération espacée et l'apprentissage sans erreur, concluent que les bénéfices de ces méthodes ne se maintiennent pas dans la MA après un délai de trente minutes lorsque la restitution de l'information cible est réalisée par le biais d'une épreuve de rappel indicé. Par ailleurs, Tailby et Haslam (2003) ont comparé l'efficacité à long-terme d'une condition d'apprentissage sans erreur standard à l'efficacité d'une condition favorisant la génération et l'élaboration sémantique du matériel sur les performances de rappel indicé et de complètement de trigrammes des patients. Les résultats de cette étude suggèrent que les patients sont en mesure d'évoquer l'information cible après des intervalles de trente minutes à condition que le matériel ait été généré sémantiquement au cours de la

phase d'apprentissage. Toutefois, les auteurs n'ont pas comparé les performances des patients en fonction du type de restitution de la réponse (rappel indicé et complètement de trigrammes) afin de déterminer si une condition était supérieure à l'autre. Contrairement aux processus de récupération explicite, nous avons vu dans l'étude d'amorçage réalisée au cours de cette thèse que les patients MA étaient toujours en mesure d'accéder de façon implicite à l'information préalablement apprise suite à un tel délai de trente minutes. Ainsi, les voies de récupération implicite sont davantage susceptibles de permettre aux patients d'accéder à la trace mnésique préalablement élaborée que les voies de récupération explicite. C'est pourquoi, alors que les techniques de revalidation ne sont pas efficaces à long-terme lorsque les patients MA sont soumis à une épreuve de rappel indicé (Bier et al., 2008), le maintien de la capacité des patients à évoquer les associations préalablement apprises, tel qu'observé dans l'étude Tailby et Haslam (2003), pourrait être attribué à la sollicitation des voies de récupération implicite par le biais d'une tâche de complètement de trigrammes.

De nombreuses études suggèrent que les techniques de revalidation sont efficaces dans la prise en charge des troubles de la mémoire dans la MA. Dans ce contexte, les aides à la remémoration, telles que les aides externes, peuvent s'avérer utiles afin de renforcer la routinisation d'actions de la vie quotidienne. Une signalétique associée à des listes d'activités à accomplir peut être introduite afin de soutenir la personne dans son orientation spatio-temporelle, diminuer son apathie et améliorer sa qualité de vie. Actuellement, il est essentiel de déterminer quelles sont les modalités d'apprentissage permettant d'optimiser la revalidation cognitive des patients. En particulier, il s'agit d'évaluer de façon spécifique si ces techniques sont susceptibles d'être améliorées par l'application de processus sémantiques et/ou de génération du matériel au cours de la procédure d'apprentissage, telle que dans la technique d'estompage des indices (Mimura & Komatsu, 2007) ou des méthodes qui ont déjà fait leurs preuves auprès des patients amnésiques et traumatisés crâniens telles que le traitement préalable du contenu sémantique du matériel (Kalla et al., 2001) ou l'élaboration d'images mentales (Evans et al., 2000). D'autre part, il est nécessaire de faire varier le type de restitution de la réponse afin d'établir si la capacité des patients à récupérer les associations préalablement apprises dépend de la nécessité d'employer les mêmes indices environnementaux au cours des différentes phases d'apprentissage. Enfin, il est important d'intégrer de façon plus systématique dans les études d'évaluation de ces techniques des mesures de maintien à long-terme des apprentissages afin de mesurer l'efficacité et de juger de la pertinence des techniques de revalidation.

4.5. Perspectives :

4.5.1. Évaluation de l'effet du contenu émotionnel sur les performances de mémoire implicite dans la maladie d'Alzheimer

Une des perspectives découlant des travaux réalisés dans le cadre de cette thèse est d'évaluer si le contenu émotionnel des informations est susceptible d'influencer implicitement le comportement des patients MA. Comme le souligne Squire (2004), les émotions tiennent une place centrale dans les processus de modulation de la mémoire « *déclarative* » et « *non déclarative* ». L'amygdale est la structure-clé du traitement des informations émotionnelles. Des études d'imagerie fonctionnelle réalisées auprès de patients MA suggèrent que l'activité de l'amygdale est non seulement augmentée lors du traitement de visages mais que cette activité est également associée aux performances de reconnaissance des patients (Grady et al., 2001). De plus, dans cette étude, contrairement aux sujets âgés contrôles, l'activité cérébrale mesurée chez les patients est marquée par le recrutement d'un réseau additionnel, incluant l'insula et le cortex frontal inférieur, également impliqué dans le traitement des émotions. Selon les auteurs, les capacités résiduelles à traiter les propriétés émotionnelles des informations permettraient aux patients MA de compenser, en partie, leurs défaillances de mémoire.

Dans la partie introductive de cette thèse, nous avons vu que de nombreuses études suggèrent de façon relativement consensuelle que les patients MA traitent correctement les informations émotionnelles (Albert et al., 1991 ; Cadieux & Greve, 1997 ; Lavenu et al., 1999). En revanche, les études ayant évalué l'influence du contenu émotionnel sur les performances de mémoire des patients MA ont conduit à des résultats assez controversés, en particulier lorsque des épreuves de mémoire explicite ont été employées (Abrisqueta-Gomez et al., 2002 ; Boller et al., 2002 ; Moayeri et al., 2000). Peu d'études se sont en revanche attachées à déterminer si les émotions pouvaient influencer de façon implicite le comportement des patients. Pourtant, les tâches de mémoire implicite permettraient de mieux appréhender l'influence des émotions sur la mémoire des patients MA que les tâches de mémoire explicite dans lesquelles les patients ont habituellement des performances très déficitaires.

C'est pourquoi, nous avons élaboré une procédure expérimentale afin d'évaluer l'influence des émotions sur la capacité des patients MA à accéder à une trace mnésique de façon implicite et à long-terme. Cette procédure repose sur l'apprentissage d'associations entre

des photographies de visages et des histoires dont le contenu biographique fictif varie en termes de valence émotionnelle (positive ou négative). Au sein d'une batterie (AR face database, Martinez & Kak, 2001), nous avons sélectionné des photographies de visages d'hommes dont l'expression émotionnelle a été validée comme étant neutre. Associées à ces photographies, nous avons rédigé un total de douze histoires de valence positive et négative. Ces histoires comportaient chacune le même nombre de mots et de phrases. Chaque phrase ne devait comporter qu'une idée principale. Trente-quatre personnes [femmes = 50% ; âge moyen = 34.4 (11.0)] ont évalué l'intensité émotionnelle de ces histoires sur une échelle analogique de 1 à 5. Sur la base de ces résultats, nous avons sélectionné quatre histoires (deux histoires joyeuses et deux histoires tristes) évaluées comme étant, en moyenne, les plus intenses émotionnellement. Les photographies sélectionnées ainsi que les contenus des différentes histoires rédigées sont présentés en annexe.

Au cours de la phase d'apprentissage, quatre photographies cibles de visage sont présentées individuellement et associées chacune au récit d'une histoire à valence émotionnelle joyeuse ou triste. Après la présentation successive de deux histoires (chacune associée à un visage), les photographies des visages sont à nouveau présentées individuellement (sans les histoires) et l'examineur procède au rappel immédiat du contenu des histoires. Au cours de ce rappel, les participants doivent répondre, dans un premier temps, si la photographie du visage présenté correspond à l'histoire joyeuse ou à l'histoire triste. Puis, les participants doivent rappeler le contenu des histoires associé à la photographie. Si le participant n'est pas en mesure de rappeler l'histoire associée à la photographie, la photographie et le contenu de l'histoire sont à nouveau présentés jusqu'au rappel correct du contenu de l'histoire. La phase d'apprentissage est terminée lorsque le rappel immédiat des histoires correspondant aux quatre photographies présentées est correct. Après un délai de quinze minutes, les quatre visages cibles, c'est-à-dire les photographies de visages neutres préalablement associées aux histoires, sont présentés à nouveau parmi quatre photographies de visages neutres nouvelles n'ayant pas été présentées au cours de la procédure. Les photographies sont présentées individuellement et les participants doivent répondre par « *oui* » ou par « *non* » si la photographie a préalablement été présentée ; si la réponse est « *oui* », on demande de rappeler le contenu des histoires. Enfin, les participants doivent évaluer si le visage présenté est plutôt « *joyeux* » ou plutôt « *triste* ». La séquence temporelle des essais est illustrée dans la figure ci-dessous (figure 4).

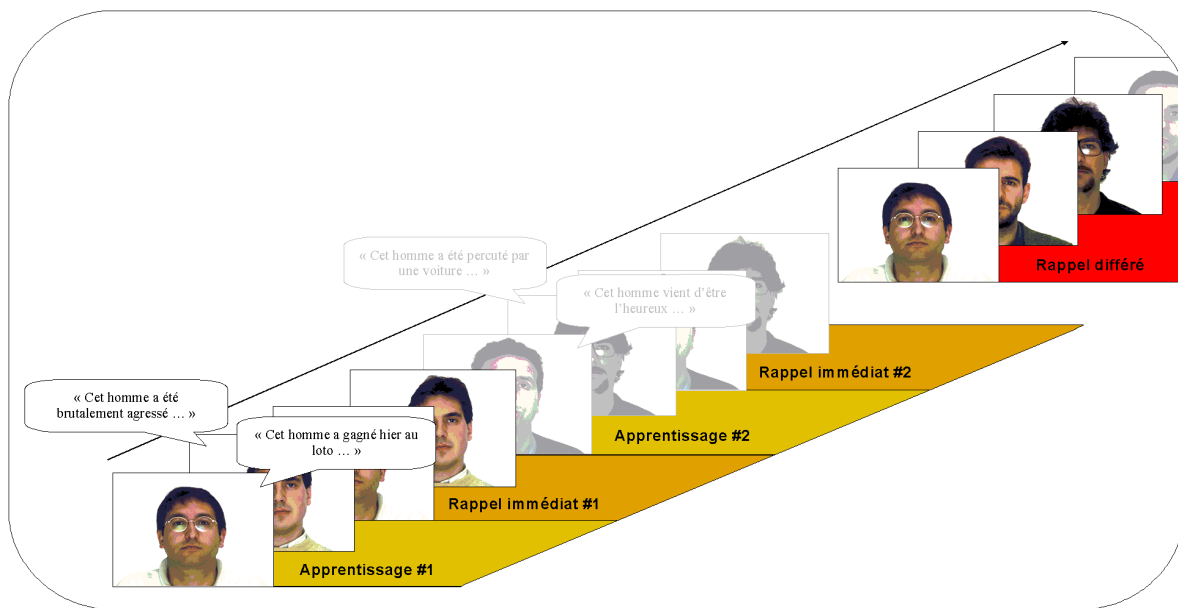


Figure 4 : procédure d'évaluation mise au point pour tester de l'influence des émotions sur les performances de mémoire implicite des patients MA.

Afin de disposer d'indices physiologiques de l'intensité de l'éveil émotionnel, nous avons intégré dans ce protocole une mesure de la réponse électrodermale (RED) en continu (système d'acquisition: Student Lab Basic Biopac[®] ; unité d'acquisition MP35[®]). La survenue d'un stimulus endogène (activité mentale et/ou motrice) ou exogène peut affecter la sudation et l'irrigation sanguine de la peau, ce qui induit des variations phasiques et brèves de l'activité électrique des tissus cutanés et sous-cutanés. Ces variations de la RED surviennent à la suite d'un changement de l'état émotionnel du sujet. La RED est mesurée entre deux électrodes (capteurs GSR) placées à l'extrémité de deux doigts adjacents de la main du participant.

La procédure détaillée ci-dessus a été administrée à une population de sujets jeunes [N = 23 ; % femme = 87% ; âge = 28.4 (8.3)] afin de tester la faisabilité du paradigme expérimental (intelligibilité des consignes, temps de présentation des visages, lecture des histoires, modalités de réponse, durée de l'évaluation...). Les sujets recrutés pour cette étude de faisabilité étant indemnes de troubles cognitifs, le contenu des histoires préalablement associé était correctement rappelé (ce qui ne devrait pas être le cas des patients souffrant de MA). Enfin, sur un plan physiologique, nous avons observé, lors de la lecture des histoires, des variations significatives de l'amplitude de la RED par rapport à l'activité de base, pouvant traduire la réaction émotionnelle suscitée par la présentation du contenu des différentes histoires.

Ainsi, à partir de janvier 2010, cette procédure sera administrée à un échantillon de patients MA recrutés au sein du CMRR du CHU de Bordeaux. Nous souhaitons évaluer, d'une part, si les informations associées à un contexte émotionnel sont normalement traitées par les patients MA et, d'autre part, si ces informations, qui ne peuvent pas être évoquées consciemment par les patients MA, sont en mesure d'influencer leurs comportements subséquents sur le long-terme. Nous faisons l'hypothèse que les patients ne seront pas capables de récupérer explicitement le contenu des histoires mais que le fait d'avoir préalablement traité le contenu émotionnel de ces informations aura une influence sur les comportements des patients MA évalués dans le jugement de valence émotionnelle. Ainsi, si les patients MA montrent une tendance à évaluer comme étant « *joyeux* » un visage neutre ayant été préalablement associé à une histoire joyeuse, et inversement, si les patients MA montrent une tendance à évaluer comme étant « *triste* » un visage neutre ayant été associé à une histoire triste, nous pourrions conclure que le traitement antérieur du contenu émotionnel des informations associées aux visages a influencé de façon non consciente le comportement de jugement des patients dans cette épreuve. De plus, nous analyserons les variations physiologiques de la RED afin de déterminer l'amplitude de l'éveil émotionnel suscité par la lecture des différentes histoires. Nous évaluerons, par ailleurs, si la présentation des visages cibles associés aux histoires au cours des phases de rappel et de jugement de valence émotionnelle se traduit également par des variations de la RED d'amplitude supérieure à celle induite par la présentation des photographies de visages non connus.

Les résultats de cette étude pourraient avoir des retombées pratiques importantes. Les patients MA ont des défaillances de la mémoire telles qu'ils ne sont pas en mesure de verbaliser les informations sur les personnes et les événements rencontrés dans leur vie de tous les jours. Pour cette raison, on pourrait penser que ces événements – qu'ils aient été associés à des affects agréables ou désagréables – n'auront pas d'influence particulière sur le comportement des patients. Or, si en l'absence de récupération consciente des événements (histoires biographiques associées aux visages des différentes personnes dans notre paradigme), les résultats de cette étude montrent que le comportement des patients continue à être influencé par la valence et l'intensité des émotions associées aux événements qu'ils ont antérieurement rencontrés, cette idée reçue serait considérablement mise à mal.

4.5.2. Évaluation des déterminants de l'efficacité de la revalidation cognitive dans la maladie d'Alzheimer

Dans la partie concernant les différentes techniques de revalidation cognitive individuelle appliquées dans la MA, nous avons vu que plusieurs conditions d'apprentissage sont susceptibles d'améliorer certaines dimensions spécifiques ciblées par la prise en charge. Bien que ces différentes techniques de revalidation soient manifestement intéressantes, les bénéfices de la prise en charge ne doivent pas se limiter à la propension plus grande des patients à rappeler une information, telle que le nom d'une personne, ou à exécuter un comportement donné en réponse à la présentation d'un indice. En effet, les bénéfices apportés aux patients MA doivent s'inscrire dans une perspective plus large intégrant les aspects de la vie quotidienne, tels que les capacités fonctionnelles dans les activités instrumentales ou la qualité de vie des patients. De plus, afin d'augmenter le transfert potentiel de ces techniques de prise en charge dans les activités de la vie quotidienne, la revalidation doit également intégrer une intervention auprès de l'aidant consistant à l'aider à superviser à son domicile les activités du patient entraînées au cours des séances.

Récemment, un essai contrôlé randomisé en simple aveugle a été proposé afin d'évaluer si la revalidation cognitive permettait d'améliorer le fonctionnement des patients MA dans les activités de la vie quotidienne (Graff et al., 2006). Dans cette étude, un programme de revalidation cognitive individuelle a été proposé à un échantillon de 114 patients MA au cours de dix séances réparties sur une durée de cinq semaines. Ce programme était fondé sur l'entraînement de stratégies compensatoires (aides internes) et l'utilisation de stratégies environnementales (aides externes). Cette étude comprenait également une intervention individuelle auprès des aidants dans laquelle ceux-ci apprenaient à superviser efficacement et à contourner les difficultés que pouvait rencontrer le patient dans la réalisation de ses activités. Les résultats de cette étude suggèrent que l'intervention cognitive individuelle apporte un bénéfice significatif dans les aptitudes physiques et instrumentales pour les patients, une meilleure qualité de la vie pour les patients et les aidants, et un meilleur sentiment de compétence recueilli auprès des aidants, se maintenant y compris seize semaines après l'intervention. Cette étude illustre l'intérêt des programmes de revalidation cognitive visant à privilégier l'adéquation entre le contenu des programmes d'intervention, les besoins individuels et les capacités cognitives des patients.

Cet essai contrôlé randomisé a le mérite d'évaluer les bénéfices de la revalidation cognitive de façon rigoureuse sur un plan méthodologique et avec un échantillon de patients relativement conséquent. Au contraire, les bénéfices des programmes de revalidation ont le plus

souvent été rapportés à partir de l'étude de cas uniques (Lekeu et al., 2002) ou sur de petits groupes de patients (Cherry et al., 2005 ; Clare et al., 2000). De plus, les bénéfices de ces techniques ont fréquemment été rapportés en l'absence de groupe contrôle qui ne bénéficie pas de programme de rééducation (Bird et al., 1995 ; Camp & Schaller, 1989) et en l'absence de mesures d'efficacité à long-terme (Clare et al., 2000). La qualité méthodologique de l'étude réalisée par Graff et al. (2006) apporte, de ce point de vue, des arguments en faveur de l'efficacité de la rééducation cognitive dans la prise en charge des patients MA.

Appliquée individuellement et en général de façon hebdomadaire, la rééducation cognitive est particulièrement laborieuse et génère des coûts importants. C'est pourquoi, cette technique doit être préconisée uniquement si celle-ci permet d'améliorer efficacement le fonctionnement des patients dans la vie quotidienne. Bien que les résultats de l'étude de Graff et al. (2006), présentés plus haut, soient encourageants, il existe trop peu d'études randomisées portant sur des effectifs suffisants pour pouvoir conclure à l'efficacité de cette thérapie dans la MA. Actuellement, nous ne disposons pas d'éléments nous permettant par ailleurs de préciser de façon argumentée selon quelle intensité le programme d'intervention doit être préconisé mais aussi quels sont les déterminants individuels, relatifs au patient et à l'aidant, favorables à la réussite de la rééducation.

Cette nécessité d'évaluer les déterminants de l'efficacité de la rééducation cognitive individuelle fait l'objet du présent projet de recherche. Ce projet s'inscrit dans le cadre de la vaste étude d'intervention multicentrique, coordonnée par le CMRR de Bordeaux et l'équipe « Epidémiologie et Neuropsychologie du Vieillessement » du Centre de Recherche INSERM U897. Cet essai contrôlé randomisé, appelé « ETNA3 » (pour évaluation de trois thérapies non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer), mobilise de nombreux centres hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire national (CMRR, Consultations Mémoire et Hôpitaux de Jour). L'étude ETNA3 a débuté en Janvier 2008 et prévoit d'inclure 800 patients atteints de MA aux stades légers à modérés. Trente-neuf centres ont déjà procédé à la sélection et à la randomisation de 637 patients. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité à deux ans de trois stratégies thérapeutiques non médicamenteuses (stimulation cognitive collective, thérapie par reminiscence collective, programme individualisé) en déterminant si une ou plusieurs de ces thérapies permettent de retarder l'entrée dans la phase sévère de la maladie et le délai d'entrée en institution. D'autres critères de jugement sont considérés auprès du malade tels que le déclin cognitif, les troubles du comportement, les capacités fonctionnelles, la qualité de la vie, la dépression et les coûts médico-sociaux. Outre les bénéfices auprès du malade, l'objectif de cette étude est également de déterminer si ces prises en charge permettent d'améliorer le bien être et la qualité de vie de l'aidant.

A l'inclusion, les patients sont randomisés dans une des trois thérapies ou dans le groupe de référence dans lequel les patients ne bénéficient pas de programme de prise en charge. La technique de stimulation cognitive consiste à réaliser des exercices en groupe visant à stimuler la cognition de façon générale. Ces exercices combinent des exercices cognitifs sollicitant notamment les capacités de mémoire et d'orientation spatio-temporelle ainsi que des exercices plus écologiques visant à renforcer des activités de la vie quotidienne telles que la préparation des repas, l'habillage ou la toilette ou encore les activités de loisirs. La thérapie par réminiscence est quant à elle fondée sur l'évocation en groupe d'évènements du passé personnellement vécus à travers différentes thématiques autobiographiques (mariage, naissance, vacances, ...). Des supports variés peuvent être utilisés comme support de réminiscence (photos, journaux, disques, ...). Enfin, le programme de prise en charge individualisé vise à s'adapter aux besoins et à définir un programme de prise en charge spécifique à chaque patient afin d'améliorer une activité de la vie quotidienne importante au maintien de la qualité de vie. La technique de revalidation cognitive proposée dans le cadre de cet essai est fondée sur les principes du modèle de revalidation cognitive Sélection – Optimisation – Compensation (Freund & Baltes, 1998), discuté plus haut. En effet, au cours des premières séances, le psychologue doit sélectionner et hiérarchiser selon leur degré d'importance une liste d'activités de la vie quotidienne, adaptées aux capacités et aux besoins du patient. Afin d'optimiser la réalisation de ces activités, celles-ci sont entraînées de façon répétée au cours des séances, en s'appuyant sur les capacités préservées du patient et en respectant ses centres d'intérêts et d'expertise. Le renforcement de l'utilisation de stratégies internes et environnementales au cours des séances d'entraînement est destiné à compenser les déficits qui faisaient auparavant obstacles à la réalisation des activités sélectionnées.

Au sein de cette vaste étude et dans la continuité de ce travail de thèse, nous nous attacherons à identifier les différentes conditions favorables à la réussite de la revalidation et permettant d'optimiser l'efficacité de cette approche. Au sein des nombreuses variables recueillies au cours du suivi, nous essaierons de dégager quelles sont les déterminants relatifs à l'intensité de l'intervention, tels que la fréquence des séances et la durée de l'intervention, mais aussi les déterminants socio-démographiques (âge, sexe, niveau d'étude), cognitifs (sévérité de la démence), psychologiques et de personnalité (dépression, anxiété, attente en matière de consultation) de l'efficacité de la revalidation cognitive. Ce projet permettra de déterminer à terme les conditions à recommander afin d'améliorer la prise en charge des patients et ce, d'autant plus si la revalidation cognitive est jugée par ailleurs plus efficace que les autres techniques de prise en charge incluses au sein de cet essai.

5. Conclusion générale

Compte tenu du vieillissement général de la population et de l'augmentation de la prévalence de la MA, un effort de recherche sans précédent a été déployé afin d'améliorer la description des troubles cognitifs des patients mais également des facteurs de risque associés à la probabilité de survenue de la maladie. En effet, afin de répondre à la problématique croissante de santé publique que représente cette maladie, notre compréhension de sa complexité sémiologique et diagnostique a considérablement progressé ces dernières décennies. Cette dynamique de recherche est destinée à développer des stratégies de prévention adaptées permettant de diminuer le risque de survenue de maladie et des conséquences néfastes du vieillissement sur l'autonomie de la personne âgée.

Outre la nécessité de développer des stratégies de prévention efficaces des incapacités liées au vieillissement et à la MA, il est par ailleurs indispensable d'améliorer les conditions de prise en charge de la MA car le nombre de patients va considérablement augmenter dans les années à venir. La prise en charge de cette maladie a souffert de l'attitude pessimiste adoptée face à une maladie devant laquelle on avait le sentiment de ne pouvoir rien faire. En effet, on a longtemps estimé que les interventions de revalidation employées par les professionnels de santé (psychologue, ergothérapeute, orthophoniste, ...) ne présentaient pas vraiment d'intérêt pour des patients généralement considérés comme incapables d'intégrer des compétences nouvelles. Ces stratégies de revalidation étaient au mieux vouées à l'échec, au pire, néfastes pour les patients. Cette attitude a constitué un frein important dans le développement et l'application de techniques de prise en charge des patients.

Alors que les patients MA ont été longtemps tenus à l'écart des programmes de revalidation, les personnes atteintes par cette maladie ne doivent pas être les laissées-pour-compte des nouveaux modes de penser du soin. En effet, il est indispensable d'adapter le soin apporté aux malades et de faire évoluer notre compréhension de la maladie en tant que cible potentielle des programmes d'intervention, à partir des aspects de la maladie susceptibles d'être adaptés et améliorés, telles que les capacités cognitives résiduelles. A travers cette thèse, nous avons abordé de nombreux exemples qui témoignent de l'existence de capacités cognitives résiduelles qui persistent y compris aux stades les plus avancés de la maladie. Ces capacités préservées ouvrent des perspectives favorables au développement de stratégies thérapeutiques efficaces et pertinentes pour les patients. Après des années de recherche expérimentale sur la définition de ces capacités préservées dans la MA, il est actuellement nécessaire d'appliquer nos connaissances à la prise en charge des patients et de définir quelles sont les conditions susceptibles d'exploiter de façon optimale ces capacités. En ce sens, nous

avons délimité au sein de ce travail de thèse certaines conditions permettant de moduler les performances de mémoire des patients et favorisant notamment l'émergence de la trace mnésique pouvant être accédée par des voies de récupération implicite de l'information. Actuellement, il demeure essentiel d'approfondir notre connaissance des fondements complexes qui régissent ces techniques afin d'optimiser l'efficacité de ces approches de revalidation. Même si on ne maîtrise pas encore de façon précise le contenu de ces différentes techniques, il est également nécessaire d'évaluer les bénéfices de ces programmes d'intervention dans une perspective plus large, en mesurant notamment l'impact à long-terme de ces techniques sur le comportement ou la qualité de vie des patients. En effet, bien que certaines d'entre elles soient très largement diffusées et génèrent, de ce point de vue, des coûts financiers et humains importants, on ne sait pas actuellement si ces méthodes apportent un réel bénéfice dans la vie quotidienne du malade. Cette problématique a motivé la réalisation du vaste essai d'intervention multicentrique ETNA 3, coordonné par notre équipe de recherche à Bordeaux, dont l'enjeu est de pouvoir émettre de façon argumentée des recommandations sur les stratégies de prise en charge à préconiser pour les patients et leur famille et, plus généralement, d'apporter des réponses face à la problématique croissante que représente la prise en charge de la MA dans nos sociétés.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbenhuis, M.A., Raaijmakers, W.G., Raaijmakers, J.G., & van Woerden, G.J. (1990). Episodic memory in dementia of the Alzheimer type and in normal ageing: similar impairment in automatic processing. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *42*, 569-583.
- Abrisqueta-Gomez, J., Bueno, O.F., Oliveira, M.G., & Bertolucci, P.H. (2002). Recognition memory for emotional pictures in Alzheimer's patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, *105*, 51-54.
- Albert, M.S., Cohen, C., & Koff, E. (1991). Perception of affect in patients with dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*, *48*(8), 791-795.
- Albert, M.S., Jones, K., Savage, C.R., Berkman, L., Seeman, T., Blazer, D., et al. (1995). Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychology and Aging*, *10*, 578-589.
- Allen, P.A., Goldstein, B., Madden, D.J., & Mitchell, D.B. (1997). Adult age differences in long-term semantic priming. *Experimental Aging Research*, *23*, 107-135.
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J.M., Le Carret, N., Helmer, C., Letenneur, L., et al. (2005). The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*, *128*, 1093-1101.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J.M., Peres, K., Barberger-Gateau, P., et al. (2008). Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Annals of Neurology*, *64*, 492-498.
- Amieva, H., Phillips, L.H., Della Sala, S., & Henry, J.D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, *127*(Pt 5), 949-964.
- Appell, J., Kertesz, A., & Fisman, M. (1982). A study of language functioning in Alzheimer patients. *Brain and Language*, *17*, 73-91.
- Ashendorf, L., Jefferson, A.L., O'Connor, M.K., Chaisson, C., Green, R.C., & Stern, R.A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *23*, 129-137.
- Auchterlonie, S., Phillips, N.A., & Chertkow, H. (2002). Behavioral and electrical brain measures of semantic priming in patients with Alzheimer's disease: implications for access failure versus deterioration hypotheses. *Brain and Cognition*, *48*, 264-267.
- Bäckman, L., Almkvist, O., Nyberg, L., & Andersson, J. (2000). Functional changes in brain activity during priming in Alzheimer's disease. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*, 134-141.
- Bäckman, L., Almkvist, O., Andersson, J., Nordberg, A., Winblad, B., Reineck, R., & Långström, B. (1997). Brain activation in young and older adults during implicit and explicit retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience* *9*, 378-391.
- Bäckman, L., Jones, S., Berger, A.K., Laukka, E.J., & Small, B.J. (2005). Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*, *19*, 520-531.
- Bäckman, L., & Small, B.J. (1998). Influences of cognitive support on episodic remembering: tracing the process of loss from normal aging to Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, *13*, 267-276.
- Baddeley, A., & Wilson, B.A. (1994). When implicit learning fails: amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*, *32*, 53-68.
- Baker, T.J., Graybeal, L.S., & Barrett, A.M. (2006). Internally generated memory testing: results of repeated test administration. *Experimental Aging Research*, *32*, 447-460.
- Baltes, P.B. (1997). On the incomplete architecture of human ontogeny. Selection, optimization, and compensation as foundation of developmental theory. *American Psychologist*, *52*, 366-380.
- Baltes, P.B., & Baltes, M.M. (1990). Psychological perspectives on successful aging: The model of selective optimization with compensation. In P. B. Baltes & M. M. Baltes (Eds.), *Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences* (pp. 1-34). New

- York: Cambridge University Press.
- Balthazar, M.L., Cendes, F., & Damasceno, B.P. (2008). Semantic error patterns on the Boston Naming Test in normal aging, amnesic mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease: is there semantic disruption? *Neuropsychology*, *22*, 703-709.
- Barrett, A.M., Crucian, G.P., Schwartz, R.L., & Heilman, K.M. (2000). Testing memory for self-generated items in dementia: method makes a difference. *Neurology*, *54*, 1258-1264.
- Bassuk, S.S., Glass, T.A., & Berkman, L.F. (1999). Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Annals of Internal Medicine*, *131*, 165-173.
- Beatty, W.W., English, S., & Winn, P. (1998). Long-lived picture priming in normal elderly persons and demented patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *4*, 336-341.
- Beauregard, M., Chertkow, H., Gold, D., & Bergman, S. (2001). The impact of semantic impairment on word stem completion in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *39*, 302-314.
- Bell-McGinty, S., Podell, K., Franzen, M., Baird, A.D., & Williams, M.J. (2002). Standard measures of executive function in predicting instrumental activities of daily living in older adults. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *17*, 828-834.
- Belleville, S., Peretz, I., & Malenfant, D. (1996). Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, *34*, 195-207.
- Bergerbest, D., Gabrieli, J.D., Whitfield-Gabrieli, S., Kim, H., Stebbins, G.T., Bennett, D.A., et al. (2009). Age-associated reduction of asymmetry in prefrontal function and preservation of conceptual repetition priming. *Neuroimage*, *45*, 237-246.
- Bier, N., Van Der Linden, M., Gagnon, L., Desrosiers, J., Adam, S., Louveaux, S., et al. (2008). Face-name association learning in early Alzheimer's disease: a comparison of learning methods and their underlying mechanisms. *Neuropsychological Rehabilitation*, *18*, 343-371.
- Bird, M., Alexopoulos, P., & Adamowicz, J. (1995). Success and failure in five case studies: Use of cued recall to ameliorate behaviour problems in senile dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *10*(4), 305-311.
- Bird, M., & Luszcz, M. (1991). Encoding specificity, depth of processing, and cued recall in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*, 508-520.
- Bird, M., & Luszcz, M. (1993). Enhancing memory performance in Alzheimer's disease: acquisition assistance and cue effectiveness. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*, 921-932.
- Blanken, G., Dittmann, J., Haas, J.C., & Wallech, C.W. (1987). Spontaneous speech in senile dementia and aphasia: implications for a neurolinguistic model of language production. *Cognition*, *27*, 247-274.
- Blaxton, T.A. (1989). Investigating dissociations among memory measures: Support for a transfer appropriate processing framework. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *15*, 657-668.
- Blessing, A., Keil, A., Linden, D.E., Heim, S., & Ray, W.J. (2006). Acquisition of affective dispositions in dementia patients. *Neuropsychologia*, *44*, 2366-2373.
- Boller, F., El Massioui, F., Devouche, E., Traykov, L., Pomati, S., & Starkstein, S.E. (2002). Processing emotional information in Alzheimer's disease: effects on memory performance and neurophysiological correlates. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *14*, 104-112.
- Bondi, M.W., Kaszniak, A.W., Rapcsak, S.Z., & Butters, M.A. (1993). Implicit and explicit memory following anterior communicating artery aneurysm rupture. *Brain and Cognition*, *22*, 213-229.

- Braak, H., & Braak, E. (1991). Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections. *Brain Pathology*, *1*, 213-216.
- Brandt, J., Spencer, M., McSorley, P., & Folstein, M.F. (1988). Semantic activation and implicit memory in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *2*, 112-119.
- Brown, A.S., Jones, T.C., & Mitchell, D.B. (1996). Single and Multiple Test Repetition Priming in Implicit Memory. *Memory*, *4*, 159-173.
- Brown, A.S., & Mitchell, D.B. (1994). A reevaluation of semantic versus nonsemantic processing in implicit memory. *Memory and Cognition*, *22*, 533-541.
- Buckner, R.L., Petersen, S.E., Ojemann, J.G., Miezin, F.M., Squire, L.R., & Raichle, M.E. (1995). Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *Journal of Neuroscience*, *15*, 12-29.
- Burnham, H., & Hogervorst, E. (2004). Recognition of facial expressions of emotion by patients with dementia of the Alzheimer type. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *18*, 75-79.
- Buschke, H., Sliwinski, M.J., Kuslansky, G., & Lipton, R.B. (1997). Diagnosis of early dementia by the Double Memory Test: encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, *48*, 989-997.
- Cacho Gutiérrez, J., García García, R., & Fernández Calvo, B. (2000). Study of the effects of verbal priming in Alzheimer's disease [Estudio del efecto priming verbal en la enfermedad de Alzheimer] *Neurologia*, *15*, 330-336.
- Cadieux, N.L., & Greve, K.W. (1997). Emotion processing in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *3*, 411-419.
- Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H.J., & McGaugh, J.L. (1995). The amygdala and emotional memory. *Nature*, *377*, 295-296.
- Camp, C.J., Foss, J.W., O'Hanlon, A.M., & Stevens, A.B. (1996). Memory interventions for persons with dementia. *Applied Cognitive Psychology*, *10*, 193-210.
- Camp, C.J., & Schaller, J.R. (1989). Epilogue: Spaced-retrieval memory training in an adult day-care center. *Educational Gerontology*, *15*, 641-648.
- Camp, C.J., & Stevens, A.B. (1990). Spaced -retrieval: A memory intervention for dementia of the Alzheimer's type (DAT). *Clinical Gerontologist*, *10*, 658-661.
- Carlesimo, G.A., Mauri, M., Fadda, L., Turriziani, P., & Caltagirone, C. (2001). Intact cross-modality text-specific repetition priming in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *23*, 569-580.
- Carlesimo, G.A., Mauri, M., Graceffa, A.M., Fadda, L., Loasses, A., Lorusso, S., et al. (1998). Memory performances in young, elderly, and very old healthy individuals versus patients with Alzheimer's disease: evidence for discontinuity between normal and pathological aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*, 14-29.
- Carlesimo, G.A., Mauri, M., Marfia, G.A., Fadda, L., Turriziani, P., & Caltagirone, C. (1999). Lexical and conceptual components of stem completion priming in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *37*, 1049-1059.
- Cave, C.B., & Squire, L.R. (1992). Intact and long-lasting repetition priming in amnesia. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, *18*(3), 509-520.
- Challis, B.H., & Brodbeck, D.R. (1992). Level of Processing Affects Priming in Word Fragment Completion *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *18*, 595-607.
- Cherry, K.E., & Simmons-D'Gerolamo, S.S. (2005). Long-term effectiveness of spaced-retrieval memory training for older adults with probable Alzheimer's disease. *Experimental Aging Research*, *31*, 261-289
- Chertkow, H., & Bub, D. (1990). Semantic memory loss in dementia of Alzheimer's type. What do various measures measure? *Brain*, *113*, 397-417.
- Clague, F., Dudas, R.B., Thompson, S.A., Graham, K.S., & Hodges, J.R. (2005).

- Multidimensional measures of person knowledge and spatial associative learning: can these be applied to the differentiation of Alzheimer's disease from frontotemporal and vascular dementia? *Neuropsychologia*, *43*, 1338-1350.
- Clare, L., & Jones, R.S. (2008). Errorless learning in the rehabilitation of memory impairment: a critical review. *Neuropsychological Review*, *18*, 1-23.
- Clare, L., Wilson, B.A., Carter, G., Breen, K., Gosses, A., & Hodges, J.R. (2000). Intervening with everyday memory problems in dementia of Alzheimer type: an errorless learning approach. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *22*, 132-146.
- Clare, L., Wilson, B.A., Carter, G., Hodges, J.R., & Adams, M. (2001). Long-term maintenance of treatment gains following a cognitive rehabilitation intervention in early dementia of Alzheimer type: A single case study. *Neuropsychological Rehabilitation*, *11*, 477-494.
- Clare, L., & Woods, R.T. (2004). Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: A review. *Neuropsychological Rehabilitation*, *14*, 385-401.
- Clare, L., Woods, R.T., Moniz Cook, E.D., Orrell, M., & Spector, A. (2003). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Systematic Reviews*, *4*, CD003260.
- Craik, F.I.M., & Lockhart, R.S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*, 671-684.
- Croisile, B., Ska, B., Brabant, M.J., Duchene, A., Lepage, Y., Aimard, G., et al. (1996). Comparative study of oral and written picture description in patients with Alzheimer's disease. *Brain and Language*, *53*, 1-19.
- Croot, K., Hodges, J.R., & Patterson, K. (1999). Evidence for impaired sentence comprehension in early Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *5*, 393-404.
- Cummings, J.L., Houlihan, J.P., & Hill, M.A. (1986). The pattern of reading deterioration in dementia of the Alzheimer type: observations and implications. *Brain and Language*, *29*, 315-323.
- Darwin, C.R. (1872). *The expression of the emotions in man and animals*. New York: D. Appleton.
- de Frias, C.M., Nilsson, L.G., & Herlitz, A. (2006). Sex differences in cognition are stable over a 10-year period in adulthood and old age. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, *13*, 574-587.
- De Vreese, L.P., Neri, M., Fioravanti, M., Belloi, L., & Zanetti, O. (2001). Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: A review of progress. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*, 794-809
- Delacourte, A., Sergeant, N., Wattez, A., Maurage, C.A., Lebert, F., Pasquier, F., et al. (2002). Tau aggregation in the hippocampal formation: an ageing or a pathological process? *Experimental Gerontology*, *37*, 1291-1296.
- Demb, J.B., Desmond, J.E., Wagner, A.D., Vaidya, C.J., Glover, G.H., & Gabrieli, J.D. (1995). Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *Journal of Neuroscience*, *15*, 5870-5878.
- Deweert, B., Ergis, A.M., Fossati, P., Pillon, B., Boller, F., Agid, Y., et al. (1994). Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex*, *30*, 113-126.
- Deweert, B., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1993). Mirror reading in Alzheimer's disease: normal skill learning and acquisition of item-specific information. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*, 789-804.
- Dick, M.B., Kean, M.L., & Sands, D. (1989). Memory for internally generated words in Alzheimer-type dementia: breakdown in encoding and semantic memory. *Brain and Cognition*, *9*, 88-108.

- Dobbins, I.G., Schnyer, D.M., Verfaellie, M., & Schacter, D.L. (2004). Cortical activity reductions during repetition priming can result from rapid response learning. *Nature*, *428*, 316-319.
- Dudas, R.B., Clague, F., Thompson, S.A., Graham, K.S., & Hodges, J.R. (2005). Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *43*, 1266-1276.
- Dunn, J., & Clare, L. (2007). Learning face-name associations in early-stage dementia: comparing the effects of errorless learning and effortful processing. *Neuropsychological Rehabilitation*, *17*, 735-754.
- Eddy, M.D., Schnyer, D., Schmid, A., & Holcomb, P.J. (2007). Spatial dynamics of masked picture repetition effects. *Neuroimage*, *34*, 1723-1732.
- Ekman, P. (1982). *Emotion in the human face*. New York: Cambridge University Press.
- Ergis, A.M., Van der Linden, M., & Deweer, B. (1995). Cross-form priming in normal aging and in mild dementia of the Alzheimer type. *Cortex*, *31*, 699-710.
- Eslinger, P.J., & Benton, A.L. (1983). Visuo-perceptual performances in aging and dementia: clinical and theoretical implications. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *5*, 213-220.
- Eustache, F., Giffard, B., Rauchs, G., Chetelat, G., Piolino, P., & Desgranges, B. (2006). [Alzheimer's disease and human memory]. *Revue Neurologique*, *162*, 929-939.
- Evans, J.J., Wilson, B.A., Schuri, U., Andrade, J., Baddeley, A., Bruna, O., Canavan, T., Sala, S.D., Green, R., Laaksonen, R., Lorenzi, L., & Taussik, I. (2000). A comparison of 'errorless' and 'trial-and-error' learning methods for teaching individuals with acquired memory deficits. *Neuropsychological Rehabilitation*, *10*, 67-101.
- Fabrigoule, C., Letenneur, L., Dartigues, J.F., Zarrouk, M., Commenges, D., & Barberger-Gateau, P. (1995). Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *Journal of the American Geriatric Society*, *43*, 485-490.
- Faust, M.E., Balota, D.A., & Multhaup, K.S. (2004). Phonological blocking during picture naming in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, *18*, 526-536.
- Fernandez-Duque, D., & Black, S.E. (2005). Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, *43*, 1673-1687.
- Ferraro, F.R., Balota, D.A., & Connor, L.T. (1993). Implicit memory and the formation of new associations in nondemented Parkinson's disease individuals and individuals with senile dementia of the Alzheimer type: a serial reaction time (SRT) investigation. *Brain and Cognition*, *21*, 163-180.
- Fleischman, D.A., & Gabrieli, J.D. (1998). Repetition priming in normal aging and Alzheimer's disease: a review of findings and theories. *Psychology and Aging*, *13*, 88-119.
- Fleischman, D.A., Gabrieli, J.D., Gilley, D.W., Hauser, J.D., Lange, K.L., Dwornik, L.M., et al. (1999). Word-stem completion priming in healthy aging and Alzheimer's disease: the effects of age, cognitive status, and encoding. *Neuropsychology*, *13*, 22-30.
- Fleischman, D.A., Gabrieli, J.D., Rinaldi, J.A., Reminger, S.L., Grinnell, E.R., Lange, K.L., et al. (1997). Word-stem completion priming for perceptually and conceptually encoded words in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *35*, 25-35.
- Fleischman, D. A., Gabrieli, J. D. E., Reminger, S., Rinaldi, J., Morrell, F., & Wilson, R. (1995). Conceptual Priming in Perceptual Identification for Patients With Alzheimer's Disease and a Patient With Right Occipital Lobectomy. *Neuropsychology*, *9*, 187-197.
- Flicker, C., Ferris, S.H., Crook, T., & Bartus, R.T. (1987). Implications of memory and language dysfunction in the naming deficit of senile dementia. *Brain and Language*, *31*, 187-200.
- Forbes-McKay, K.E., & Venneri, A. (2005). Detecting subtle spontaneous language decline in early Alzheimer's disease with a picture description task. *Neurological Sciences*, *26*, 243-254.
- Forbes, K.E., Shanks, M.F., & Venneri, A. (2004). The evolution of dysgraphia in Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin*, *63*, 19-24.

- Fox, N.C., Warrington, E.K., Freeborough, P.A., Hartikainen, P., Kennedy, A.M., Stevens, J.M., et al. (1996). Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain*, *119*, 2001-2007.
- Fratiglioni, L., Paillard-Borg, S., & Winblad, B. (2004). An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology*, *3*, 343-353.
- Fratiglioni, L., Viitanen, M., von Strauss, E., Tontodonati, V., Herlitz, A., & Winblad, B. (1997). Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology*, *48*, 132-138.
- Fratiglioni, L., Wang, H.X., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*, *355*, 1315-1319.
- Freund, A.M., & Baltes, P.B. (1998). Selection, optimization, and compensation as strategies of life management: correlations with subjective indicators of successful aging. *Psychology and Aging*, *13*, 531-543.
- Fujimori, M., Imamura, T., Yamashita, H., Hirono, N., Ikejiri, Y., Shimomura, T., et al. (1998). Age at onset and visuocognitive disturbances in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *12*, 163-166.
- Gabrieli, J.D., Corkin, S., Mickel, S.F., & Growdon, J.H. (1993). Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behavioral Neuroscience*, *107*, 899-910.
- Gabrieli, J.D., Keane, M.M., Stanger, B.Z., Kjelgaard, M.M., Corkin, S., & Growdon, J.H. (1994). Dissociations among structural-perceptual, lexical-semantic, and event-fact memory systems in Alzheimer, amnesic, and normal subjects. *Cortex*, *30*(1), 75-103.
- Gaestel, Y., Amieva, H., Letenneur, L., Dartigues, J.F., & Fabrigoule, C. (2006). Cube drawing performances in normal ageing and Alzheimer's disease: data from the PAQUID elderly population-based cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *21*, 22-32.
- Gardiner, J.M., Dawson, A.J., & Sutton, E.A. (1989). Specificity and generality of enhanced priming effects for self-generated study items. *American Journal of Psychology*, *102*, 295-305.
- Garrard, P., Patterson, K., Watson, P.C., & Hodges, J.R. (1998). Category specific semantic loss in dementia of Alzheimer's type. Functional-anatomical correlations from cross-sectional analyses. *Brain*, *121*, 633-646.
- Geiser, C., Lehmann, W., Corth, M., & Eid, M. (2008). Quantitative and qualitative change in children's mental rotation performance. *Learning and Individual Differences*, *18*, 419-429.
- Giannakopoulos, P., Gold, G., Duc, M., Michel, J.P., Hof, P.R., & Bouras, C. (1999). Neuroanatomic correlates of visual agnosia in Alzheimer's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*, *52*, 71-77.
- Giffard, B., Laisney, M., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). Can the emotional connotation of concepts modulate the lexico-semantic deficits in Alzheimer's disease? *Neuropsychologia*, *47*, 258-267.
- Glisky, E.L., & Rabinowitz, J.C. (1985). Enhancing the Generation Effect Through Repetition of Operations. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *11*, 193-205.
- Glisky, E.L., Schacter, D.L., & Tulving, E. (1986). Learning and retention of computer-related vocabulary in memory-impaired patients: method of vanishing cues. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *8*, 292-312.
- Golby, A., Silverberg, G., Race, E., Gabrieli, S., O'Shea, J., Knierim, K., et al. (2005). Memory encoding in Alzheimer's disease: an fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain*, *128*, 773-787.
- Gooding, P.A., Mayes, A.R., & van Eijk, R. (2000). A meta-analysis of indirect memory tests

- for novel material in organic amnesics. *Neuropsychologia*, 38, 666-676.
- Goshen-Gottstein, Y., & Kempinsky, H. (2001). Probing memory with conceptual cues at multiple retention intervals: a comparison of forgetting rates on implicit and explicit tests. *Psychonomic Bulletin Review*, 8, 139-146.
- Grady, C.L., Furey, M.L., Pietrini, P., Horwitz, B., & Rapoport, S.I. (2001). Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 124, 739-756.
- Graf, P., Mandler, G., & Haden, P.E. (1982). Simulating amnesic symptoms in normal subjects. *Science*, 218, 1243-1244.
- Graf, P., & Schacter, D.L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 11, 501-518.
- Graff, M.J., Vernooij-Dassen, M.J., Thijssen, M., Dekker, J., Hoefnagels, W.H., & Rikkert, M.G. (2006). Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 333, 1196.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3, 13-36.
- Grober, E., & Kawas, C. (1997). Learning and retention in preclinical and early Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 12, 183-188.
- Grosse, D.A., Wilson, R.S., & Fox, J.H. (1990). Preserved word-stem-completion priming of semantically encoded information in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 5, 304-306.
- Hall, C.B., Derby, C., LeValley, A., Katz, M.J., Verghese, J., & Lipton, R.B. (2007). Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology*, 69, 1657-1664.
- Hamann, S.B., Monarch, E.S., & Goldstein, F.C. (2000). Memory enhancement for emotional stimuli is impaired in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 14, 82-92.
- Hargrave, R., Maddock, R.J., & Stone, V. (2002). Impaired recognition of facial expressions of emotion in Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14, 64-71.
- Harris, I.M., & Miniussi, C. (2003). Parietal lobe contribution to mental rotation demonstrated with rTMS. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 315-323.
- Hart, R.P., Kwentus, J.A., Harkins, S.W., & Taylor, J.R. (1988). Rate of forgetting in mild Alzheimer's-type dementia. *Brain and Cognition*, 7, 31-38.
- Heil, M., & Jansen-Osmann, P. (2008). Sex differences in mental rotation with polygons of different complexity: Do men utilize holistic processes whereas women prefer piecemeal ones? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61, 683-689.
- Heindel, W.C., Cahn, D.A., & Salmon, D.P. (1997). Non-associative lexical priming is impaired in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 35, 1365-1372.
- Helmer, C., Damon, D., Letenneur, L., Fabrigoule, C., Barberger-Gateau, P., Lafont, S., et al. (1999). Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology*, 53, 1953-1958.
- Helzner, E.P., Scarmeas, N., Cosentino, S., Portet, F., & Stern, Y. (2007). Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 64, 1749-1754.
- Henderson, V.W., Buckwalter, J.G., Sobel, E., Freed, D.M., & Diz, M.M. (1992). The agraphia of Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 777-784.
- Henry, J.D., Crawford, J.R., & Phillips, L.H. (2004). Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis. *Neuropsychologia*, 42, 1212-1222.
- Herlitz, A., Adolfsson, R., Bäckman, L., & Nilsson, L.G. (1991). Cue utilization following different forms of encoding in mildly, moderately, and severely demented patients with Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 15, 119-130.
- Hirono, N., Mori, E., Ikejiri, Y., Imamura, T., Shimomura, T., Ikeda, M., et al. (1997).

- Procedural memory in patients with mild Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 8, 210-216.
- Hirono, N., Yamadori, A., Mori, E., Yamashita, H., Takatsuki, Y., & Tokimasa, A. (1996). Tactile perceptual skill learning and motor skill learning in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*, 9, 11-16
- Hochhalter, A.K., Overmier, J.B., Gasper, S.M., Bakke, B.L., & Holub, R.J. (2005). A comparison of spaced retrieval to other schedules of practice for people with dementia. *Experimental Aging Research*, 31, 101-118.
- Hodges, J.R. (2006). Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, 129, 2811-2822.
- Hodges, J.R., Salmon, D.P., & Butters, N. (1992). Semantic memory impairment in Alzheimer's disease: failure of access or degraded knowledge? *Neuropsychologia*, 30, 301-314.
- Huff, F.J., Mack, L., Mahlmann, J., & Greenberg, S. (1988). A comparison of lexical-semantic impairments in left hemisphere stroke and Alzheimer's disease. *Brain and Language*, 34(2), 262-278.
- Hughes, J.C., Graham, N., Patterson, K., & Hodges, J.R. (1997). Dysgraphia in mild dementia of Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, 35, 533-545.
- Hultsch, D.F., Hertzog, C., Small, B.J., & Dixon, R.A. (1999). Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline in aging? *Psychology and Aging*, 14, 245-263.
- Hutton, S., Sheppard, L., Rusted, J.M., & Ratner, H.H. (1996). Structuring the acquisition and retrieval environment to facilitate learning in individuals with dementia of the Alzheimer type. *Memory*, 4, 113-130.
- Ikeda, M., Mori, E., Hirono, N., Imamura, T., Shimomura, T., Ikejiri, Y., et al. (1998). Amnesic people with Alzheimer's disease who remembered the Kobe earthquake. *British Journal of Psychiatry*, 172, 425-428.
- Imamura, T., Takatsuki, Y., Fujimori, M., Hirono, N., Ikejiri, Y., Shimomura, T., et al. (1998). Age at onset and language disturbances in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 36, 945-949.
- Jacobs, D., Sano, M., Marder, K., Bell, K., Bylsma, F., Lafleche, G., et al. (1994). Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology*, 44, 1215-1220.
- Jacoby, L.L. (1983). Perceptual enhancement: persistent effects of an experience. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 9, 21-38.
- Jacoby, L.L., & Dallas, M. (1981). On the relationship between autobiographical memory and perceptual learning. *Journal of Experimental Psychology: General*, 110, 306-340.
- Jacqmin-Gadda, H., Fabrigoule, C., Commenges, D., & Dartigues, J.F. (1997). A 5-year longitudinal study of the Mini-Mental State Examination in normal aging. *American Journal of Epidemiology*, 145, 498-506.
- Janowsky, J.S., Oviatt, S.K., & Orwoll, E.S. (1994). Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behavioral Neuroscience*, 108, 325-332.
- Jelicic, M., Craik, F.I.M., & Moscovitch, M. (1996). Effects of ageing on different explicit and implicit memory tasks. *European Journal of Cognitive Psychology*, 8, 225-234.
- Jessen, F., Manka, C., Scheef, L., Granath, D.O., Schild, H.H., & Heun, R. (2002). Novelty detection and repetition suppression in a passive picture viewing task: a possible approach for the evaluation of neuropsychiatric disorders. *Human Brain Mapping*, 17, 230-236.
- Johnson, M.M., Schmitt, F.A., & Pietrukowicz, M. (1989). The memory advantages of the generation effect: age and process differences. *Journal of Gerontology*, 44, P91-94.
- Jones, S., Livner, A., & Bäckman, L. (2006). Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20, 144-152.
- Jordan, K., Wustenberg, T., Heinze, H.J., Peters, M., & Jancke, L. (2002). Women and men

- exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. *Neuropsychologia*, 40, 2397-2408.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E.J., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2008). Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behavioural Neurology*, 19, 35-40.
- Kalla, T., Downes, J.J., & Van den Broek, M. (2001). The pre-exposure technique: Enhancing the effects of errorless learning in the acquisition of face-name associations. *Neuropsychological Rehabilitation* 11, 1-16.
- Karlsson, T., Bäckman, L., Herlitz, A., Nilsson, L.G., Winblad, B., & Osterlind, P.O. (1989). Memory improvement at different stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 27, 737-742.
- Karlsson, T., Borjesson, A., Adolfsson, R., & Nilsson, L.G. (2002). Successive memory test performance and priming in Alzheimer's disease: evidence from the word-fragment completion task. *Cortex*, 38, 341-355.
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., et al. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology*, 23, 138-144.
- Kazui, H., Mori, E., Hashimoto, M., Hirono, N., Imamura, T., Tanimukai, S., et al. (2000). Impact of emotion on memory. Controlled study of the influence of emotionally charged material on declarative memory in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 177, 343-347.
- Keane, M.M., Gabrieli, J.D., Fennema, A.C., Growdon, J.H., & Corkin, S. (1991). Evidence for a dissociation between perceptual and conceptual priming in Alzheimer's disease. *Behavioral Neuroscience*, 105, 326-342.
- Kempler, D., Almor, A., Tyler, L.K., Andersen, E.S., & MacDonald, M.C. (1998). Sentence comprehension deficits in Alzheimer's disease: a comparison of off-line vs. on-line sentence processing. *Brain and Language*, 64, 297-316.
- Kensinger, E.A., Anderson, A., Growdon, J.H., & Corkin, S. (2004). Effects of Alzheimer disease on memory for verbal emotional information. *Neuropsychologia*, 42, 791-800.
- Kensinger, E.A., Brierley, B., Medford, N., Growdon, J.H., & Corkin, S. (2002). Effects of normal aging and Alzheimer's disease on emotional memory. *Emotion*, 2, 118-134.
- Knopman, D.S., & Nissen, M.J. (1987). Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 37, 784-788.
- Koff, E., Zaitchik, D., Montepare, J., & Albert, M.S. (1999). Emotion processing in the visual and auditory domains by patients with Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 32-40.
- Koscik, T., O'Leary, D., Moser, D.J., Andreasen, N.C., & Nopoulos, P. (2009). Sex differences in parietal lobe morphology: relationship to mental rotation performance. *Brain and Cognition*, 69, 451-459.
- Kosslyn, S.M., DiGirolamo, G.J., Thompson, W.L., & Alpert, N.M. (1998). Mental rotation of objects versus hands: neural mechanisms revealed by positron emission tomography. *Psychophysiology*, 35, 151-161.
- Kurylo, D.D., Allan, W.C., Collins, T.E., & Baron, J. (2003). Perceptual organization based upon spatial relationships in Alzheimer's disease. *Behavioural Neurology*, 14, 19-28.
- LaBar, K.S., Torpey, D.C., Cook, C.A., Johnson, S.R., Warren, L.H., Burke, J.R., et al. (2005). Emotional enhancement of perceptual priming is preserved in aging and early-stage Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 43, 1824-1837.
- Lambon Ralph, M.A., Patterson, K., Graham, N., Dawson, K., & Hodges, J.R. (2003). Homogeneity and heterogeneity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study of 55 cases. *Brain*, 126, 2350-2362.
- Landauer, T.K., & Bjork, R.A. (1978). Optimum rehearsal patterns and name learning. In M.M. Gruneberg, P. E. Morris & R. N. Sykes (Eds.), *Practical Aspects of Memory* (pp.

- 625-632). London: Academic Press.
- Larrabee, G.J., Youngjohn, J.R., Sudilovsky, A., & Crook, T.H., 3rd. (1993). Accelerated forgetting in Alzheimer-type dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*, 701-712.
- Laurin, D., Verreault, R., Lindsay, J., MacPherson, K., & Rockwood, K. (2001). Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Archives of Neurology*, *58*(3), 498-504.
- Lavenu, I., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H., & Van der Linden, M. (1999). Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *13*, 96-101.
- Le Carret, N., Auriacombe, S., Letenneur, L., Bergua, V., Dartigues, J.F., & Fabrigoule, C. (2005). Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: the cognitive reserve hypothesis. *Brain and Cognition*, *57*, 120-126.
- Lee, A.C., Levi, N., Davies, R.R., Hodges, J.R., & Graham, K.S. (2007). Differing profiles of face and scene discrimination deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *45*, 2135-2146.
- Lekeu, F., Wojtasik, V., Van der Linden, M., & Salmon, E. (2002). Training early Alzheimer patients to use a mobile phone. *Acta Neurologica Belgica*, *102*, 114-121.
- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J.M., & Dartigues, J.F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *66*, 177-183.
- Li, K.Z., Lindenberger, U., Freund, A.M., & Baltes, P.B. (2001). Walking while memorizing: age-related differences in compensatory behavior. *Psychological Science*, *12*, 230-237.
- Linn, M.C., & Petersen, A.C. (1985). Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: a meta-analysis. *Child Development*, *56*, 1479-1498.
- Lipinska, B., & Bäckman, L. (1997). Encoding-retrieval interactions in mild Alzheimer's disease: the role of access to categorical information. *Brain and Cognition*, *34*, 274-286.
- Lipinska, B., Bäckman, L., Mantyla, T., & Viitanen, M. (1994). Effectiveness of self-generated cues in early Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*, 809-819.
- Lustig, C., & Buckner, R.L. (2004). Preserved neural correlates of priming in old age and dementia. *Neuron*, *42*, 865-875.
- Lyketsos, C.G., Steinberg, M., Tschanz, J.T., Norton, M.C., Steffens, D.C., & Breitner, J.C. (2000). Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 708-714.
- Maccoby, E.E., & Jacklin, C.N. (1974). *The psychology of sex differences*. Stanford: Stanford University Press.
- Maki, P.M., & Knopman, D.S. (1996). Limitations of the distinction between conceptual and perceptual implicit memory: A study of Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *10*, 464-474.
- Martin, A., & Fedio, P. (1983). Word production and comprehension in Alzheimer's disease: the breakdown of semantic knowledge. *Brain and Language*, *19*(1), 124-141.
- Martinez, A.M., & Kak, A.C. (2001). PCA versus LDA. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, *23*(2), 228-233
- McKittrick, L.A., & Camp, C.J. (1993). Relearning the names of things: The spaced-retrieval intervention implemented by a caregiver. *Clinical Gerontologist*, *14*, 60-62.
- Meiran, N., & Jelicic, M. (1995). Implicit memory in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychology*, *9*, 291-303.
- Meister, I.G., Buelte, D., Sparing, R., & Boroojerdi, B. (2007). A repetition suppression effect lasting several days within the semantic network. *Experimental Brain Research*, *183*, 371-376.

- Meister, I.G., Weidemann, J., Foltys, H., Brand, H., Willmes, K., Krings, T., et al. (2005). The neural correlate of very-long-term picture priming. *European Journal of Neuroscience*, *21*(4), 1101-1106.
- Mendez, M.F., Mendez, M.A., Martin, R., Smyth, K.A., & Whitehouse, P.J. (1990). Complex visual disturbances in Alzheimer's disease. *Neurology*, *40*, 439-443.
- Metzler-Baddeley, C., & Snowden, J.S. (2005). Brief report: errorless versus errorful learning as a memory rehabilitation approach in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *27*, 1070-1079.
- Mimura, M., & Komatsu, S.I. (2007). Cognitive rehabilitation and cognitive training for mild dementia. *Psychogeriatrics*, *7*, 137-143.
- Mitchell, D.B., Hunt, R.R., & Schmitt, F.A. (1986). The generation effect and reality monitoring: evidence from dementia and normal aging. *Journal of Gerontology*, *41*, 79-84.
- Mitchell, D.B., & Schmitt, F.A. (2006). Short- and long-term implicit memory in aging and Alzheimer's disease. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, *13*, 611-635.
- Moayeri, S.E., Cahill, L., Jin, Y., & Potkin, S.G. (2000). Relative sparing of emotionally influenced memory in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, *11*, 653-655.
- Mochizuki-Kawai, H., Mochizuki, S., Midorikawa, A., Yamanaka, K., Tagaya, H., & Kawamura, M. (2006). Disappearance of memory fragments in patients with Alzheimer's disease: evidence from a longitudinal study of visual priming. *Neuropsychologia*, *44*, 1114-1119.
- Moffat, S.D., Zonderman, A.B., Metter, E.J., Blackman, M.R., Harman, S.M., & Resnick, S.M. (2002). Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *87*, 5001-5007.
- Monti, L.A., Gabrieli, J.D., Wilson, R.S., & Reminger, S.L. (1994). Intact text-specific implicit memory in patients with Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, *9*, 64-71.
- Monti, L.A., Gabrieli, J.D.E., Reminger, S.L., Rinaldi, J.A., Wilson, R.S., & Fleischman, D.A. (1996). Differential effects of aging and Alzheimer's disease upon conceptual implicit and explicit memory. *Neuropsychology*, *10*, 101-112.
- Morris, R.G. (1984). Dementia and the functioning of the articulatory loop system. *Cognitive Neuropsychology*, *1*, 143-157.
- Mortimer, J.A., Snowdon, D.A., & Markesbery, W.R. (2003). Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*, 671-679.
- Multhaup, K.S., & Balota, D.A. (1997). Generation effects and source memory in healthy older adults and in adults with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychology*, *11*, 382-391.
- Murphy, D.G., DeCarli, C., McIntosh, A.R., Daly, E., Mentis, M.J., Pietrini, P., et al. (1996). Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging and positron emission tomography study on the effect of aging. *Archives of General Psychiatry*, *53*, 585-594.
- Nestor, P.J., Fryer, T.D., Smielewski, P., & Hodges, J.R. (2003). Limbic hypometabolism in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Annals of Neurology*, *54*, 343-351.
- Organisation Mondiale de la Santé, OMS (2001). *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé*. Genève : OMS.
- Ostergaard, A.L. (1994). Dissociations between word priming effects in normal subjects and patients with memory disorders: multiple memory systems or retrieval? *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *47*, 331-364.
- Padovan, C., Versace, R., Thomas-Anterion, C., & Laurent, B. (2002). Evidence for a selective deficit in automatic activation of positive information in patients with Alzheimer's disease in an affective priming paradigm. *Neuropsychologia*, *40*, 335-339.

- Patterson, K., Graham, N., & Hodges, J.R. (1994). Reading in Dementia of the Alzheimer Type: A Preserved Ability? *Neuropsychology*, 8, 395-407
- Perri, R., Carlesimo, G.A., Serra, L., & Caltagirone, C. (2005). Characterization of memory profile in subjects with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 1033-1055.
- Perry, R.J., & Hodges, J.R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain*, 122, 383-404.
- Perry, R.J., Watson, P., & Hodges, J.R. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 38, 252-271.
- Petersen, R.C., Smith, G.E., Ivnik, R.J., Kokmen, E., & Tangalos, E.G. (1994). Memory function in very early Alzheimer's disease. *Neurology*, 44, 867-872.
- Pillon, B., Deweer, B., Agid, Y., & Dubois, B. (1993). Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Archives of Neurology*, 50, 374-379.
- Piolino, P., Desgranges, B., Belliard, S., Matuszewski, V., Lalevee, C., De la Sayette, V., et al. (2003). Autobiographical memory and autonoetic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*, 126, 2203-2219.
- Poe, M.K., & Seifert, L.S. (1997). Implicit and explicit tests: evidence for dissociable motor skills in probable Alzheimer's dementia. *Perceptual & Motor Skills*, 85, 631-634.
- Proust-Lima, C., Amieva, H., Letenneur, L., Orgogozo, J.M., Jacqmin-Gadda, H., & Dartigues, J.F. (2008). Gender and education impact on brain aging: a general cognitive factor approach. *Psychology and Aging*, 23, 608-620.
- Quoniam, N., Ergis, A.M., Fossati, P., Peretz, I., Samson, S., Sarazin, M., et al. (2003). Implicit and explicit emotional memory for melodies in Alzheimer's disease and depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 999, 381-384.
- Raichle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., MacLeod, A.M., Pardo, J.V., Fox, P.T., et al. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cerebral Cortex*, 4, 8-26.
- Rainville, C., Amieva, H., Lafont, S., Dartigues, J.F., Orgogozo, J.M., & Fabrigoule, C. (2002). Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: a study with a Tower of London task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 513-530.
- Rapcsak, S.Z., Crowell, S.C., & Rubens, A.B. (1989). Apraxia in Alzheimer's disease. *Neurology*, 39, 664-668.
- Rasmusson, D.X., Carson, K.A., Brookmeyer, R., Kawas, C., & Brandt, J. (1996). Predicting rate of cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 31, 133-147.
- Riley, G.A., Sotiriou, D., & Jaspal, S. (2004). Which is more effective in promoting implicit and explicit memory: The method of vanishing cues or errorless learning without fading? *Neuropsychological Rehabilitation*, 14, 257-283.
- Roediger, H.L., 3rd, & Blaxton, T.A. (1987). Effects of varying modality, surface features, and retention interval on priming in word-fragment completion. *Memory and Cognition*, 15(5), 379-388.
- Roediger, H.L., III, Weldon, M.S., & Challis, B.H. (1989). Explaining dissociations between implicit and explicit measures of retention: A processing account. In H.L. Roediger & F.I.M. Craik (Eds.), *Varieties of memory and consciousness: Essays in honour of Endel Tulving* (pp. 3-41). Hillsdale: Erlbaum.
- Roudier, M., Marcie, P., Grancher, A.S., Tzortzis, C., Starkstein, S., & Boller, F. (1998). Discrimination of facial identity and of emotions in Alzheimer's disease. *Journal of Neurological Sciences*, 154, 151-158.
- Rouleau, I., Salmon, D.P., & Vrbancic, M. (2002). Learning, retention and generalization of a mirror tracing skill in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 239-250.

- Russo, R., & Spinnler, H. (1994). Implicit verbal memory in Alzheimer's disease. *Cortex*, 30, 359-375.
- Sabe, L., Jason, L., Juejati, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S.E. (1995). Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 841-848.
- Salmon, D.P., Butters, N., & Chan, A.S. (1999). The deterioration of semantic memory in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 53, 108-117.
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M.X., Manly, J., & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 57, 2236-2242.
- Schacter, D.L. (1987). Implicit expressions of memory in organic amnesia: learning of new facts and associations. *Human Neurobiology*, 6, 107-118.
- Schacter, D.L., Alpert, N.M., Savage, C.R., Rauch, S.L., & Albert, M.S. (1996). Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 321-325.
- Schacter, D.L., & Buckner, R.L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, 20, 185-195.
- Schacter, D.L., Dobbins, I.G., & Schnyer, D.M. (2004). Specificity of priming: a cognitive neuroscience perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 853-862.
- Scott, L.C., Wright, G.K., Rai, G.S., Exton-Smith, A.N., & Gardiner, J.M. (1991). Further evidence of preserved memory function in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6, 583-588.
- Ska, B., Poissant, A., & Joannette, Y. (1990). Line orientation judgment in normal elderly and subjects with dementia of Alzheimer's type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12, 695-702.
- Slamecka, N.J., & Graf, P. (1978). The generation effect: Delineation of a phenomenon. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 4, 592-604.
- Small, B.J., Herlitz, A., Fratiglioni, L., Almkvist, O., & Bäckman, L. (1997). Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*, 11, 413-420.
- Souliez, L., Pasquier, F., Lebert, F., Leconte, P., & Petit, H. (1996). Generation effect in short-term verbal and visuospatial memory: comparisons between dementia of Alzheimer type and dementia of frontal lobe type. *Cortex*, 32, 347-356.
- Spinnler, H., Della Sala, S., Bandera, R., & Baddeley, A. (1988). Dementia, aging, and the structure of human memory. *Cognitive Neuropsychology*, 5, 193-211.
- Squire, L.R. (1987). *Memory and Brain*. Cambridge: Oxford University Press.
- Squire, L.R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82, 171-177.
- Squire, L.R., Zola-Morgan, J.G., Zola-Morgan, F.M., Petersen, S.E., Videen, T.O., & Raichle, M.E. (1992). Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89, 1837-1841.
- Starkstein, S.E., Sabe, L., Cuerva, A.G., Kuzis, G., & Leiguarda, R. (1997). Anosognosia and procedural learning in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 10, 96-101.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015-2028.
- Stern, Y., Albert, S., Tang, M.X., & Tsai, W.Y. (1999). Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology*, 53, 1942-1947.
- Stern, Y., Alexander, G.E., Prohovnik, I., & Mayeux, R. (1992). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 32, 371-375.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T.K., Tang, M.X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, 271, 1004-1010.
- Taconnat, L., & Isingrini, M. (2004). Cognitive operations in the generation effect on a recall

- test: role of aging and divided attention. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *30*, 827-837.
- Tailby, R., & Haslam, C. (2003). An investigation of errorless learning in memory-impaired patients: improving the technique and clarifying theory. *Neuropsychologia*, *41*, 1230-1240.
- Thomsen, T., Hugdahl, K., Ersland, L., Barndon, R., Lundervold, A., Smievoll, A.I., et al. (2000). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of sex differences in a mental rotation task. *Medical Science Monitor*, *6*, 1186-1196.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A.M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., et al. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *13*, 38-46.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). New York: Academic Press.
- Tulving, E., & Thomson, D.M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*, *80*, 352-373.
- Tuokko, H., Vernon-Wilkinson, R., Weir, J., & Beattie, B.L. (1991). Cued recall and early identification of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *13*, 871-879.
- Vaidya, C.J., Gabrieli, J.D., Monti, L.A., Tinklenberg, J.R., & Yesavage, J.A. (1999). Dissociation between two forms of conceptual priming in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *13*, 516-524.
- Valenzuela, M.J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological Medicine*, *36*, 441-454.
- Van der Linden, M., & Juillerat, A.C. (1998). [Management of cognitive deficits in patients with Alzheimer's disease]. *Revue Neurologique*, *154*, S137-143.
- van Turennout, M., Ellmore, T., & Martin, A. (2000). Long-lasting cortical plasticity in the object naming system. *Nature Neuroscience*, *3*, 1329-1334.
- Vecchi, T., Monticellai, M.L., & Cornoldi, C. (1995). Visuo-spatial working memory: structures and variables affecting a capacity measure. *Neuropsychologia*, *33*, 1549-1564.
- Vecchi, T., Richardson, J.T.E., & Cavallini, E. (2005). Passive storage versus active processing in working memory: Evidence from age-related variations in performance. *European Journal of Cognitive Psychology* *17*(4), 521-539.
- Vecchi, T., Saveriano, V., & Paciaroni, L. (1998). Storage and processing working memory functions in Alzheimer-type dementia. *Behavioural Neurology*, *11*, 227-231.
- Venneri, A., Forbes-Mckay, K.E., & Shanks, M.F. (2005). Impoverishment of spontaneous language and the prediction of Alzheimer's disease. *Brain*, *128*, E27.
- Verfaellie, M., Keane, M.M., & Johnson, G. (2000). Preserved priming in auditory perceptual identification in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, *38*, 1581-1592.
- Voyer, D., Voyer, S., & Bryden, M.P. (1995). Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychological Bulletin*, *117*(2), 250-270.
- Wagner, A.D., Koutstaal, W., Maril, A., Schacter, D.L., & Buckner, R.L. (2000). Task-specific repetition priming in left inferior prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, *10*, 1176-1184.
- Wang, H.X., Karp, A., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2002). Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *American Journal of Epidemiology*, *155*, 1081-1087.
- Weiss, E., Siedentopf, C.M., Hofer, A., Deisenhammer, E.A., Hoptman, M.J., Kremser, C., et al. (2003). Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neuroscience Letters*, *344*, 169-172.
- Whalley, L.J., Deary, I.J., Appleton, C.L., & Starr, J.M. (2004). Cognitive reserve and the

- neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*, 3, 369-382.
- Wheeler, M.A., Stuss, D.T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological Bulletin*, 121, 331-354.
- Wiggs, C.L., Martin, A., & Sunderland, T. (1997). Monitoring frequency of occurrence without awareness: evidence from patients with Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19, 235-244.
- Wiggs, C.L., Weisberg, J., & Martin, A. (2006). Repetition priming across the adult lifespan--the long and short of it. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 13(3-4), 308-325.
- Willems, S., Adam, S., & Van der Linden, M. (2002). Normal mere exposure effect with impaired recognition in Alzheimer's disease. *Cortex*, 38, 77-86.
- Willingham, D.B., Peterson, E.W., Manning, C., & Brashear, H.R. (1997). Patients with Alzheimer's disease who cannot perform some motor skills show normal learning of other motor skills. *Neuropsychology*, 11, 261-271.
- Wilson, R.S., Bennett, D.A., Gilley, D.W., Beckett, L.A., Barnes, L.L., & Evans, D.A. (2000). Premorbid reading activity and patterns of cognitive decline in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 57, 1718-1723.
- Winograd, E., Goldstein, F.C., Monarch, E.S., Peluso, J.P., & Goldman, W.P. (1999). The mere exposure effect in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 13, 41-46.
- Witherspoon, D., & Moscovitch, M. (1989). Stochastic independence between two implicit memory tasks. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 15(1), 22-30.
- Woo, E., & Schmitter-Edgecombe, M. (2009). Aging and semantic cueing during learning and retention of verbal episodic information. *Aging, Neuropsychology and Cognition*, 16, 103-119.
- Yano, M., Umeda, S., & Mimura, M. (2008). Preserved priming but insensitivity to perceptual fluency on recognition judgments in Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 8, 178-187.
- Zunzunegui, M.V., Alvarado, B.E., Del Ser, T., & Otero, A. (2003). Social networks, social integration, and social engagement determine cognitive decline in community-dwelling Spanish older adults. *Journal of Gerontology*, 58, S93-S100.

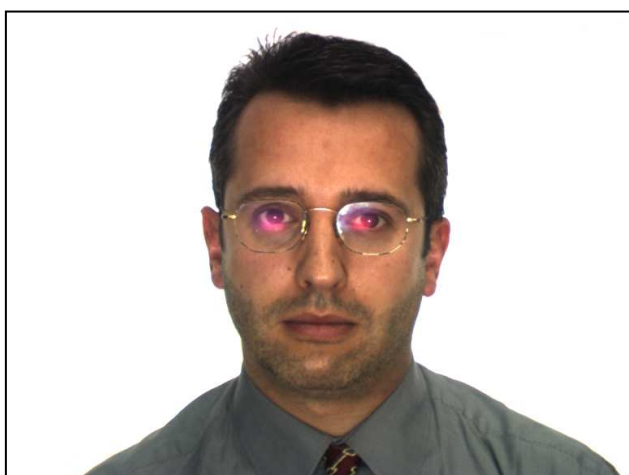
ANNEXES

Document 1 : photographies issues de la batterie AR face database sélectionnées dans la procédure testant l'influence du contenu émotionnel sur les performances de mémoire implicite dans la maladie d'Alzheimer

- **Photographies des visages cibles associées aux histoires**



- Photographies des visages distracteurs



Document 2 : histoires rédigées et validées dans la procédure testant l'influence du contenu émotionnel sur les performances de mémoire implicite dans la maladie d'Alzheimer

- **Histoires joyeuses :**

« Cet homme a gagné hier au loto une grosse somme d'argent. Il est très heureux et va pouvoir réaliser tous ses projets. Comme il est très généreux, il compte donner de l'argent à ceux qu'il aime ».

« Cet homme vient d'être l'heureux grand-père d'une ravissante petite fille. C'est une grande joie pour lui et sa femme d'être grands-parents. Dès demain, ils fêteront avec toute la famille l'arrivée de ce nouveau bonheur ».

- **Histoires tristes :**

« Cet homme a été percuté par une voiture. Gravement blessé, il est demeuré un long moment inconscient sur la route. Transporté trop tard à l'hôpital, le chirurgien a dû pratiquer hier l'amputation de ses deux jambes ».

« Cet homme a été brutalement agressé hier par un individu complètement ivre. Projeté à terre, il a reçu de très violents coups de pieds au ventre. Bien qu'il ait hurlé sa souffrance, personne n'est venu l'aider ».

Epreuve de titres

Ce travail de thèse a donné lieu aux publications suivantes :

Millet X., Le Goff M., Bouisson J., Dartigues J.F., & Amieva H. (2009). Encoding processes influence word-stem completion priming in Alzheimer's disease: a meta-analysis, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, in press.

Millet, X., Raoux, N., Le Carret, N., Bouisson, J., Dartigues, J.F., & Amieva, H. (2009). Gender-related differences in visuo-spatial cognition persists in Alzheimer's disease, *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 783-789.

Millet, X., Le Goff, M., Auriacombe, S., Fabrigoule, C., Dartigues, J.F., & Amieva, H. (2008). Exploring different routes of recovery from memory in Alzheimer's disease: evidence for preserved long-term priming. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30, 828-835.

Résumés de congrès publiés :

Millet X., Raoux N., Le Carret N., Bouisson J., Dartigues J.F., Amieva H. (2009). Effet différentiel du sexe sur les déficits visuo-spatiaux dans la maladie d'Alzheimer. *Revue de Neuropsychologie*, 1, p 263.

Autres publications :

Amieva, H., Le Goff, M., **Millet, X.**, Orgogozo, J.M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H., & Dartigues, J.F. (2008). Prodromal Alzheimer's Disease : successive emergence of the clinical symptoms, *Annals of Neurology*, 64, 492-498.

Amieva, H., Carcaillon, L., Rouzel' Alzit-Schuermans, P., **Millet, X.**, Dartigues, J.F., & Fabrigoule, C. (2007). [Cued and uncued memory tests: norms in elderly adults from the 3 Cities epidemiological study]. *Revue Neurologique*, 163, 205-221.

Ce travail de thèse a donné lieu aux communications orales ou affichées suivantes :

Millet X., Raoux N., Le Carret N., Bouisson J., Dartigues J.F., Amieva H. Effet différentiel du sexe sur les déficits visuo-spatiaux dans la maladie d'Alzheimer. *Réunion de printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française*, Montréal, 21-22 mai 2009.

Millet X., Le Carret N., Raoux N., Gaëstel Y., Auriacombe S., Dartigues J.F., Amieva H. Effet différentiel du sexe sur les déficits visuo-spatiaux dans la maladie d'Alzheimer. *9ème réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés*, Nice, 20-22 novembre 2007.

Millet X., Dartigues J.F., Fabrigoule C., Amieva H. Episodic Memory Impairment in Alzheimer's disease: Encoding or Retrieval Deficits? *International Neuropsychological Society Mid-year meeting*, Bilbao, 4-7 juillet 2007.

Millet X., Dartigues J.F., Fabrigoule C., Amieva H. Mise en évidence d'un effet d'amorçage perceptif à long-terme dans la Maladie d'Alzheimer. *Réunion d'hiver de la Société de Neuropsychologie de Langue Française*, Paris, 2 décembre 2006.

Millet X., Delord S., Amieva H. Episodic Memory Impairment in Alzheimer's disease: Encoding or Retrieval Deficits? *Journée scientifique « Mémoire et Vieillesse »*, Bordeaux, 22 septembre 2006.

Autres communications :

Lutz, O., Colombeau, M., Hoffa, S., Matharan, F., Le Goff, M., **Millet, X.**, Dartigues, J.F., Amieva, H. Troubles de l'écriture dans les stades prodromaux de la maladie d'Alzheimer : étude des paramètres qualitatifs de l'écriture d'une phrase sur une période de 7 ans. *Réunion de printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française*, Montréal, 21-22 mai 2009.

Stoykova, R., Matharan, F., **Millet, X.**, Dartigues, J.F., Amieva, H. Caractéristiques du réseau social et risque de démence dans un délai de 12 ans. *Réunion de printemps de la Société de Neuropsychologie de Langue Française*, Montréal, 21-22 mai 2009.

Millet X., Matharan F., Dartigues J.F., Amieva, H. Corrélats de la plainte mnésique chez les hommes et les femmes au cours du vieillissement. *10ème colloque international sur le vieillissement cognitif*, Boulogne-Billancourt, 4-5 septembre 2008.