
Réduction du volume hippocampique et plainte cognitive subjective : facteurs de risque du déclin de la mémoire épisodique

Auteur : Sarberg, Clara

Promoteur(s) : Collette, Fabienne

Faculté : Faculté de Psychologie, Logopédie et Sciences de l'Éducation

Diplôme : Master en logopédie, à finalité spécialisée en neuropsychologie du langage et troubles des apprentissages verbaux

Année académique : 2021-2022

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/13986>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Réduction du volume hippocampique et
plainte cognitive subjective : facteurs de risque
du déclin de la mémoire épisodique ?

Mémoire présenté par Clara Sarberg en vue de
l'obtention du grade de Master en Logopédie

Promotrice : Collette Fabienne

Année académique 2021-2022

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord ma promotrice, Madame Collette, pour ses précieux conseils lors de la rédaction de mon mémoire ainsi que pour sa patience, sa disponibilité et sa bienveillance.

Je voudrais également remercier Daphné pour tout le temps qu'elle m'a accordé durant la rédaction de ce mémoire, notamment pour répondre à toutes mes questions mais aussi pour ses précieuses explications et conseils ; ainsi que Catherine, qui m'a permis de réaliser sereinement l'ensemble de mes testings.

Je tiens également à remercier tous les volontaires sans qui ce mémoire n'aurait pu se faire.

Un grand merci aux membres de mon jury d'avoir pris le temps de lire mon travail.

Un immense merci à mes amis et amies proches pour leur présence et leur soutien durant toutes ces années. Je n'oublierai jamais tous les instants magiques passés ensemble. Ils sont tous gravés à jamais dans mon esprit.

Je ne remercierai jamais assez ma famille et plus particulièrement mes frères pour leur amour et soutien inconditionnel. Malgré leurs taquineries, ils ont toujours été confiants dans la réalisation de mes études et de ce mémoire.

Enfin, je remercie mes parents, toujours prêts à m'aider et à m'encourager. Malgré qu'ils ne soient pas familiers avec ce sujet de mémoire, ils ont toujours pris le temps de discuter avec moi et me conseiller. Je leur suis infiniment reconnaissante pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

Une pensée toute particulière pour ma grand-mère, qui aurait été, sans aucun doute, la première à lire ce travail.

Sommaire

I) Introduction	7
II) Introduction théorique	10
1) Vieillessement normal : fonctions cognitives et modifications cérébrales	10
1.1 Vieillessement et fonctions cognitives	10
1.1.1 Évolution des fonctions cognitives au cours du vieillissement.....	10
1.1.2 Cas particulier de la mémoire et de son vieillissement	10
1.1.2.1. Les différentes formes de mémoire	10
1.1.2.2. Mémoire épisodique et vieillissement normal.....	12
1.2 Les modifications cérébrales dans le vieillissement normal	15
1.2.1 Substrats neurobiologiques globaux dans le vieillissement normal.....	15
1.2.2 Substrats neurobiologiques spécifiques dans le vieillissement normal.....	18
1.3 Variabilité des effets du vieillissement sur la cognition	19
2) Vieillessement normal et plaintes cognitives subjectives.....	20
2.1 Définitions et prévalence des plaintes cognitives subjectives	20
2.1.1 Définition	20
2.1.2 Caractéristiques de la plainte cognitive.....	22
2.1.3 Évaluation des plaintes subjectives	23
2.2 Plaintes subjectives lors du vieillissement normal	25
2.2.1 Distinction entre plainte bénigne et plainte suspecte	25
2.2.2 Relations avec le volume hippocampique et le cortex entorhinal	25
2.2.3 Relations avec les performances objectives	26
2.3 Plaintes subjectives et MA	27
2.3.1 Plainte subjective de mémoire : phase préclinique	27
2.3.2 Plainte subjective : facteur de risque de la MA.....	27
2.3.3 Génotype de l'alipoprotéine et facteurs socio-démographiques	28
3) Vieillessement pathologique	29
3.1 Le trouble cognitif léger.....	29
3.1.1 Définition et critère diagnostique	29
3.1.2 Neuropathologie du TCL	30
3.1.3 Lien avec la MA.....	30
3.2 Modifications cérébrales de la MA.....	31
3.2.1 Atrophie cérébrale.....	31
3.3 Lien entre MA et déclin de la mémoire épisodique	32
III) Hypothèses	35
IV) Méthodologie	38
4.1 Participants	38
4.2 Evaluation cognitive globale	39
4.3 Évaluation cognitive lors du follow-up (T1)	41
4.3.1 Tests évaluant la mémoire.....	42
4.2.2 Test évaluant les fonctions attentionnelles et exécutives.....	44
4.2.3 Évaluation de la plainte cognitive subjective.....	44
4.4 Neuroimagerie	44
4.4.1 L'imagerie par résonance magnétique	45
4.4.2 La tomographie par émission de positons.....	45

4.5 Méthode d'analyse statistique	45
V) Résultats	48
5.1 Statistiques descriptives	48
5.2 Statistiques inférentielles	49
5.2.1 Analyses corrélationnelles préalables	49
5.2.2 Principaux prédicteurs du déclin mnésique	51
5.2.3 Analyse du déclin pour chaque tâche mnésique	52
5.2.4 Principaux prédicteurs du score de déclin en mémoire épisodique obtenu à la MST	52
5.2.5 Principal prédicteur du score de la mémoire épisodique obtenu à la MST selon le groupe d'âge	53
VI) Discussion	56
6.1 Principaux prédicteurs du déclin mnésique	56
6.2 Déclin mnésique après deux ans	59
6.3 Principaux prédicteurs du score à la MST	61
6.4 Principaux prédicteurs de la MST selon l'âge	62
6.5 Limites générales de l'étude	64
VII) Conclusion et perspectives de recherche	67
VIII) Bibliographie	70

Liste des abréviations

CER : Cortex entorhinal

EEG: Electro-encéphalographie

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test

KSS : Karolinska Sleepiness Scale

MA : Maladie d'Alzheimer

MCT : Mémoire à Court Terme

ME : Mémoire épisodique

ML : Mémoire Logique

MLT : Mémoire à Long Terme

GLMM : Modèle Linéaire Généralisé Mixte

MST: Mnemonic Similarity Task

TCL: Trouble Cognitif Léger

TMS : Stimulation Magnétique Transcrânienne

VAS : Visual Analogue Scale

INTRODUCTION

I) Introduction

Avec une augmentation progressive de l'espérance de vie depuis la fin de la Seconde Guerre Mondiale, on voit s'accroître le pourcentage de personnes âgées dans nos populations occidentales. Depuis le début du XX^{ème} siècle, les pouvoirs publics réalisent que ce phénomène démographique constitue un réel enjeu sociétal d'un point de vue économique, social et médical.

Dans ce contexte, on observe une augmentation de la prévalence des démences qui désignent généralement **un syndrome évolutif** se caractérisant par des troubles cognitifs (mémoire, langage, jugement, raisonnement, etc) accompagnés de troubles comportementaux et de troubles de l'humeur (agitation, dépression, agressivité, errance, insomnie) pouvant affecter les activités quotidiennes. La forme la plus commune et la plus emblématique de démence est la maladie d'Alzheimer (MA) qui touche actuellement plus de 5% de la population adulte.

La MA peut s'envisager en un continuum d'état sur lequel on distingue différents stades. Le premier est le stade préclinique qui se définit par la présence d'au moins un des trois marqueurs de la MA dans le cerveau d'un individu sain mais sans altération cognitive. Ensuite, on trouve le Trouble Cognitif Léger (TCL). À ce stade, l'individu présente quelques difficultés cognitives objectives mais qui n'altèrent pas significativement sa qualité de vie. Enfin, le stade démentiel (ou clinique) où des biomarqueurs peuvent être identifiés chez l'individu, avec un dysfonctionnement à la fois global et de l'autonomie.

Actuellement, le TCL est considéré comme la première manifestation de la MA. Néanmoins, dans ce mémoire de recherche nous nous intéresserons davantage à l'étape précédant le TCL.

Dans le cadre de la présente étude, nous nous sommes particulièrement orientés vers les plaintes cognitives subjectives dans la mesure où il n'existe pas de signes neurologiques spécifiques à la MA. Son diagnostic est donc tardif. Pour pallier à cette difficulté et ainsi obtenir un diagnostic plus précoce de la maladie, il peut s'avérer utile de prendre en considération les plaintes des sujets de façon anticipée. Effectivement, certains individus présentent des plaintes mnésiques avant même qu'elles soient détectées par des tests neuropsychologiques (Mendonça et al., 2016). Néanmoins, ces plaintes sont subjectives et ne garantissent pas un diagnostic précis. Il pourrait donc être intéressant d'analyser les bases cérébrales des patients avec plaintes cognitives subjectives pour identifier d'éventuelles anomalies, telles que l'atrophie hippocampique. En effet, l'hippocampe est une structure fondamentale dans le fonctionnement de la mémoire épisodique. Son atrophie est une caractéristique majeure de la MA.

Ce mémoire a donc pour objectif d'examiner si la plainte cognitive subjective et la baisse du volume hippocampique contribuent au déclin en mémoire épisodique.

Cadre théorique

II) Introduction théorique

1) Vieillessement normal : fonctions cognitives et modifications cérébrales

1.1 Vieillessement et fonctions cognitives

1.1.1 Évolution des fonctions cognitives au cours du vieillissement

Il est avéré que les fonctions cognitives sont impactées au cours du vieillissement, avec une baisse significative d'efficacité de nombreuses fonctions cognitives telles que l'attention soutenue, la mémoire à court terme, mémoire épisodique, sémantique, épisodique, immédiate et procédurale.

D'autres fonctions cognitives de haut niveau, appelées communément les fonctions exécutives (ou fonction du lobe frontal) sont des fonctions cognitives de haut niveau, intervenant dans des tâches complexes, qui regroupent les fonctions impliquées dans les processus d'inhibition, de planification, flexibilité mentale, de mise à jour et de contrôle des activités (Dubois et al., 1994 ; Daniels et al., 2006). Sous-tendues par le lobe frontal réputé très sensible au vieillissement, les fonctions exécutives sont particulièrement affectées lors du vieillissement (Collette & Salmon, 2014).

1.1.2 Cas particulier de la mémoire et de son vieillissement

1.1.2.1. Les différentes formes de mémoire

La mémoire est multiple et organisée en plusieurs sous-systèmes interconnectés mais toutefois autonomes (Atkinson & Shiffrin, 1968). Tout d'abord, la mémoire est sous-tendue par trois étapes successives : l'apprentissage d'informations ou l'encodage caractérisé par la capacité à acquérir de nouvelles informations par l'intermédiaire des organes sensoriels ; le stockage permettant de faire perdurer cette information dans le temps et la récupération consistant à récupérer l'information.

Selon le modèle d'Atkinson et Shiffrin (1968), il existerait plusieurs mémoires. En premier lieu, il est important de différencier la mémoire à court terme (MCT) de celle à long terme (MLT). La MCT permet le maintien d'un nombre restreint d'informations (7 à 8 en moyenne) pendant un temps relativement court (20 à 30 secondes). Le transfert d'une information de la MCT vers

celle à long terme est facilitée par la mémoire de travail, qui, sans être complètement dissociée de la mémoire à court terme, consiste en une forme particulière de la MCT où l'information peut être manipulée (Baddeley & Hitch, 1974). D'après Baddeley, la mémoire de travail comporte en effet trois sous-systèmes : la boucle phonologique, le calepin visuospatial et l'administrateur central. La boucle phonologique est spécialisée dans le stockage temporaire de l'information verbale alors que le calepin visuospatial est responsable du maintien temporaire des informations visuo-spatiale et de la manipulation d'images mentales. L'administrateur central sélectionne les stratégies cognitives et coordonne les informations en provenance de différentes sources. La mémoire de travail faisant partie intégrante de la mémoire à court terme permet de stocker et de manipuler les informations (Baddeley, 1986). La mémoire de travail est impactée par le vieillissement (Collette et al., 2007). Dans cette étude, il est montré que le vieillissement est lié à une diminution des performances dans les tâches évaluant la mémoire de travail.

En regard de la MCT, on trouve la MLT qui permet de maintenir en mémoire de manière illimitée des informations. Elle peut aussi se décomposer en sous-systèmes que sont la mémoire déclarative et non déclarative. La mémoire déclarative renvoie aux représentations des connaissances générales (sémantiques) et spécifiques (épisodiques) facilement verbalisables et accessibles à la conscience (Tulving & Markovitsch, 1990). Au cours du vieillissement normal, les études montrent que le stock de connaissances sémantiques reste intact. Cette mémoire est peu impactée par le vieillissement (Burke & MacKay 1997 ; Milton et al., 2020). En effet, lorsque l'on administre des tests de vocabulaire, les performances restent stables au cours de la vie. Cependant, l'accès rapide à ces connaissances peut être ralenti et par conséquent, la récupération devient moins efficace. La mémoire non déclarative comprend la mémoire procédurale qui est la mémoire des automatismes. Elle est responsable de l'encodage, du stockage et des procédures qui sous-tendent les habiletés (Tulving & Markovitsch, 1998), malgré des connaissances difficilement verbalisables qui s'expriment principalement sous la forme d'action finalisée. La mémoire procédurale intervient dans l'apprentissage d'habiletés motrices.

Dans le cadre de notre travail de recherche nous nous intéressons à l'évolution de la ME dans le vieillissement normal.

1.1.2.2. Mémoire épisodique et vieillissement normal

La mémoire épisodique est un système d'encodage, de stockage et de récupération d'informations et d'épisodes personnellement vécus, situés dans un contexte temporel et spatial (Tulving, 1972). Au sein de la mémoire épisodique (ME), on retrouve la mémoire épisodique visuelle qui traite les informations visuelles telles que l'apprentissage des images constituées de scènes visuelles et la ME verbale traite les informations verbales telles que les listes de mots. Les caractéristiques de la ME sont sa spécificité, sa capacité à représenter un événement spécifique et surtout de le localiser dans le temps et l'espace. C'est la seule mémoire à mémoriser le contexte d'encodage (avec la mémoire autobiographique).

La ME est soutenue par des réseaux de substance blanche reliant les régions frontales, temporales et pariétales. Elle implique de nombreuses structures telles que l'hippocampe, le cortex entorhinal (CER), périrhinal, le corps mamillaire, le fornix, des noyaux thalamiques, le gyrus cingulaire et le cingulum (Trepel, 2012). Les régions du cortex préfrontal gauche seraient impliquées dans l'encodage d'une information en ME alors que les régions préfrontales droites sont associées à la récupération d'information épisodique. Ce réseau est aussi appelé le circuit de Papez. L'hippocampe interagit avec l'ensemble des structures citées précédemment et représente une structure clé dans le fonctionnement mnésique. Il s'active lors d'une récupération consciente d'un épisode d'apprentissage et est impliqué dans les processus de détection de la nouveauté (Van der Linden, 2003 ; Barbeau et al., 2017).

De nombreuses études évoquent un déficit de la ME au cours du vieillissement (Craik et Lockhart, 1978 ; Spencer & Ratz, 1995 ; Korkki et al, 2020). Plus spécifiquement, certains aspects de la ME déclinent plus que d'autres, avec une accélération après l'âge de 60 ans. Afin de comprendre ce déficit, il est intéressant d'étudier l'impact du vieillissement sur les trois processus mis en jeu dans la ME (encodage, stockage et récupération).

Tout d'abord, l'encodage est la première étape de la mémorisation qui s'avère déterminante pour le stockage et la récupération de l'information mémorisée. Craik et Lockhart (1978) ont postulé que le maintien d'une trace mnésique est fonction de la profondeur du traitement lors de la phase d'encodage préalable. Plus le traitement serait élaboré, plus la trace mnésique serait résistante dans le temps. La baisse des performances mnésiques observée chez les personnes âgées serait principalement due à une diminution des ressources cognitives ce qui entraînerait plus de difficultés pour encoder de façon élaborée et profonde. Cet encodage moins profond entraîne ainsi un maintien moins important de la trace mnésique.

Le stockage est la capacité à maintenir les informations précédemment encodées. Il est généralement évalué en calculant les taux d'oubli. Ergis & Eusop-Roussel., 2008) ne montrent

pas une augmentation des taux d'oublis avec l'avancée en âge lorsque le délai de récupération est relativement court. Cependant, quand ce dernier dépasse plusieurs heures, les sujets âgés oublient plus rapidement les informations. Certaines études expliquent ces données par la baisse d'efficacité des mécanismes de consolidation potentiellement due aux modifications de sommeil chez les sujets âgés.

Enfin, la récupération mnésique. Celle-ci constitue le processus qui permet à une information d'être extraite de la mémoire à long terme (Korkki et al, 2020). Strauss et al. (1996) démontrent que les sujets âgés sont en difficulté dans les tâches de rappel et de reconnaissance. Par ailleurs, on peut observer plus d'erreurs de confusion de source chez les sujets âgés (Spencer & Raz, 1995 ; Ergis & Eusop-Roussel., 2008). Par exemple, plus de confusions sont commises pour retrouver qui a donné une information particulière. De plus, les personnes âgées présentent une organisation à la fois subjective (la façon dont le sujet regroupe les mêmes mots) et catégorielle (façon dont le sujet regroupe des mots appartenant au même catégorie) plus faible (Struss et al., 1996). Enfin, l'étude menée par Souchay et al. (2000) montre que la « sensation de savoir » diminue avec l'âge. En effet, les adulte « jeunes » obtiennent de meilleures performances de récupération en mémoire épisodique que les sujets âgés.

De manière générale, plus la tâche proposée serait « difficile » (en proposant beaucoup d'items à rappeler, la nature du test, etc.), plus les effets de l'âge seraient marqués.

Outre ces trois phases mnésiques, il en existe d'autres qui interviennent dans l'encodage et le stockage d'informations. La séparation de pattern est une activité sous tendue par la ME qui peut se définir comme la capacité à discriminer des expériences similaires, mais toutefois légèrement différentes et intervient pendant la phase d'encodage (Jiang, 2020). Cette capacité permet en effet aux individus régulièrement confrontés à ce type d'information de différencier deux représentations très similaires. Il est donc nécessaire d'utiliser un processus appelé « binding », qui relie entre elles les caractéristiques d'un événement afin de former un souvenir cohérent. La séparation de pattern est sous-tendue par l'hippocampe où les régions DG et CA3 jouent des rôles spécifiques. En effet, les régions DG et CA3 montrent une activité électrique correspondant à une activité importante de séparation de pattern (Yassa et al., 2011). On évalue généralement cette fonction à l'aide de la Mnemonic Similarity Task (MST). Dans son étude, Jiang (2020), administre la MST aux participants. Les résultats montrent une différence significative de l'activité des régions CA3 et du DG lors de la présentation d'un leurre et d'un nouveau stimulus. Cela démontre que ces deux régions réagissent différemment aux images de leures, comme s'il s'agissait d'un stimulus nouveau. De plus, des performances moindres dans

les tâches de séparation de pattern et de mémoire de reconnaissance sont associées à des baisses du volume du DG et de la région CA3, respectivement, chez les adultes de plus de 60 ans. Ces parties étant atrophiées par le vieillissement, cela explique la réduction des performances en tâche de séparation de patterns (Yassa et al., 2011). Ce processus s'explique par une augmentation de la rareté de l'activité neuronale lorsque les patterns se propagent du EC au DG puis à la région CA3.

En parallèle, on retrouve une autre fonction nécessaire qui est la récupération consciente d'un épisode. Pour cela, nous utilisons un processus de complément de pattern, sous-tendu par la ME. Ce processus peut être défini comme la capacité à récupérer une trace de mémoire stockée sur base d'un ensemble incomplet ou dégradé d'indices sensoriels (Hunsaker et al., 2013 ; Rolls, 2016). Par conséquent, la récupération peut être plus aisée grâce au processus de complément de pattern. Marr (1971) explique ce processus par le réseau auto-associatif de l'hippocampe.

Enfin, Normal et O'reilly (2003) mettent en évidence une autre forme de mémoire, la mémoire de reconnaissance, qui fait partie de la mémoire déclarative. Celle-ci permet d'affirmer si un stimulus présenté (objet, personne, événement) a déjà été rencontré précédemment. La mémoire de reconnaissance repose en effet sur deux grands mécanismes différents mais toutefois complémentaires : la recollection et la familiarité. On retrouve de nombreuses définitions dans la littérature scientifique, mais toutes s'accordent pour dire que le processus de recollection dépend de la mémoire épisodique alors que le sentiment de familiarité découle de la mémoire sémantique. La recollection est un mécanisme de récupération consciente et spécifique de l'information avec une possibilité de remise en contexte. Cela s'apparente à une « remise-ensemble » des divers éléments d'un souvenir. En revanche, le processus de familiarité correspond à un sentiment de déjà vu, vécu, mais sans être véritablement spécifique. Ce processus repose sur une activation des représentations perceptives de l'item (Mandler, 1980). Concernant la recollection (le sujet se souvient et restitue l'information dans son contexte d'encodage), les effets du vieillissement sont évidents. Cependant, la récupération qui repose sur la familiarité est résistante au vieillissement.

Les fonctions cognitives et exécutives sous-tendues par le cerveau étant impactées au cours du vieillissement normal, il est intéressant d'analyser comment se matérialise ce vieillissement cérébral.

1.2 Les modifications cérébrales dans le vieillissement normal

1.2.1 Substrats neurobiologiques globaux dans le vieillissement normal

Au cours du vieillissement, des modifications à la fois structurelles et fonctionnelles apparaissent au niveau du cerveau et se répercutent sur les fonctions cognitives (Tandetnik, 2015).

De façon générale, notre cerveau s'atrophie en vieillissant. En effet, les études ont démontré de manière consistante que le volume cérébral diminue au cours du vieillissement (Raz et al., 1997 ; Long et al, 2012) avec un rythme accru de ce déclin au fur et à mesure de l'avancée en âge (Raz et al., 2005). Cette diminution est d'environ 2% par décennie. L'étude longitudinale de Scahill et al. (2003), montre une réduction du volume cérébral (l'atrophie est d'en moyenne 0,32% par an), du cortex temporal (0,68%) et de l'hippocampe (0,82%). De plus, ils observent une augmentation du volume des ventricules.

Le vieillissement s'avère être ainsi un processus hétérogène qui n'affecte pas toutes les structures cérébrales de la même manière. Fjell et al (2009) suggèrent que les altérations toucheraient plus précocement les régions antérieures (notamment le cortex préfrontal) que postérieures. De par sa grande sensibilité au dioxygène, le cortex préfrontal connaît une atrophie importante au cours du vieillissement. Un hypométabolisme général du cerveau est observé mais cet hypométabolisme se retrouve davantage marqué au niveau du cortex préfrontal (Newman et al, 2020). L'ensemble de ces caractéristiques sont visibles à l'imagerie et témoignent d'un vieillissement cérébral normal.

En parallèle de l'atrophie cérébrale, des anomalies de la substance blanche sont également observées. Il apparaît que la substance blanche du cerveau connaît des modifications au cours du vieillissement. Selon les auteurs, la substance blanche suivrait une courbe en U. Son volume augmente jusqu'au début de l'âge adulte, se stabilise puis décline au cours du vieillissement (Greenwood, 2007 ; Kennedy et al., 2009). De plus, les méthodes d'imageries structurelles mettent en évidence des lésions de la substance blanche appelées « hyperintensités de la substance blanche » observables au cours du vieillissement. Le principal facteur de risque d'apparition de celles-ci est l'âge. Ces lésions de la substance blanche se retrouvent de manière diffuse dans l'ensemble du cerveau mais sont plus concentrées dans les régions frontales (Fazekas et al., 2005). Comme pour l'atrophie cérébrale, les hyperintensités touchent d'abord

les régions antérieures puis les postérieures, et sont plus fréquentes dans les lobes frontaux et pariétaux que dans les lobes temporaux et occipitaux, selon une étude de Gooties et al. (2004).

Concernant le volume de la substance blanche, certaines études montrent sa stabilité au cours du temps. Cependant, d'autres études démontrent l'inverse en affirmant qu'une réduction significative de la substance blanche apparaît au cours du temps, au moins dans certaines régions et entraîne des difficultés cognitives et notamment une perte d'autonomie et parfois l'apparition d'un syndrome démentiel (Garnier-Crussard, Desestret et al., 2020). Le volume de matière blanche décline toutefois plus rapidement dans les quatre lobes principaux que dans la région sous-corticale profonde. Dans cette même étude qui explore également la matière grise, ces auteurs observent une perte de matière grise sous-corticale modérée au cours du vieillissement, principalement dans les noyaux caudé et accumbens. Cependant, aucun changement significatif lié à l'âge n'a été détecté dans l'amygdale, les structures diencephaliques, ni dans le noyau lenticulaire ou la substance noire. En revanche, l'hippocampe - une petite structure située sur la face médiale de chaque lobe temporal - semble connaître une importante perte de substance grise comparativement aux autres régions. En plus du déclin général de la substance blanche qui est plus rapide que celui de la substance grise, ce sont les modifications de l'hippocampe qui impactent principalement le fonctionnement cognitif de la personne âgée, et par conséquent, ses capacités mnésiques.

L'hippocampe est une des parties les plus étudiées du cerveau car impliquée dans de nombreuses fonctions cognitives telles que la mémoire, l'apprentissage et les processus émotionnels. Cette structure joue un rôle important dans l'apprentissage en mémoire spatiale et la consolidation des informations passant de la mémoire à court terme à long terme. Par ailleurs, l'hippocampe est considéré comme une structure médiatrice clé dans les troubles de la mémoire (Panegyres, 2004), d'où l'intérêt de s'intéresser à son évolution au cours du vieillissement afin de mieux appréhender les difficultés mnésiques. L'hippocampe est une structure composée de plusieurs sous-champs. Parmi eux on cite, le gyrus denté (GD), les quatre champs de la corne d'Ammon (CA1-4) et le subiculum. Cette structure est particulièrement étudiée en raison de son rôle crucial dans le fonctionnement de la mémoire. Les différentes régions composant l'hippocampe ont en effet des rôles particuliers. Ainsi, le gyrus denté est responsable de l'orthogonalisation des entrées sensorielles. Par ailleurs, il participe avec la région CA3 à la séparation de formes spatiales. La région CA3 joue un rôle dans la détection de la nouveauté et la mémoire à court-terme. CA1 sert de médiateur pour les processus impliqués dans l'association et l'achèvement des schémas temporels ainsi que dans la mémoire à moyen terme

(Kesner et al., 2004). Enfin, les régions CA3 et CA1 prennent en charge la séparation temporelle des motifs.

L'impact du vieillissement sur le volume de l'hippocampe est un point essentiel dans la recherche. Il peut être déterminé par des techniques d'imagerie non invasives. Concernant l'atrophie hippocampique, les études divergent. En effet, Même si la majorité des études démontrent une atrophie hippocampique au cours du vieillissement (Fraser et al., 2015), toutes les études ne la rapportent pas (Cardenas et al., 2003). Les études rapportant une atrophie hippocampique avec l'âge affirment que le rétrécissement commence au début de l'âge adulte et s'accélère avec l'avancée en âge. Des pertes de 0,3% à 2,1% par an sont signalées. Par ailleurs, les femmes présentent une atrophie moins importante que les hommes (Miller et al., 2005 ; Fraser et al., 2015).

Comme nous l'avons précédemment vu, l'hippocampe n'est pas une structure homogène. Il est donc intéressant d'étudier l'évolution des différents sous-champs hippocampiques distinctement plutôt que de l'hippocampe dans sa globalité (Calhoun et al., 1998). Certaines études analysant les différents sous-champs montrent que la région affectée le plus tôt par le vieillissement est le subiculum alors que les quatre champs de la Corne d'Ammon et le gyrus denté semblent respectivement préservés avec l'âge. D'autres montrent au contraire, que c'est plutôt la région CA4 et le gyrus denté, qui sont les plus touchés. Les auteurs estiment que l'atrophie des différentes régions serait caractérisée comme tel pour les suivantes : CA1-CA3, 0,68%/an ; le subiculum 0,99%/an, CA4-DG -1,39%/an (Nadal et al., 2020). Enfin, selon Allen et al. (2005), l'atrophie hippocampique ne serait pas de nature linéaire et ne débiterait en moyenne qu'après l'âge de 50 ou 60 ans.

En parallèle de l'atrophie hippocampique, les auteurs affirment que la forme de l'hippocampe change au cours du temps. En effet, dans l'étude longitudinale de Wang et al. (2003), on retrouve au temps 0 une déformation vers l'intérieur de la tête de l'hippocampe ainsi que d'autres petites régions de l'aspect latéral des surfaces hippocampiques, alors qu'au temps 1, cette déformation s'est propagée en incluant encore plus la tête et les régions latérales (Wang et al., 2003).

Ces modifications normales de l'hippocampe au cours du vieillissement pourraient expliquer pourquoi certaines personnes âgées se plaignent de leur mémoire. Reste à examiner dans quelle mesure leur ressenti subjectif se concrétise objectivement. Outre ces changements généraux du cerveau, des modifications plus spécifiques sont constatées au cours du vieillissement normal.

1.2.2 Substrats neurobiologiques spécifiques dans le vieillissement normal

Lorsqu'il vieillit, des changements plus spécifiques surviennent dans le cerveau tels qu'une perte neuronale et des modifications du liquide céphalo-rachidien (West, 1993 ; Anderton, 2002).

Caractéristique du vieillissement, la perte neuronale a fait l'objet de plusieurs études qui s'accordent à dire que le vieillissement s'accompagne d'une baisse de la densité neuronale. Cette réduction peut s'expliquer simplement par une perte de neurones ou par le rétrécissement d'éléments neuronaux tels que les dendrites, plutôt que la perte réelle de cellules.

De nouvelles méthodes permettent d'estimer le nombre de neurones de régions cérébrales particulière. Ces techniques ont permis de démontrer que malgré cette perte de neurones hippocampiques qui est caractéristique du vieillissement, on ne la retrouve pas toujours (cela peut s'expliquer par la variété d'outils permettant d'estimer le nombre de neurones). En effet, de nombreuses études indiquent que le nombre de neurones reste relativement stable au cours de la vie (Calhoun et al., 1998). Néanmoins, dans le cas où cette perte neuronale est présente, elle toucherait préférentiellement la région CA1 de l'hippocampe, la première à être affectée par la MA. Malgré une perte neuronale observée dans la région CA1, elle est très limitée et non uniforme sur l'ensemble de la sous-région. De plus, toutes les études ne s'accordent pas pour dire que la perte neuronale, quand elle est présente, touche la région CA1 (Rasmussen et al., 1996 ; West, 1993). En effet, West (1993) montre que l'on retrouve chez les 13 à 85 ans une perte significative de neurones dans le subiculum (52%) et de 31% dans le hile du gyrus denté. Les trois autres régions de l'hippocampe ne montrent toutefois pas de tels changements (Miller et al., 2005).

Par ailleurs, des modifications sont observées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ainsi que des changements dopaminergiques. L'espace occupé par le LCR (qui compose de trois constituants) connaît une augmentation rapide avec l'âge (Anderton, 2002). De plus, le vieillissement peut entraîner une augmentation de la concentration de nombreuses protéines du LCR (Chen et al., 2012).

En regardant de l'augmentation de l'espace du LCR, on retrouve des changements dopaminergiques, sachant que la dopamine est un neurotransmetteur essentiel pour l'apprentissage et la motivation. De nombreuses études montrent par ailleurs que le système dopaminergique est affecté par l'avancée en âge. En effet, en vieillissant, le nombre de récepteurs dopaminergiques baisse.

La perte de tels récepteurs est constatée dans différentes régions du cerveau telles que le cortex frontal, temporal, occipital, l'hippocampe, le striatum et le thalamus. Ces changements dopaminergiques peuvent ainsi avoir un impact sur les compétences mnésiques des sujets car la dopamine module l'activité de l'hippocampe, région cruciale pour la mémoire (Tromp et al., 2015). Malgré la présence de ces changements, ces derniers n'affectent pas tout le monde de la même manière.

1.3 Variabilité des effets du vieillissement sur la cognition

Chaque individu est unique et possède ses propres caractéristiques. De nombreux travaux rapportent un déclin mnésique au cours du vieillissement affectant principalement la ME (Piolino et al., 2002 ; Pauls et al., 2013 ; Nyberg, 2017). Cependant, certaines personnes voient leur mémoire se détériorer alors que d'autres non. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par la réserve cognitive qui constitue un facteur cognitif faisant référence à la capacité du cerveau à tolérer des pathologies neurologiques telles que la MA en utilisant des mécanismes compensatoires ou d'autres stratégies de traitement cognitif (Stern, 2002 ; Tucker & Stern, 2011 ; Nyberg, 2017). En effet, les individus disposant d'une réserve cognitive importante ressentiraient plus tardivement les effets du vieillissement, comparé aux individus possédant une faible réserve, chez des individus présentant les mêmes lésions. Le concept de réserve cognitive permet ainsi d'expliquer pourquoi tous les individus ne sont pas impactés de la même manière par le vieillissement. En effet, certains individus peuvent mieux résister aux changements cérébraux induits par le vieillissement, par rapport à d'autres.

La réserve cognitive peut prendre deux formes. D'une part, le concept quantitatif et passif envisage cette réserve comme le reflet de différences individuelles dans la taille du cerveau (volume total, nombres de neurones ou synapses). Dans ce cas, un cerveau plus grand tolérerait plus de détériorations qu'un cerveau plus petit. D'autre part, l'hypothèse dynamique explique que les processus cognitifs et les réseaux cérébraux qu'une personne recrute varient pour réaliser une tâche. Cette utilisation plus optimale des réseaux cérébraux s'expliquerait par des parties innées mesurées par le quotient intellectuel ainsi que d'autres caractéristiques telles que le niveau d'étude, la qualité de vie, la pratique d'exercices physiques, etc. Ainsi, avoir une qualité de vie élevée, pratiquer une activité physique et l'accomplissement professionnel pourraient moduler la dégradation cognitive (Bastin et al., 2013).

De nombreuses études (Tucker & Stern., 2011 ; Bessi et al., 2018 ; Mungas et al., 2021) mettent en évidence le rôle modulateur de la réserve cognitive sur la ME. Les études transversales démontrent que les personnes âgées ayant un niveau d'étude élevé ou ayant une activité cognitivement stimulante (lire, assister à des conférences, etc.) ont des meilleures performances dans des épreuves mnésiques que celles ayant eu un parcours scolaire plus court ou avec moins d'activité. De façon générale, les auteurs (Bessi et al., 2018 ; Mungas et al., 2021) montrent un déclin atténué de la mémoire lors du vieillissement normal des personnes âgées ayant une réserve cognitive importante. De nombreux facteurs participent à la constitution de la réserve cognitive, dont certains apparaissent relativement tôt comme le quotient intellectuel et d'autres surviennent à l'âge adulte tels que le niveau d'étude, la maîtrise de la langue et le degré d'accomplissement professionnel. D'autres facteurs regroupent des expériences qui peuvent apparaître et se modifier au cours de la vie. Beaucoup de ces facteurs sont intercorrélés mais leur contribution à la réserve cognitive est indépendante. L'ensemble de ces données implique que la réserve cognitive n'est pas figée mais en constante évolution (Bastin et al., 2013). En marge du vieillissement cognitif normal exploré à l'aide des modifications cérébrales, il est également possible de l'examiner à l'aide des plaintes subjectives.

2) Vieillesse normale et plaintes cognitives subjectives

2.1 Définitions et prévalence des plaintes cognitives subjectives

2.1.1 Définition

La plainte cognitive subjective peut être définie comme une expression de gêne vis-à-vis de son fonctionnement cognitif. Il s'agit d'une perception personnelle que le sujet ressent à l'égard de ses capacités cognitives (Tandetnik, 2015). Dans le présent travail de recherche, nous nous intéresserons principalement à la plainte mnésique. Le sujet se sentira alors gêné par sa mémoire, qu'il percevra comme moins efficace. Cette plainte peut conduire les sujets à consulter des professionnels de santé, qui évalueront les fonctions cognitives à l'aide de tests neuropsychologiques appropriés. A la fin de cette évaluation, deux situations sont possibles : soit la plainte est objective (présence de troubles mnésiques observés lors des tests) soit subjective (non associée à des troubles de mémoire). La plainte subjective est donc caractérisée

par des difficultés exprimées par le sujet qui ne se retrouvent pas dans les tests mnésiques. La plainte de mémoire est donc une expression clinique peu spécifique.

Dans une revue de Jonker, Geerlins et Schmand (2000), la prévalence des plaintes mnésiques est estimée entre 25% et 50% dans la population générale. Plus récemment, Van Oijen et al. (2007) ont montré que 19% des sujets interrogés lors d'une étude répondaient « oui » à la question « Vous plaignez-vous de votre mémoire ? ». La prévalence des plaintes varie donc en fonction des études. Compte-tenu de la baisse des performances mnésiques avec l'âge, nous pourrions nous attendre à retrouver davantage de plaintes mnésiques chez les personnes âgées. L'étude Maastricht Aging Study (Commissaris et al. , 1998) démontre que 40% des sujets âgés entre 25 et 85 ans se plaignent de leur mémoire de façon générale et que la prévalence augmente avec l'âge. Celle-ci est de 29% chez les sujets âgés de 25 à 35 ans, de 34% chez les 40-50 ans contre 52% chez les sujets âgés de 70 à 85 ans. Bien que cette étude indique un lien entre plainte de mémoire et âge, celui-ci est inconsistant (Tandetnik, 2015) au regard de certaines études comme celle de Pearman et Storandt (2005) qui ne fait pas état d'un tel lien.

Les plaintes mnésiques peuvent donc se retrouver plus fréquemment chez les sujets âgés même si cette observation n'est pas systématique, d'autant que l'âge de la survenue de la plainte est un facteur important à prendre en considération. En effet, l'âge d'apparition de la plainte peut renseigner sur l'étiologie possible du ressenti. Les troubles neurodégénératifs apparaissant généralement après l'âge de 65 ans, une plainte mnésique d'un sujet de 20 ans ou de 65 ans n'aura pas la même signification.

Enfin, de nombreuses études ont porté sur l'association du sexe et de la plainte mnésique. Comme pour l'association avec l'âge, les résultats des études divergent. Nombreuses sont celles ne constatant pas ce lien (João et al., 2015). Cependant, une étude de Derouesné et al. (1999) démontre un degré plus élevé de plainte mnésique chez les femmes dans le groupe « jeune », mais pas dans le groupe « âgé ».

Les plaintes mnésiques peuvent en outre apparaître dans des situations variables et particulières (situation de stress par exemple), ce qui peut expliquer au moins partiellement ces différences. Bien que la plainte mnésique puisse être influencée par l'âge, elle peut également être influencée par certains traits de personnalités notamment le caractère dépressif et anxieux du sujet.

Chez les personnes âgées, la prévalence d'un syndrome dépressif (dépression majeure et mineure) serait estimée à 13,5% (Tandetnik., 2015). Les études montrent que les scores de dépression sont plus élevés chez les sujets âgés qui ont des plaintes concernant leur mémoire. Par ailleurs, l'intensité de la symptomatologie dépressive serait l'un des prédicteurs les plus

constants de la plainte mnésique (Balash et al., 2013). L'étude de Mendes et al. (2008) confirme par ailleurs ces résultats. En effet, seule la présence de symptômes dépressifs est associée à une plainte de mémoire. L'apparition de plaintes mnésiques plus fréquentes chez les sujets dépressifs pourrait s'expliquer par une perception négative du sujet déprimé sur lui-même. En effet, les sujets dépressifs ont plus de facilité pour percevoir les émotions négatives et donc plus enclins à retenir quand ils ont eu des difficultés pour se souvenir de certaines informations ou d'événements précis.

Concernant les sujets anxieux, les précédentes études relatant du lien entre plainte mnésique et anxiété sont moins nombreuses. Un lien entre l'intensité de la symptomatologie anxieuse et la plainte mnésique a toutefois été observé (Buckley et al., 2013). De plus, Derouesné et al. (1999) indiquent dans une étude que la plainte de mémoire est corrélée positivement avec l'anxiété dans deux groupes d'âges (moins et plus de 50 ans), indépendamment du sexe. Les liens éventuels entre anxiété et plaintes mnésiques sont difficiles à comprendre, d'autant que cela dépend du type de mémoire concerné et de nombreux autres facteurs parfois difficiles à contrôler. En réalité, l'anxiété pourrait être la conséquence de changements éprouvés par le sujet concernant sa mémoire (Tandetnik, 2015). Par ailleurs, les sujets anxieux présenteraient un biais attentionnel vers l'information menaçante qui se manifeste par l'interprétation des signaux ambigus comme menaçants, générant par la suite de l'anxiété. Les plaintes mnésiques non objectivées lors de tests spécifiques seraient un signal ambigu incorrectement interprété, générant alors de l'anxiété.

2.1.2 Caractéristiques de la plainte cognitive

Comme nous l'avons vu dans la section précédente, les plaintes cognitives augmentent avec l'âge. Nous allons à présent nous intéresser plus particulièrement aux caractéristiques de la plainte mnésique.

La première caractéristique étudiée est le caractère provoqué ou spontané de la plainte. Certaines personnes peuvent estimer que leur mémoire n'est plus aussi efficace qu'auparavant sans s'inquiéter pour autant. La plainte serait considérée comme provoquée si ce sujet prend conscience de ses difficultés par un auto-questionnaire qu'il est amené à remplir dans le cadre d'une étude, par exemple. En revanche, certains sujets vont remarquer une diminution de leurs capacités mnésiques mais vont spontanément s'en plaindre à des proches ou médecins. Dans ce cas, la plainte mnésique sera dite « spontanée » (Tandetnik, 2015).

Par ailleurs, cette plainte peut être accompagnée ou non d'une recherche d'aide de professionnels. Cameron et al. (1993) et Tandetnik (2015) expliquent que ressentir du stress par rapport à la santé est un prérequis à la demande d'aide. On distinguera alors la plainte mnésique avec ou sans inquiétude. Les sujets présentant une plainte mnésique avec inquiétude étant plus enclins à rechercher de l'aide. Les précédentes études montrent que parmi la population présentant une plainte mnésique, très peu demandent de l'aide. Dans son étude, Jorm (2004) confirme ses résultats en montrant que parmi les 10% d'individus qui présentent une plainte mnésique, seulement un quart des sujets affirment avoir consulté un médecin. Ce taux peut fluctuer et baisser jusqu'à 3% dans l'étude de Begum et al. (2012).

La plainte mnésique, provoquée ou spontanée, peut concerner la mémoire en général mais aussi porter sur des difficultés plus spécifiques et précises.

Également, la plainte cognitive ne se limite pas au domaine de la mémoire. On peut retrouver des plaintes dans d'autres domaines tels que l'attention mais aussi les fonctions exécutives et le langage (Langlois & Belleville, 2013). Il peut s'avérer difficile d'identifier le domaine cognitif sur lequel porte la plainte du sujet.

2.1.3 Évaluation des plaintes subjectives

Bien qu'il n'existe aucun moyen d'évaluation standard des plaintes, plusieurs questionnaires et échelles d'évaluation subjective ont été développés. Toutefois, aucun outil n'est utilisé de façon systématique (Neto & Nitrini, 2016).

Tout d'abord, il est possible d'évaluer la plainte de mémoire à l'aide d'une question avec deux possibilités de réponses : « oui » ou « non ». Généralement, on retrouve une question du type « vous considérez vous comme une personne qui oublie ? ». La réponse du sujet va déterminer s'il présente ou non une plainte mnésique. L'avantage d'utiliser une question à choix déterminé est la rapidité de la passation. Cependant, utiliser qu'une seule question peut être considéré comme une vision réductrice. En effet, certaines informations potentiellement importantes peuvent se révéler manquantes, telles que l'intensité, l'impact et la nature de la plainte.

Ensuite, il est possible d'utiliser des questionnaires d'auto-évaluation. Le sujet y indique sur une échelle de Likert la fréquence de ses oublis, l'intensité de la plainte ainsi que l'opinion qu'il a de ses propres capacités. La métacognition est donc la principale capacité requise pour répondre aux questionnaires. Parmi eux, on retrouve le *Subjective Cognitive Difficulties Scale* (McNair & Kahn, 1984), un auto-questionnaire composé de 38 items évaluant les plaintes

subjectives des sujets concernant la mémoire immédiate et différée, l'attention, le langage, l'orientation temporelle et les habiletés psychomotrices. Chaque participant peut noter son accord avec chaque proposition avec des scores allant de 0 (jamais) à 4 (la plupart du temps). Un score total élevé indique une plainte élevée. Les items des auto-questionnaires permettent d'obtenir des données qualitatives comme par exemple le type de plainte que le sujet rencontre le plus. D'autres questionnaires existent tels que *le Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)* (Broadbent et al., 1982) ou le *Squire Subjective Memory Questionnaire (SSMQ)* (Bennett-Levy & Powell, 1980). Comme mentionné précédemment, parmi l'ensemble des auto-questionnaires existants, il existe de nombreuses différences concernant le nombre de questions, le contenu des items, les domaines cognitifs évalués, etc. De plus, tous les questionnaires ne présentent pas les mêmes caractéristiques psychométriques. L'ensemble de ces différences peut potentiellement amener à des divergences au niveau des résultats.

Une autre façon d'évaluer la plainte cognitive est de faire remplir le même questionnaire par le sujet et à un proche (Caselli et al., 2014). L'utilisation d'un hétéro-questionnaire permet de comparer les scores obtenus pour éviter de surestimer ou sous-estimer les difficultés ressenties. Des entretiens semi-structurés peuvent de surcroît être utilisés afin d'évaluer les plaintes et recueillir ainsi l'opinion du sujet concernant sa mémoire. Le contenu de ce qui est dit par le sujet est ensuite soumis à une analyse de contenu (Buckley et al., 2015).

Enfin, on retrouve l'utilisation de méthodes plus écologiques de type « carnets de bord » dans lequel le sujet inscrit les difficultés qu'il rencontre. Cette méthode présente certaines limites et n'est pas régulièrement utilisée (Cavanaugh et al., 1983).

Face à la variété d'outils existants, certains critères ont été retenus pour objectiver la présence d'une plainte subjective mnésique (Rabin et al., 2017) :

- Avoir expérimenté personnellement un déclin persistant dans les habiletés cognitives ;
- Avoir des résultats dans la moyenne à des tests cognitifs (par rapport à l'âge, le genre et l'éducation).

En revanche, des critères spécifiques permettent d'exclure une plainte subjective de mémoire :

- Diagnostic de Trouble Cognitif Léger ou de démence ;
- Déclin pouvant s'expliquer par des troubles psychiatriques, maladie neurologique, des médicaments ou la prise de substances.

Après avoir défini ce que sont les plaintes mnésiques subjectives, nous allons maintenant étudier leurs répercussions dans le vieillissement normal.

2.2 Plaintes subjectives lors du vieillissement normal

2.2.1 Distinction entre plainte bénigne et plainte suspecte

Comme nous l'avons vu dans la section précédente, les plaintes mnésiques augmentent avec l'âge. Cependant, il est normal d'observer une baisse des performances mnésiques en vieillissant. Il sera donc important de distinguer une baisse des performances « normale » d'une « anormale ». Gély-Nargeot et al. (2006) indiquent une série de caractéristiques qui différencient une plainte bénigne d'une plainte suspecte.

Dans le cadre d'une plainte bénigne, le patient consulte généralement seul et à sa propre demande. Le contenu des plaintes porte sur des difficultés de rappel (par exemple retrouver le nom de personnes, d'acteurs, etc.) et d'attention (ne plus savoir où sont les lunettes). Les oublis sont principalement temporaires ce qui témoigne d'une difficulté de rappel et non de stockage. Le sujet affirme avoir une mémoire moins efficace et indique qu'il a besoin de noter plus de choses sur une feuille pour s'en souvenir. On observe un contraste important entre l'intensité de la plainte et le détail d'informations fournies par le sujet, reflétant ainsi un bon fonctionnement mnésique. Même si ces difficultés peuvent se montrer gênantes pour le sujet, elles n'entravent pas sa vie quotidienne ni son autonomie.

En revanche, la plainte suspecte est caractérisée par une consultation motivée par un proche et le sujet vient accompagner. Il arrive que le patient sous-estime ses difficultés, ce qui résulte en une discordance de discours entre le sujet et le proche. Concernant les difficultés retrouvées, les sujets ont plus de mal à suivre une conversation de groupe et présentent par ailleurs des difficultés d'orientations spatiales associées à la présence de troubles cognitifs objectifs.

Il est important de considérer que ces plaintes sont subjectives et indétectables aux tests neuropsychologiques. Il serait ainsi intéressant de s'interroger sur l'existence d'une éventuelle différence cérébrale entre les sujets avec plaintes cognitives et ceux sans plaintes, afin d'objectiver la présence d'un déclin subjectif mnésique. Pour cela, plusieurs études (Jessen et al., 2005 ; Jessen et al., 2010) se sont principalement concentrées sur le cortex entorhinal et l'hippocampe dans le contexte de plainte mnésique.

2.2.2 Relations avec le volume hippocampique et le cortex entorhinal

Le cortex entorhinal (CER) est une région du cerveau qui constitue les voies d'entrées à l'hippocampe, une structure essentielle qui fait partie intégrante du système limbique et joue un

rôle central dans la mémoire et la consolidation de la mémoire à long terme. Le volume du CER représente par ailleurs un bon prédicteur de déclin cognitif.

L'une des hypothèses de Jessen et al. (2005) stipule que les sujets avec plaintes cognitives subjectives ont un cortex entorhinal et un hippocampe moins volumineux.

Concernant le CER, une autre étude de Jessen et al. (2010), montre que son volume est réduit d'en moyenne 18% chez les sujets avec plaintes cognitives subjectives. Par ailleurs, ces auteurs n'ont pas observé de différence significative de volume entre les hémisphères droit et gauche.

Concernant le volume hippocampique, il est significativement inférieur chez les sujets avec plaintes cognitives par rapport aux sujets témoins. L'étude de Cherbuin et al. (2015) confirme ces résultats, avec une atrophie plus marquée de l'hippocampe lorsque les sujets ont des plaintes cognitives. On retrouve chez ces derniers une réduction du volume hippocampique gauche par rapport au groupe témoin. Au contraire, aucune différence significative sur l'hippocampe droit n'a été observée entre les deux groupes (Van der Flier et al., 2004). En outre, l'hippocampe n'étant pas une structure homogène, ses sous-parties vont s'atrophier de façon différente (Perrotin et al., 2015). La zone CA1 s'atrophie en premier et de manière la plus significative (Perrotin et al., 2015). Une baisse du volume du subiculum est également observée chez les patients avec plaintes cognitives subjectives ainsi que dans les régions CA2 et CA4 (Cantero et al., 2016).

2.2.3 Relations avec les performances objectives

Nous allons à présent examiner si la plainte cognitive subjective traduit les capacités objectives de mémoire.

Il peut sembler paradoxal d'évaluer le lien entre plaintes cognitives subjectives et cognition chez des individus sains dans la mesure où leur fonctionnement cognitif est normal. Malgré ces performances cognitives normales, les sujets sains peuvent néanmoins expérimenter une baisse de leurs capacités. La méta-analyse menée par Jonker (2000) stipule effectivement un lien entre plainte subjective et performances objectives, mais qui resterait de faible intensité. De nombreuses études corroborent ce résultat. Une récente étude de Corlier et al. (2020) montre ainsi une diminution des performances de mémoire épisodique et des fonctions exécutives chez les individus qui présentent plus de plaintes subjectives. Juncos-Rabadan et al. (2012) confirment ces résultats avec leur étude et démontrent que presque la moitié des participants avec des plaintes subjectives mnésiques présentent des altérations cognitives.

Burmeser, Leathem et Merrick (2016) montrent que les participants avec des plaintes cognitives subjectives ont de moins bonnes performances aux tests cognitifs. Plus la plainte cognitive subjective est forte et plus la performance objective est faible.

Ces résultats démontrent une origine biologique des plaintes cognitives subjectives (Cherbuin et al., 2015). Plus particulièrement, des plaintes concernant la mémoire chez des sujets âgés peuvent être considérées comme des preuves objectives de changements cérébraux récents qui seraient alors à l'origine des plaintes des sujets.

Par conséquent, les plaintes cognitives subjectives pourraient être envisagées comme un outil diagnostique de vieillissement pathologique.

2.3 Plaintes subjectives et MA

2.3.1 Plainte subjective de mémoire : phase préclinique

La détection de la MA est un enjeu de santé publique. En effet, il est important de repérer le plus tôt possible les sujets à risque de développer une démence pour optimiser leur prise en charge (Tandetnik, 2015).

Face à la volonté de diagnostiquer précocement la MA, la phase préclinique est devenue un axe de recherche majeur où la place accordée à la plainte mnésique est débattue (Tandetnik, 2015). Certains auteurs affirment que la plainte subjective de mémoire sans trouble objectif pourrait représenter un stade antérieur au Trouble Cognitif Léger (TCL) (Reisberg & Gauthier, 2008). Dans ce cas, la plainte serait un marqueur non invasif et économique d'une démence débutante. A ce propos, une étude de Buckley et al. (2016) montre que les sujets présentant d'importantes plaintes mnésiques subjectives ont plus de risque de progresser vers un TCL puis à une MA que ceux en présentant des faibles.

2.3.2 Plainte subjective : facteur de risque de la MA

Pour justifier l'hypothèse selon laquelle les plaintes cognitives subjectives constituent une phase préclinique de la MA, les études s'accordent pour dire que les plaintes subjectives de mémoire seraient associées avec un risque plus important de futur déclin cognitif (Jessen et al., 2007). 16 études reprises par Neto et Nutrini (2016) ont en effet montré un risque d'évolution vers un TCL ou une démence 1,5 à 3 fois plus importante chez les individus adultes présentant des plaintes cognitives subjectives. Ces résultats sont confirmés par une étude de suivi (Jessen et al., 2014) selon laquelle l'incidence de la MA est 1,5 fois plus importante chez les individus

avec plaintes cognitives subjectives que chez les sujets témoins. Par ailleurs, il apparaît que si l'individu s'inquiète de cet état de déclin, le risque de développer une MA est 2,44 fois plus important que dans le groupe témoin. Donc, un haut niveau d'anxiété est associé avec un risque accru de déclin cognitif par rapport à des niveaux plus bas.

En outre, Reisberg et al. (2010), qui ont suivi des sujets adultes pendant 7 ans, ont montré que 54,2% du groupe avec plaintes cognitives avaient évolué vers un TCL ou une démence (contre 14,9% dans le groupe témoin). Cette étude démontre également que les sujets ayant des plaintes évoluent plus rapidement vers un TCL ou une démence, environ 3,5 ans plus tôt que les sujets témoins. La méta-analyse de Mitchell (2008) confirme l'ensemble de ces données en analysant différentes études portant sur le taux de personnes ayant présenté des plaintes mnésiques subjectives et qui présentent actuellement un TCL ou une démence. Les plaintes étaient présentes chez 42,8% des personnes présentant actuellement une démence et parmi 38,2% des personnes atteintes de TCL.

Il apparaît que des facteurs spécifiques permettent d'identifier les plaintes cognitives subjectives susceptibles d'évoluer vers une démence (Rabin et al., 2017) :

- Le déclin cognitif affecte le versant mnésique plutôt qu'un autre domaine cognitif ;
- Le début du déclin subjectif doit se manifester au cours des cinq dernières années du patient ;
- L'âge de début des plaintes cognitives subjectives est d'au moins 60 ans ;
- Le sujet a des inquiétudes concernant sa mémoire ;
- Le sujet a l'impression d'avoir des performances inférieures à celles des personnes du même groupe (apparié en âge, sexe, éducation) ;
- Le déclin est confirmé par un informant ;
- Présence du génotype APOE4.

Enfin, une étude menée par Desikan confirme que la mesure du cortex entorhinal permet de mieux de prédire le risque d'évolution vers une MA.

2.3.3 Génotype de l'apolipoprotéine et facteurs socio-démographiques

L'allèle e4 du gène de l'apolipoprotéine E présent sur le chromosome 19 multiplie le risque de voir apparaître une démence de type Alzheimer. En effet, il promeut la formation de dépôts amyloïdes et de lésions de dégénérescence neurofibrillaire associée à une MA.

Dans une étude menée par Linewear et al. en 2014, les porteurs de l'APOE4 qui connaissent leur génotype, rapportent plus de plaintes mnésiques avec de moindres performances dans les mesures objectives de la mémoire que ceux ne connaissant pas leur statut génotypique. De plus, une étude plus récente (Krell-Roesch et al., 2015) a montré que les personnes cognitivement saines, porteuses de l'APOE4 et âgées de plus de 70 ans, ont une probabilité plus importante de présenter des plaintes cognitives subjectives.

Enfin, Van Oijen et al. (2007) démontrent que l'association entre plainte de mémoire et MA varie en fonction du niveau socio-éducatif du sujet (le risque est plus important chez les sujets issu d'un haut niveau).

3) Vieillesse pathologique

3.1 Le trouble cognitif léger

3.1.1 Définition et critère diagnostic

Le Trouble Cognitif Léger (TCL) se définit par un stade clinique qui se situe entre le vieillissement normal et la MA. La personne connaît des pertes de mémoires plus importantes que celles ayant un vieillissement normal. Cependant, tous les critères de la MA ne sont pas remplis chez ces individus (Petersen et al., 2011). La prévalence du TCL chez des adultes âgés de plus de 65 ans est estimée entre 3% et 19%. Caractérisé par des troubles mnésiques relativement isolés et légers, le TCL est actuellement considéré comme la première manifestation d'une MA.

Concernant son diagnostic, il faudrait envisager le TCL comme un trouble avec différentes catégories plutôt qu'un trouble global (Gauthier et al., 2006). Pour poser ce diagnostic, le sujet doit présenter :

- Une plainte cognitive exprimée par le sujet ou par un proche, traduisant une baisse du fonctionnement de sa mémoire ;
- Cette baisse doit être objectivée par un déficit à des tests de mémoire ;
- Cette altération de mémoire doit être isolée. Le fonctionnement cognitif doit être préservé ;
- Le fonctionnement dans la vie quotidienne doit être préservé.

En parallèle de ces critères neuropsychologiques, certaines modifications cérébrales sont également visibles.

3.1.2 Neuropathologie du TCL

Dans le cas du TCL, les études IRM portent sur des régions particulières notamment au niveau des régions temporales médianes. Elles montrent une atrophie similaire à celle retrouvée dans la MA, bien qu'elle soit moins prononcée et étendue. Plus spécifiquement, l'atrophie concerne le gyrus hippocampique, l'hippocampe ainsi que l'amygdale. Ce type d'atrophie est similaire à celui rencontrée dans la MA et permet de distinguer les sujets TCL des sujets sains.

Chez les patients TCL, Singh et al. (2006) montrent un amincissement de l'épaisseur du cortex qui peuvent conduire à des troubles mnésiques isolés. Cette diminution corticale est principalement marquée dans la région temporale médiane, proche du cortex entorhinal.

Une autre caractéristique fréquemment rencontrée chez ces sujets concerne les dégénérescences neurofibrillaires dans le lobe temporal médian et le dépôt de plaques amyloïdes dans le néocortex. Bien que ces lésions soient aussi présentes dans la MA, les études post-mortem montrent que les cerveaux des personnes TCL ne remplissent pas tous les critères d'une MA au moment de leur mort. Au contraire, les sujets étudiés présentent une « pathologie de transition » impliquant qu'ils auraient développé une MA s'ils avaient vécu plus longtemps (Peterson et al., 2008).

3.1.3 Lien avec la MA

Les sujets présentant un TCL sont beaucoup plus enclins à évoluer vers une MA. En effet, certaines lésions retrouvées chez les patients TCL sont les mêmes que dans la MA. Une étude de Diaz et al. (2009) montre que 12% des 14 sujets de leur échantillon ont évolué du TCL vers une démence au cours des trois premières années de suivi, sachant que le taux de progression annuel d'un TCL vers une MA est estimé entre 10% et 15% selon Petersen et al. (2008). Cependant, certains sujets reviennent à un état normal (5% par an), bien que certains facteurs favorisent l'évolution d'un TCL vers une MA, tels que : le volume total du cerveau et des ventricules, être porteur du génotype APOE4 et certains facteurs comportementaux tels que l'anxiété, la dépression, l'irritabilité et l'apathie (Gauthier et al., 2006).

3.2 Modifications cérébrales de la MA

3.2.1 Atrophie cérébrale

Un début tardif de MA se caractérise par une atrophie du lobe temporal médian, plus précisément de l'hippocampe et de l'amygdale alors qu'un début précoce se caractérise par une atrophie cérébrale localisée plus postérieurement que dans le début tardif. Par ailleurs, nous observons deux types de lésions : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires.

Plaques amyloïdes :

La MA se caractérise par deux types de lésions : le dépôt de plaques amyloïdes (ou plaques séniles) et les dégénérescences neurofibrillaires. Les plaques séniles consistent en l'accumulation anormale associée au dépôt de peptide amyloïde B. Contrairement aux enchevêtrements neurofibrillaires, les plaques amyloïdes s'accumulent principalement au niveau de l'isocortex. En revanche, l'allocortex, comprenant le cortex entorhinal et l'hippocampe, est généralement moins affecté.

Dégénérescence neurofibrillaire :

Les dégénérescences neurofibrillaires sont présentes à l'intérieur des neurones. Elle consiste en l'enchevêtrement de fibrilles dans le corps cellulaire des neurones. Le principal constituant d'enchevêtrement est la protéine *tau* qui permet de maintenir les microtubules (squelettes) des axones (Iqbal & Grundke-Iqbal., 2008). Dans la MA, cette protéine devient défectueuse et se détache des microtubules. N'étant plus maintenu, le squelette du neurone se dissocie. Sans squelette, les neurones finissent par mourir. Avant l'hippocampe, d'autres régions sont altérées comme le cortex entorhinal.

L'atrophie hippocampique et du cortex entorhinal a été mise en avant dans la MA dès le stade débutant. Cette atrophie est étroitement associée aux déficits de mémoire épisodique. L'atrophie hippocampique désigne la neurodégénérescence de la formation hippocampique, située dans le lobe temporal médian. Chez les sujets présentant une MA à un stade léger, l'atrophie atteint l'hippocampe, le gyrus parahippocampique (et plus précisément le cortex entorhinal) et l'amygdale. Aux stades plus avancés, le cortex temporo-pariétal, le cortex

cingulaire postérieur et le précuneus, le cortex cingulaire antérieure et le cortex frontal sont également atteints.

Par ailleurs, De Flores et al. (2015) constatent une atteinte différentielle des sous-champs hippocampiques. En effet, la région CA1 connaît la perte neuronale la plus importante suivi du subiculum. Cependant, d'autres études ne corroborent pas ces résultats et montrent une atrophie plus marquée dans la région CA3 et dans le gyrus dentelé. De Flores et al. (2015) ont démontré que les sujets initialement sains et qui développent une MA présentent une atrophie de la région CA1 et du subiculum au stade préclinique. De plus, l'hippocampe gauche et droit ont des fonctionnalités différentes (mémoire épisodique verbale, orientation spatiale et mémoire visuelle respectivement) ce qui explique leur atteinte différentielle.

3.3 Lien entre MA et déclin de la mémoire épisodique

Le diagnostic de la MA requiert la présence de troubles de la mémoire et d'un dysfonctionnement cognitif global (une aphasie par exemple). Ces troubles doivent avoir une répercussion dans la vie quotidienne du sujet. Nous allons donc nous intéresser aux troubles de la ME survenant dans la MA. Les patients présentant une MA ont en effet des troubles de la ME qui peuvent apparaître précocement. Ils constituent le symptôme majeur de la maladie et apparaissent en premier.

Dans cette section, nous allons décrire les troubles de la mémoire épisodique en insistant sur les principales étapes de mémorisation : l'encodage, le stockage et la récupération.

Pour objectiver les difficultés d'encodage, de stockage et de récupération, des tâches de mémoire verbale telles que l'épreuve RL/RI 16 items sont utilisées (Van der Linden et al., 2004). Cette épreuve s'appuie sur le principe de spécificité de l'encodage de Tulving (1973). Celui-ci affirme que la présentation d'indices catégoriels lors du rappel améliorerait la récupération.

Dans une étude menée en 1994, Ergis et al. administrent la tâche de RL/RI-16 à des patients en stade léger de la MA et à des sujets témoins. Les sujets atteints de la MA parviennent à effectuer correctement les traitements sémantiques mais leurs performances diminuent lors du rappel immédiat indicé. Ces difficultés de récupération apparaîtraient de façon précoce. En outre, les patients avec MA bénéficient peu des indices sémantiques et cette sensibilité aux indices diminue d'autant plus que la maladie progresse (Tromp et al., 2015). Ensuite, les auteurs évoquent le biais de réponse positif en reconnaissance. Selon Pillon et al. (1993), les sujets

présentant une MA auraient davantage tendance à répondre « oui » dans les tâches de reconnaissance.

Ces études affirment retrouver plus de fausses reconnaissances chez les sujets présentant une MA. Elles seraient engendrées par des confusions entre la source d'apprentissage et l'information externe réelle. Enfin, les études démontrent que le sentiment de familiarité est préservé chez les sujets avec MA.

L'ensemble des études montrent bien que la mémoire épisodique est impactée par la MA (Tromp et al., 2015 ; Younan et al., 2020) .

Cette revue de la littérature met en évidence que les plaintes cognitives subjectives constituent un outil intéressant à utiliser en cas d'anticipation d'un déclin de la mémoire. Nous avons aussi vu que l'hippocampe joue un rôle crucial dans notre fonctionnement mnésique. Il serait donc pertinent d'analyser lequel de ces deux facteurs serait le plus fiable pour prédire un futur déclin mnésique, principalement en mémoire épisodique.

Hypothèses et objectifs

III) Hypothèses

Nous avons pu constater que l'hippocampe joue un rôle clé dans le vieillissement. Cette structure cérébrale s'atrophie au cours du vieillissement, ce qui peut avoir des répercussions sur de nombreuses compétences, notamment sur la mémoire. Par ailleurs, les personnes âgées de plus de 50 ans, conscientes que la mémoire diminue avec l'âge, y font davantage attention et ont parfois des plaintes concernant celle-ci. Ce mémoire de recherche a pour objectif d'examiner les liens potentiels entre performance en mémoire épisodique, volume hippocampique et la plainte cognitive subjective.

Afin de réaliser ce travail, nous avons étudié les résultats obtenus par participant entre 50 et 70 ans, à des tâches mnésiques (FCSRT, MST et ML), lors du temps 0 et du temps 1. Nous avons également récolté des données d'imagerie cérébrale ainsi que les scores relatifs aux plaintes cognitives subjectives.

La question centrale de la présente recherche est : *dans quelle mesure la plainte cognitive subjective et le volume hippocampique contribuent-ils au déclin en mémoire épisodique au cours du vieillissement ?*

Les hypothèses principales émises suite à cette question sont les suivantes :

- La plainte cognitive subjective et le volume hippocampique contribueraient au déclin de la mémoire épisodique. Par conséquent, plus la plainte cognitive subjective augmenterait et le volume hippocampique diminuerait, et plus les performances en mémoire épisodique seraient faibles.

- Les deux prédicteurs (volume hippocampique et plainte cognitive subjective) prédiraient davantage le déclin en mémoire épisodique chez les sujets plus âgés (60-70 ans) que chez les sujets âgés jeunes (50-59 ans). Dans ce cas, plus le sujet serait âgé et plus les effets des prédicteurs sur les performances en mémoire épisodique seraient significatifs.

Deux autres hypothèses exploratoires ont été admises :

- On observe une baisse des performances aux trois tâches de mémoire épisodique (FCSRT, ML et MST) respectivement entre le temps 0 et le temps 1. Les sujets âgés de plus de 50 ans auraient de moins bons scores aux tâches de mémoire épisodique au temps 1 en comparaison avec le temps 0.
- Les deux prédicteurs (volume hippocampique et plainte cognitive subjective) prédiraient le score de mémoire épisodique obtenu à la MST chez des sujets âgés de plus de 50 ans. Par conséquent, plus la plainte cognitive subjective augmenterait et le volume hippocampique diminuerait et plus les performances à la MST seraient faibles.

Méthodologie

IV) Méthodologie

4.1 Participants

Le nombre de sujet testé varie pour chaque tâche car tous les participants ne sont pas encore revenus pour réaliser leur bilan cognitif. Les participants ont été recrutés au Centre de Recherche du Cyclotron de l'Université de Liège dans le cadre de l'étude « Cognitive Fitness in Aging » (CoFitAge). Son objectif est d'établir les liens entre les caractéristiques des cycles veille-sommeil, la pathogenèse précoce de la MA (mesurée par les biomarqueurs de la MA et l'aptitude cognitive) ainsi que l'influence potentielle des facteurs de risque et de protection (tels que la réserve cognitive, la charge allostatique, le statut APOE) sur ces liens. L'étude implique au total 101 participants sains avec des capacités cognitives normales, qui sont des hommes et des femmes âgés de 50 à 70 ans issus de la Communauté française de Belgique. L'étude débute en juin 2016 et implique un follow-up après 24 mois pour évaluer durablement la performance cognitive des participants par une batterie de tests neuropsychologiques spécifiques.

Aucun participant ne présente d'antécédents de maladie neurologique ou psychiatrique, ne prend de médicaments pouvant avoir un impact sur le système nerveux central. Les critères d'exclusion lors du recrutement étaient les suivants ; tous les participants devaient avoir une vision et une audition normales ou corrigées, et ne devaient pas présenter de troubles du sommeil majeur. Les participants ont passé une nuit dans le laboratoire sous polysomnographie complète pour détecter d'éventuel problème de sommeil (apnée du sommeil et insomnie). Ceux avec un index d'apnée ou d'hypopnée supérieur ou égal à 15/h sont exclus de l'étude. Par ailleurs, des participants étaient exclus s'ils présentaient un Indice de Masse Corporelle (IMC) $>29\text{kg/m}^2$. Le tabagisme, une consommation excessive de café (>4 tasses/jour), d'alcool (>14 verres par semaine) ou d'autres drogues, le diabète et le travail en horaire décalé constituent également des facteurs d'exclusion. Dans le cadre de la sélection, les participants avec des scores d'anxiété et de dépression très élevés sont exclus de l'étude (score > 17), d'après respectivement l'Inventaire d'Anxiété de Beck (Beck et al., 1988) et l'Inventaire de Dépression de Beck (Beck, 1961). Les participants avec un important niveau d'anxiété et de dépression suivant un traitement pharmacologique sont eux aussi exclus de l'étude. Par ailleurs, les participants ayant une hypertension ou une hyperthyroïdie traitée depuis au moins 6 mois pouvaient être inclus.

A l'issue de la sélection des participants, ceux qui ont été recrutés présentent des performances normales (score seuil > 130) au Mattis Dementia Rating Scale (Mattis, 1976) (score

moyen : $142,32 \pm 2,17$) et à la Mini Mental State Examination (MMSE, score <27) (Folstein et al., 1975).

L'ensemble des participants a été informé des conditions générales de l'étude avant de donner au préalable leur consentement éclairé et a reçu une compensation financière. L'anonymat des participants et la confidentialité des données sont par ailleurs assurés. Les procédures expérimentales sont approuvées par le Comité Éthique hospitalo-facultaire du CHU de Liège et le comité d'éthique de la FPLSE de l'Université de Liège.

4.2 Evaluation cognitive globale

Ce travail est réalisé dans le contexte d'une étude plus globale qui réalise une évaluation approfondie du fonctionnement cognitif. La présente étude suit ainsi un protocole global spécifique que nous allons détailler ci-dessous. Lors du recrutement (T0), les participants sont soumis à une batterie de tests évaluant le fonctionnement cognitif, appelée COG 1. L'évaluation cognitive (COG 1) se décompose de la façon suivante.

Dans un premier temps, des questionnaires sont proposés pour évaluer le niveau d'éveil, l'état émotionnel et le sommeil de chaque participant (KSS, VAS et Leeds).

La **Karolinska Sleepiness Scale (KSS)** (Akersted & Gillberg, 1990) est une échelle subjective qui permet d'évaluer le niveau de somnolence du participant avant de commencer l'évaluation cognitive. Celle-ci est composée de 9 points (1= « très éveillé » et 9= « Gros efforts pour rester éveillé »). Le participant doit indiquer le numéro qui correspond à son état.

La **Visual Analogue Scale (VAS)**, (Lee et al., 1991) est une échelle qui permet d'évaluer le ressenti émotionnel du participant au moment de l'évaluation. Celle-ci se compose de 9 items comprenant à chaque fois des paires opposées. Le participant doit indiquer l'état émotionnel qui lui correspond. Enfin, le **Questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds** (Parrot & Hindmarch, 1978) permet d'évaluer de manière qualitative et quantitative la nuit que vient de passer le sujet.

Dans un second temps, les tests cognitifs réalisés pour l'évaluation COG 1 sont : Direct and Inverse Digit Span Task (le premier mesurant la mémoire immédiate et le second la mémoire de travail), Free and Cued Selective Reminding Test (mémoire épisodique verbale), Stroop Test (inhibition), Divided Attention Task (attention divisée), Trail Making Test (flexibilité), D2 Test

of Attention (attention sélective et soutenue ; vitesse de balayage visuel), National Adult Reading Test (capacité intellectuelle verbale). Par ailleurs, des questionnaires évaluant la réserve cognitive et démographique sont administrés. Dans son ensemble, cette évaluation cognitive dure environ 75 minutes. Les participants étaient évalués soit dans la matinée soit en début d'après-midi.

Les participants procèdent ensuite à deux semaines d'**actimétrie libre**. Les participants devaient porter au poignet un petit boîtier qui permet d'enregistrer les mouvements corporels et les rythmes veille-sommeil, à partir des mouvements du poignet. Quand le boîtier enregistre peu de mouvement, cela signifie que le sujet dort. En revanche, lorsqu'il enregistre de nombreux, cela signifie que le sujet est en phase d'éveil. Durant cette phase, le sujet peut aller dormir et se réveiller quand il le souhaite. Ce dispositif permet ainsi d'évaluer la qualité et la quantité de sommeil des participants.

Après ces deux semaines, les participants passent une nuit de sommeil au laboratoire (**nuit d'adaptation**) sous polysomnographie pour objectiver la présence d'éventuelles apnées du sommeil. Ensuite, une IRM structurelle et un PET scan sont réalisés. Cette nuit passée en laboratoire participe à deux objectifs : tout d'abord, cela permet de familiariser le sujet avec l'environnement du laboratoire. De plus, cette nuit permet d'exclure les volontaires présentant des troubles du sommeil.

Ensuite, une semaine **d'actimétrie fixe est réalisée**, nécessitant que les participants doivent respecter un horaire fixe de coucher et lever. Afin de vérifier s'il est bien respecté, des agendas de sommeil sont utilisés ainsi que les données de l'actimétrie.

Après cette semaine, **une évaluation cognitive** (de 75 minutes) est de nouveau effectuée (COG 2). Parmi les tests utilisés on trouve, KSS, VAS et Leeds, Mnemonic Similarity Task (mémoire épisodique visuelle), Category Verbal Fluency Test (fluence verbale), Digit Symbol Substitution Test (vitesse psychomotrice), Logical Memory Test (mémoire logique), N-Back Task (1-2-3 Back) (mémoire de travail, vitesse de traitement de l'information) et le Choice Reaction Time (niveau d'alerte et vitesse d'exécution motrice).

Une **nuit de privation de sommeil** est enfin réalisée. Les participants sont maintenus éveillés pendant 20 heures. Des sessions EEG (électro-encéphalographie) -TMS (Stimulation Magnétique Transcrânienne) sont réalisées ainsi que des tests cognitifs dans des conditions de routines constantes (position semi-allongée dans le lit, lumière tamisée < 5 lux, température constante, aucune information sur l'heure ainsi que le moment de la journée, pièce insonorisée, apport isocalorique, prélèvements salivaires toutes les heures). De plus, des questionnaires

socio-démographiques et relatifs à la réserve cognitive sont administrés aux participants pendant nuit.

Un follow-up consistant en une évaluation cognitive approfondie est réalisé 24 mois (T1) après la nuit de privation de sommeil. L'objectif est d'investiguer le déclin cognitif.

Au temps 1 (24 mois après), la même batterie de tests cognitifs a été administré, à l'exception du test de Stroop, Choice Reaction Time, Divided Attention Task, D2 Test of Attention et le National Adult Reading Test. Le bilan de suivi est toujours en cours et un minimum de 62 (le nombre de sujets varie en fonction des tâches) participants sont inclus dans le contexte de ce travail de recherche.

4.3 Évaluation cognitive lors du follow-up (T1)

Lors de la réalisation du follow-up, tous les participants sont reçus au Centre de Recherche du Cyclotron. L'évaluation se déroule dans une salle calme avec un examinateur. Une fois le participant installé, deux questionnaires sont administrés (Karolinska Sleepiness Scale et Visual Analog Scale et Leeds). La Karolinska Sleepiness Scale (KSS), la Visual Analogue Scale (VAS) et le questionnaire d'évaluation du sommeil de Leeds.

Par la suite, l'évaluation cognitive est réalisée en suivant un ordre spécifique chronologique : en premier le Direct and Inverse Digit Span Task (respectivement la mémoire immédiate et la mémoire de travail), Free and Cued Selective Reminding Test (rappel immédiat), Trail Making Test (TMT), Verbal fluency, Digit Symbol Substitution Test (DSST), Free and Cued Selective Reminding Test (rappel différé), Mattis. Après une pause de 15 minutes, l'expérimentateur fait passer la Mnemonic Similarity Task (MST), Logical Memory Task (rappel immédiat), la tâche de N-Back, Logical Memory Test (rappel différé). Les séances sont élaborées de manière à ce que les tests mesurant la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives soient répartis équitablement. Il s'agit d'éviter une interférence ou un effet de fatigue.

La première partie de l'évaluation dure 61 minutes. Une pause de 15 minutes est ensuite proposée au participant. La seconde partie dure 43 minutes. La durée totale de la passation est de 119 minutes.

4. 3. 1 Tests évaluant la mémoire

Dans cette section, les tâches de mémoire qui sont utilisées pour répondre à la question de recherche vont être détaillées. Plusieurs tâches cognitives spécifiques ont été proposées aux participants pour évaluer la mémoire et sont détaillées ci-dessous :

Free and Cued Selective Reminding Test - FCSRT (Grober et al., 2009)

Ce test est utilisé pour évaluer la mémoire épisodique en s'appuyant sur l'encodage sémantique. Ce test est composé de 16 mots appartenant à des catégories sémantiques différentes, que le participant va devoir apprendre. Ces mots seront présentés au participant par groupe de quatre sur une planche. A chaque planche présentée, l'examineur demande au participant d'identifier l'un des quatre mots, en lui fournissant une information sémantique. Par exemple, « sur cette carte quel est le nom du vêtement ? ». Le participant doit lire à voix haute le mot correspondant. Une fois les quatre mots identifiés, l'examineur retire la planche et demande au participant de rappeler les mots à partir des indices sémantiques (rappel immédiat). On procède de la même manière pour les autres mots. A la suite des rappels immédiats, on propose au participant une tâche distractive de comptage à rebours (20 secondes environ). Il est demandé au sujet de compter à rebours par 3 à partir de 300. Après cette tâche, nous demandons au participant de redonner le maximum de mots vus en deux minutes (rappel libre) sans prendre en considération l'ordre de présentation. A l'issue du rappel libre, l'évaluateur donne les indices sémantiques des mots qui n'ont pas été trouvés. Ces procédures de rappels libres sont répétées trois fois. Après 20 minutes, l'évaluateur procède à un rappel différé libre et indicé. Il est demandé au participant de rappeler le plus de mots parmi les 16 qui lui ont été présentés. Après deux minutes, l'expérimentateur commence un rappel indicé pour les mots qui n'ont pas été rappelés. Cette tâche qui dure en moyenne 20 minutes évalue les capacités d'encodage, de stockage et de récupération des informations verbales de la mémoire épisodique verbale. Nous utiliserons le score de la somme des trois rappels libres immédiats, ainsi que le score du rappel libre différé pour réaliser les analyses statistiques. Les scores aux rappels indicés ne sont pas inclus en raison des effets de plafonds quant à la somme totale des rappels (moyenne = $46,63 \pm 2,07$; indice d'asymétrie = -1,84 ; $W=0,71$ avec $p < .0001$).

Mnemonic Similarity Task - MST (Stark et al., 2015)

Cette tâche mnésique se déroule en deux parties. Le participant n'est pas averti que ce test se décompose en deux parties. Dans la première, des objets vont s'afficher à l'écran (128 images au total) pendant 2 secondes l'une après l'autre avec un intervalle inter-stimulus de 0,5 seconde. Le participant doit dire si les objets sont plutôt utilisés à l'intérieur ou à l'extérieur. Cette partie constitue la phase d'encodage.

Dans la seconde partie, des objets vont à nouveau apparaître à l'écran. Le participant doit juger si l'image est ancienne (identique à des items présentés lors de la phase d'encodage), nouvelle (n'était pas présente dans la phase d'encodage) ou similaire (il s'agit d'un objet semblable à celui présenté lors de la phase d'encodage mais avec de légères différences visuelles. Par exemple, une chaussette à pois alors qu'elle était à rayures dans la première partie du test). Les réponses fournies sont donc de type « nouveau », « ancien » ou « similaire » (les réponses sont enregistrées par les touches du clavier). Parmi l'ensemble des images proposées, un tiers est identique à celles présentées dans la phase d'encodage, un tiers représente des leurres et l'autre tiers des nouvelles images. D'une durée de quinze minutes, cette tâche évalue le processus de séparation de patterns, le degré d'interférence et le processus de reconnaissance. La MST fournit ainsi deux scores : le score de mémoire de reconnaissance (RM) calculé comme la différence entre les anciens items catégorisés correctement comme ancien, moins les leurres catégorisés erronément comme anciens et le score de séparation de pattern (BPS) calculé comme la différence entre les leurres correctement identifiés comme similaires moins les nouveaux items erronément identifiés comme similaires.

Logical Memory Test (Wechsler & Stone, 1987)

Dans cette tâche de mémoire logique, l'examineur lit une histoire au participant qui doit ensuite la raconter de la façon la plus précise possible. On lui demandera de raconter l'histoire à nouveau en fin de passation (environ 25 à 35 minutes après). D'une durée approximative de 5 minutes (sachant que le temps de réponse du participant doit également être pris en considération), ce test évalue l'intégration des informations contextualisées de la mémoire épisodique verbale.

Nous utiliserons le nombre total d'éléments de l'histoire rappelé au rappel différé pour réaliser les analyses statistiques. Il est important de noter que quatre sujets n'ont pas de score à l'épreuve de mémoire logique au temps 1.

4.3.2 Test évaluant les fonctions attentionnelles et exécutives

D'autres tâches cognitives spécifiques évaluent les fonctions attentionnelles et exécutives. Parmi elles on peut citer : le Digit Symbol Substitution test (Wechsler, 1981) mesurant l'attention sélective et la vitesse de traitement ; la tâche de N-Back (Kirchner, 1958) qui mesure les capacités de mise à jour et les capacités de la mémoire de travail ; le Trail Making Test (Bowie & Harvey, 2006) qui mesure la flexibilité mentale, le balayage visuel et les fonctions motrices ; le Verbal fluency test qui mesure les capacités de flexibilité ainsi que le test de Stroop (Stroop, 1935) qui évalue les capacités de contrôle attentionnel. Ces tâches ne sont pas utilisées dans le contexte de ce mémoire de recherche.

4.3.3 Évaluation de la plainte cognitive subjective

Les plaintes cognitives sont évaluées grâce à la Cognitive Difficulties Scale (CDS ; McNair & Kahn, 1984). Dans cet auto-questionnaire composé de 38 déclarations, les participants doivent évaluer leurs difficultés cognitives au cours des trois dernières semaines, en indiquant leurs difficultés sur une échelle de Likert allant de 0 (« jamais ») à 4 (« très souvent »). Des scores élevés signifient une plainte cognitive élevée. Pour répondre à notre question de recherche, nous analyserons le score obtenu à cette échelle.

La CDS est administrée au temps 0 ainsi qu'au follow-up.

4.4 Neuroimagerie

La tomographie par émissions de positrons (PET-scan) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) utilisées au cours de la présente étude ont permis d'examiner les caractéristiques cérébrales des participants au début de l'étude (T0).

4.4.1 L'imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique a été réalisée par un appareil Siemens Magnetom Prisma 3-Tesla (Munich, Allemagne). Plusieurs séquences structurales multiparamétriques (T1w, MTw, PDw, B1, B0) ont été réalisées afin de coregistrer et normaliser les images provenant du PET-scan.

Pour segmenter l'hippocampe, nous avons eu recours au processus de segmentation automatique des sous-champs hippocampiques grâce au logiciel ASHS (Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields) (Yushkevich et al., 2015), en utilisant des séquences pondérées T1 et T2 de très haute résolution. Les régions d'intérêt bilatérales sont : CA1, CA2, CA3, DG et le subiculum dont les volumes bruts ont été corrigés par le volume intracrânien total (calculé à partir des séquences temporoammoniques).

Le volume intracrânien est automatiquement estimé grâce à ASHS. Le volume hippocampique total est calculé en additionnant les volumes des régions hippocampiques (CA1, CA2, CA3 et le subiculum). Pour les cortex entorhinal et périrhinal, le volume brut a été calculé de la manière suivante : $\text{Volume} / (\text{Nombre de coupes} * \text{épaisseur des coupes})$.

4.4.2 La tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons a été réalisée avec un scanner ECAT EXACT HR+ (Siemens-Munich, Allemagne). Deux scans différents sont exécutés, l'imagerie pour le taux d'A β a été effectuée avec le flutemetamol (Vandenberg et al., 2010) et pour l'imagerie de la protéine *tau* avec THK-5351 (Harada et al., 2016). Pour les deux radiotraceurs, les participants ont reçu une seule dose de radioligand dans la veine antécubitale (dose à 185 MBq).

4.5 Méthode d'analyse statistique

Les données de la présente étude ont été préalablement importées dans une base de données Excel (version 16.51, 2021) avant de réaliser les analyses statistiques descriptives et inférentielles des principales variables de l'étude avec le logiciel SAS 9.4 pour Windows (SAS Institute, Cary, 2015). Des modèles linéaires mixtes (GLMM, PROC GLIMMIX) ont été appliqués pour calculer toutes les statistiques après avoir vérifié les conditions d'application et

notamment déterminé la normalité des variables dépendantes grâce au logiciel Allfitdist toolbox sur MATLAB R2013a (MathWorks Inc., Natick, USA).

Afin de réaliser les statistiques, nous avons recalculé les scores obtenus pour chaque participant en score de déclin. Nous avons obtenu un score de déclin pour chaque tâche mnésique, en soustrayant le score obtenu à chaque tâche par le participant au temps 0 et au temps 1. Le résultat obtenu a été divisé par le score obtenu au temps 0. Nous avons également considéré un score composite de la mémoire en additionnant les performances aux différentes tâches de mémoire (somme des scores standardisés et normalisés aux trois tâches de mémoire). Cela permet d'objectiver la présence ou non d'une diminution des compétences mnésiques chez les participants entre le temps 0 et le temps 1.

Nous avons dans un premier temps réalisé les tests de corrélation paramétriques de Bravais Pearson afin d'examiner la force du lien entre les trois variables (la volume hippocampique, le déclin mnésique et les plaintes cognitives subjectives). Afin d'examiner plus précisément la nature de ce lien nous avons réalisé des analyses de régressions linéaires mixtes (GLMM). Ces régressions nous permettent d'analyser les principaux prédicteurs (le volume hippocampique et les plaintes cognitives) du déclin mnésique en mémoire épisodique. Concernant le volume hippocampique, le score utilisé pour réaliser les analyses statistiques est celui du volume hippocampique total (moyenne du volume total gauche et droit). Il est important de noter que deux sujets ont dû être supprimés en raison de données manquantes pour les analyses du volume hippocampique. Pour la plainte, nous utilisons le score total obtenu à la CDS. Enfin, pour la mémoire épisodique, nous utiliserons d'une part le score composite total (score normalisé et standardisé à la FCSRT, MST et Logical Memory) et le score spécifique aux trois tâches mnésiques (normalisé et standardisé).

La p valeur a été définie comme significative à $< .05$. Les résultats non significatifs sont notés NS.

Résultats

V) Résultats

5.1 Statistiques descriptives

Les données socio-démographiques, les scores mnésiques moyens, le volume moyen d'hippocampe et le score moyen obtenu à la CDS, sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Tableau récapitulatif des caractéristiques socio-démographiques et des scores mnésiques de l'échantillon étudié

	N	Moyenne (écart-type)	Minimum/Maximum
Données socio-démographiques			
Âge (années)	101	59.44 (5.29)	50-69
Sexe, <i>femmes</i> , n (%)	101	68 (67.30%)	
Niveau d'éducation (années)	101	15.20 (3.01)	9-25
Scores mnésiques			
Score moyen à la FCSRT	67	-.06 (0.13)	-0.49 – 0.17
Score moyen à la MST	66	.03 (0.15)	-0.64 – 0.37
Score moyen à la ML	63	-.18 (0.71)	-4.33 – 0.69
Score moyen de déclin de la mémoire	62	.06 (1.74)	-6.78 – 3.08
Volume hippocampe	99	2586 (260.46)	1836 - 3250
Score à la CDS	101	27.89 (19.55)	0 - 95

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test (*Grober et al., 2009*)

MST: Mnemonic Similarity Task (*Stark et al., 2015*)

ML: Mémoire logique (*Wechsler & Stone, 1987*)

CDS: Cognitive Difficulties Scale (*McNair & Kahn, 1984*)

Sur l'ensemble de l'échantillon étudié, la moyenne d'âge est d'environ 59.44 ± 5.29 ans. La majorité sont des femmes (67.3%). Par ailleurs, les participants ont réalisé en moyenne 15.2 ± 3.01 années d'étude. Les sujets obtiennent des scores moyens de -0.06 ± 0.13 à la FCSRT, de 0.03 ± 0.15 à la MST et de -0.18 ± 0.71 à la ML. Le volume hippocampique moyen est de $2586 \text{ mm}^3 \pm 240.46$. Les participants ont obtenu un score moyen à la CDS de 27.89 ± 19.55 .

5.2 Statistiques inférentielles

L'ensemble des régressions ont été réalisées en contrôlant à chaque fois le niveau d'éducation, l'âge et le sexe. Le score utilisé pour la FCSRT pour réaliser les analyses statistiques est la somme des scores issus des trois rappels libres immédiats ainsi que le score du rappel libre indicé. Pour la MST nous avons obtenu un score de mémoire de reconnaissance calculé de la façon suivante : la différence entre les anciens items catégorisés correctement comme anciens, moins les leurres classifiés erronément comme anciens, et un score de séparation de pattern calculé comme la différence entre les leurres correctement identifiés comme similaires moins les nouveaux items erronément identifiés comme similaires.

Enfin, pour la mémoire logique nous avons utilisé le nombre total d'éléments de l'histoire rappelé lors du rappel différé pour réaliser les résultats statistiques.

5.2.1 Analyses corrélationnelles préalables

Nous avons dans un premier temps exploré les liens possibles entre l'âge, la plainte cognitive subjective, le volume hippocampique et les performances en mémoire épisodique.

Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Résultats issus des corrélations entre l'âge, la plainte cognitive subjective, le volume hippocampique et les performances en mémoire épisodique.

	Age	Plaintes Cognitives	Score du déclin mémoire épisodique	FCSRT	MST	ML	Volume hipp
Âge	-						
Plaintes cognitive	r= -.09	-					
Score du déclin en mémoire épisodique	r= .05	r= -.04	-				
FCSRT	r= .19	r= -.06	r= .60 ^{***}	-			
MST	r= -.08	r= -.13	r= .58 ^{***}	r= .04	-		
ML	r= -.001	r= .01	r= .55 ^{***}	r= .01	r= -.03	-	
Volume hipp	r= -.31 ^{**}	r= .29 ^{**}	r= -.10	r= -.01	r= -.15	r= -.06	-

* $p < .05$, ** $p < .01$, et *** $p < .001$; p= seuil de significativité statistique

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test

MST: Mnemonic Similarity Task

ML: Mémoire logique

CDS: Cognitive Difficulties Scale

Les résultats suggèrent une corrélation négative modérée qui est significative entre le volume hippocampique et l'âge ($r = -.31$; $p < .01$) ainsi qu'une faible corrélation positive également significative ($r = .29$; $p < .01$) entre le volume hippocampique et le score obtenu à la CDS.

On note des inter-corrélations modérées à fortes entre le score moyen de déclin de la mémoire et les scores respectivement obtenus aux trois tâches de mémoire (FCSRT, MST et ML).

Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence pour les autres variables d'intérêt.

5.2.2 Principaux prédicteurs du déclin mnésique

Le tableau 3 met en évidence les résultats du Modèle Linéaire Généralisé Mixte (GLMM) avec le score composite de mémoire épisodique en variable dépendante et les différents prédicteurs en prédicteurs potentiels (volume hippocampique et plainte cognitive subjective).

Tableau 3. Résultats du test GLMM recherchant des liens entre le score composite de déclin de la mémoire, le volume hippocampique et la plainte cognitive subjective.

	Score de déclin mémoire
Age	F _{1,54} = 0 p= .97 NS
Sexe	F _{1,54} = 0.49 p= .49 NS
Niveau d'éducation	F _{1,54} = 0.81 p= .37 NS
CDS	F _{1,54} = 0.00 p= .95 NS
Volume hippocampique	F _{1,54} = 0.21 p= .65 NS

F= Valeur F de Fisher ; p= seuil de significativité statistique

Nos résultats indiquent que le volume hippocampique et la plainte cognitive subjective ne permettent pas de prédire significativement le score composite de déclin de la mémoire (respectivement F_{1,54}= 0.21, p= .65 et F_{1,54}= 0.00, p= .95).

5.2.3 Analyse du déclin pour chaque tâche mnésique

Étant donné l'absence de lien significatif entre le score composite de mémoire et les deux prédicteurs, nous avons donc examiné si un déclin est observé uniquement sur les tâches de mémoire (FCSRT, MST et ML) entre le temps T0 et le temps T1 (résultats présentés dans le tableau 4).

Tableau 4. Résultats du test t de Student sur échantillons appariés aux différentes tâches mnésiques

	Temps 0	Temps 1	t	p
MST	.81 (0.10)	.78 (0.10)	$t_{67}=2.19$.02
FCSRT	46.82 (6.56)	49.03 (6.50)	$t_{66}=-3.19$.99
ML	11.83 (4.11)	12.24 (3.74)	$t_{63}= -0.73$.77
BPS 1	0.10 (0.14)	0.18 (0.16)	$t_{66}= -3.65$	1.00
BPS 5	0.32 (0.28)	0.43 (0.26)	$t_{66}= -2.82$.99

t= valeur statistique du test de Student ; p= seuil de significativité statistique, Temps 0/Temps 1 : scores bruts moyens (écarts-type)

Les analyses ne montrent aucune différence significative entre le temps 0 et le temps 1 pour la FCSRT et la ML erronément (respectivement $t(66)= -3.19$; $p= .99$ NS et $t(63)= -0.73$; $p= .77$ NS). En revanche, nous observons une baisse significative entre le temps 0 et le temps 1 uniquement sur la MST ($t(67)=2.19$, $p= .02$).

5.2.4 Principaux prédicteurs du score de déclin en mémoire épisodique obtenu à la MST

Suite à ces résultats, nous avons analysé parmi nos deux prédicteurs (volume hippocampique et plainte cognitive subjective) lequel pouvait le plus prédire le score obtenu à la MST. Nous nous sommes intéressés particulièrement à cette tâche car c'est la seule qui montre un déclin

significatif entre le temps 0 et le temps 1. Les résultats de cette analyse figurent dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats du test GLMM recherchant les prédicteurs du score à la MST

	Valeur de F	Valeur de p
Age	F _{1,58} = 1.02	p= .32 NS
Sexe	F _{1,58} = 0.18	p= .68 NS
Niveau d'éducation	F _{1,58} = 0.45	p= .51 NS
CDS	F _{1,58} = 0.57	p= .46 NS
Volume hippocampique	F _{1,58} = 0.75	p= .39 NS

F= valeur du F de Fisher (valeur statistique) ; p= seuil de significativité statistique

Nos résultats indiquent que le volume hippocampique et la plainte cognitive subjective ne permettent pas de prédire significativement le score de déclin en mémoire épisodique obtenu à la MST (respectivement F_{1,58}= 0.75, p= .39 NS ; F_{1,58}= 0.57, p= .46 NS).

5.2.5 Principal prédicteur du score de la mémoire épisodique obtenu à la MST selon le groupe d'âge

Enfin, nous avons décidé de subdiviser notre échantillon en deux groupes d'âge. Pour ce faire, nous avons tout d'abord calculé l'âge médian de notre échantillon qui est de 59 ans (résultat dans le tableau 6).

Tableau 6. Statistiques descriptives de l'âge des participants au sein de l'échantillon.

N	Moyenne	Médiane	Minimum	Maximum
101	59.44	59	50	69

Par la suite, nous avons tenté d'analyser si l'un des deux prédicteurs éventuels étudiés ici permettait de prédire significativement le score de mémoire épisodique obtenu à la MST dans l'un des deux groupes d'âge (groupe 1 : 50-59 ans, groupe 2 : 60-69 ans). Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Résultats du test GLMM recherchant d'éventuels prédicteurs du score de mémoire épisodique obtenu la MST dans les deux groupes d'âge.

	Valeur de F	Valeur de p
Sexe	$F_{1,56} = 0.29$.59 NS
Niveau d'éducation	$F_{1,56} = 0.37$.55 NS
CDS	$F_{1,56} = 1.23$.27 NS
Groupe d'âge	$F_{1,56} = 0.20$.66 NS
CDS*groupe	$F_{1,56} = 0.91$.34 NS
Volume hippocampique	$F_{1,56} = 0.19$.67 NS
Volume Hippocampique*groupe âge	$F_{1,56} = 0.04$.84 NS

F = valeur de F de Fisher (valeur statistique) ; p= seuil de significativité statistique

Les deux prédicteurs (plainte cognitive subjective et volume hippocampique) ne permettent pas de prédire significativement le score de mémoire épisodique obtenu à la MST dans les deux groupes d'âges ($F_{1,56} = 1.23$, $p = .27$ NS ; $F_{1,56} = 0.19$; $p = .67$ NS)

Discussion

VI) Discussion

L'objectif principal de ce mémoire était d'analyser la contribution de la plainte cognitive subjective et du volume hippocampique au déclin en mémoire épisodique. Dans l'état actuel de nos connaissances, cette étude fait partie des rares mettant en perspective le volume hippocampique comme mesure objective et la plainte cognitive subjective comme évaluation subjective, pour prédire le déclin mnésique épisodique. Nos résultats indiquent un déclin en mémoire épisodique après deux ans chez nos participants à la MST. En revanche, nous n'avons pas trouvé que le volume hippocampique et la plainte cognitive permettaient de prédire significativement le score composite de déclin de la mémoire épisodique général, ni le score de mémoire épisodique obtenu à la MST, indépendamment du groupe d'âge considéré.

6.1 Principaux prédicteurs du déclin mnésique

La première hypothèse de ce mémoire suppose que le volume hippocampique et la plainte cognitive subjective constituent les principaux prédicteurs du déclin en mémoire épisodique. Nos résultats mettent en évidence que le volume hippocampique et la plainte cognitive subjective ne contribuent pas au déclin en mémoire épisodique, ce qui invalide notre hypothèse. Nos résultats ne corroborent pas ceux de la littérature tels que la récente étude de Caillaud et al. (2020) qui observe des liens entre un volume hippocampique moins volumineux et des performances en mémoire épisodique plus faibles. L'hippocampe étant l'un des principaux substrats anatomiques de la mémoire épisodique, s'il est atteint, les performances en mémoire épisodique seront moins bonnes. De nombreuses études, notamment dans celle de Buckley et al. (2016), ont ainsi constaté des associations entre les plaintes cognitives subjectives et une baisse des performances en mémoire épisodique.

Tout d'abord, des différences méthodologiques entre notre étude et celles de la littérature pourraient expliquer ces divergences. La récente étude de Gass et al. (2021) montre que la CDS n'est pas un outil systématiquement utilisé pour évaluer les plaintes cognitives subjectives malgré que sa fiabilité avec une consistance interne de 0.97. En effet, une grande variabilité de questionnaires existe et aucun moyen d'évaluation standard n'a été mis en évidence. Pour avoir la mesure la plus fiable de la plainte cognitive subjective, les auteurs ont ainsi tendance à en

utiliser plusieurs. Dans leur étude, Saykin et al. (2006) évaluent la plainte cognitive subjective à l'aide de plusieurs questionnaires notamment *le questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire et l'échelle d'évaluation de la fonction neurocomportementale et des activités de la vie quotidienne*. Le questionnaire d'auto-évaluation de la mémoire connaît comme la CDS une bonne validité et l'étude de Berry et al. (1989) montre que les résultats obtenus à cette échelle prédisent de façon significative les performances objectives en mémoire. Dans l'étude de Amariglio et al. (2012), la plainte cognitive subjective est évaluée à l'aide de trois questionnaires différents (*The Every Day Cognition* qui dispose d'une version pour les informants et une pour le sujet testé, *le Memory Functioning Questionnaire* et enfin des questions où le sujet répond par oui ou non afin d'évaluer des changements cognitifs). Cela montre que même si un questionnaire est fiable, il est intéressant d'en utiliser plusieurs pour avoir les données les plus précises possibles. En effet, les données subjectives peuvent être entachées de nombreux facteurs externes (fatigue, mauvaise nouvelle, etc.). De plus, certains auteurs comme Caselli et al. (2014) ainsi que Rabin et al. (2012) ont recours à des hétéro-questionnaires afin d'évaluer de façon plus fiable la plainte cognitive subjective, en interrogeant une personne de la famille proche quant à la cognition du patient (principalement les époux). Cela permet d'éviter d'avoir des biais dans les réponses ou que celles-ci soient dépendantes de facteurs externes.

L'ensemble de ces données met en évidence un manque de standardisation des outils pour mesurer la plainte cognitive subjective, ce qui pourrait expliquer que d'une étude à l'autre, nous n'observons pas les mêmes résultats. Même si la CDS est un outil fiable, cette mesure subjective peut être influencée par des facteurs externes, d'où l'importance d'utiliser plusieurs questionnaires. Nous ne pouvons pas exclure que si nous avons ajouté un questionnaire d'auto-évaluation ou un hétéro-questionnaire, nous aurions obtenu des résultats plus proches de ceux de la littérature.

De plus, il est important de proposer un ordre de passation randomisé des épreuves afin d'éviter certains biais. Dans notre recherche, la CDS est administrée après avoir réalisé l'ensemble des tests cognitifs, qui durent environ deux heures. Les participants qui se sont sentis fatigués à la suite des épreuves et ayant été mis en difficulté lors des différents tests mnésiques, pourraient ne pas être en mesure de comparer de façon fiable leur mémoire sur les trois dernières semaines (comme il leur est demandé), mais au cours des deux dernières heures d'évaluation. Les résultats obtenus à la CDS seraient alors plus élevés et ne refléteraient pas la réalité. Dans l'étude de Amariglio et al. (2012) qui suggère que les plaintes cognitives subjectives sont liées

à une future démence (notamment la MA), les questionnaires évaluant la plainte cognitive subjective sont administrés avant les tests neuropsychologiques. A nouveau, dans l'étude de Bessi et al. (2018) qui suggère que les plaintes cognitives subjectives permettent de prédire une future démence, celles-ci sont évaluées avant d'entamer l'évaluation neuropsychologique.

Nous ne pouvons pas exclure l'idée que nous aurions obtenu des résultats potentiellement plus proches de ceux obtenus dans la littérature si nous avions administré la CDS avant d'entamer les tests neuropsychologiques.

En parallèle des divergences méthodologiques, nous pouvons observer certains biais qui pourraient expliquer que nous n'obtenons pas les mêmes résultats que ceux de la littérature.

Premièrement, la CDS proposée en auto-évaluation permet de quantifier la plainte cognitive subjective des participants. Nous pouvons observer une forte variabilité des scores à la CDS qui peut s'expliquer par la volonté des participants à proposer des réponses plutôt conformes à ce qu'ils souhaitent donner comme image. Dans leur étude, Fastame et Penna (2012) évaluent le biais de désirabilité sociale en comparant les sujets jeunes et âgés. Ces derniers affirment que les sujets âgés ont davantage tendance à vouloir se montrer « sous leur meilleur jour », et par conséquent à ne pas donner des réponses reflétant leurs capacités réelles. Ils expliquent que le biais de désirabilité sociale est fréquent lors des auto-évaluations et démontrent que les sujets âgés ne répondent pas « honnêtement » car cela leur permet d'éviter d'être confronté à leur déclin de performance.

Deuxièmement, l'originalité de cette étude – c'est-à-dire comparer des données objectives à des données subjectives – peut constituer un biais potentiel. Bien que le couplage de ces deux types de données permette de savoir si le ressenti est fiable ou objectivable, les études montrent que les données objectives sont plus précises que les subjectives. L'étude de Angel et Gronfein (1988) et celle de Tempelaar et al (2020) montrent que les données subjectives peuvent être impactées par de nombreuses variables telles que la désirabilité sociale, l'état émotionnel de la personne le jour de l'évaluation, un événement s'étant déroulé dans les heures précédentes, etc... Les données peuvent donc varier en fonction d'éléments extérieurs. Nos données obtenues à la CDS peuvent donc avoir été influencées par des événements impossibles à contrôler, ce qui pourrait éventuellement expliquer les différences observées entre nos résultats et ceux issus de la littérature.

6.2 Déclin mnésique après deux ans

Étant donné l'absence de résultat significatif, une autre hypothèse peut être proposée : *On observe un déclin aux trois tâches mnésiques respectivement (FCSRT, MST et ML) entre le temps 0 et le temps 1.* Nos résultats mettent en évidence un déclin des performances à la MST entre le temps 0 et le temps 1, mais pas pour la FCSRT et la ML. Ces résultats ne confirment que partiellement notre hypothèse et corroborent en partie la littérature.

Les résultats obtenus pour la MST confirment les données de la littérature. L'étude de Stark et al. (2015) qui compare les performances à la MST de sujets jeunes et âgés montre que ces derniers ont plus de difficultés pour la discrimination des leurres que les sujets jeunes, mettant ainsi en évidence un effet de l'âge. C'est ce que nous retrouvons dans nos résultats, les participants ont de moins bons scores lors du follow-up que lors du testing initial au temps 0. Observer un déclin uniquement à la MST et pas aux autres tâches pourrait s'expliquer par le fait que la MST permet de détecter des changements précoces du cerveau qui sont associés au stade préclinique de la MA (Gellerson et al. , 2021).

Cependant, du fait de l'effet potentiel de l'âge sur les capacités mnésiques, nous aurions donc dû retrouver un déclin des performances dans les deux autres tâches mnésiques proposées au temps 0 et au temps 1. Plusieurs facteurs méthodologiques pourraient expliquer que nous n'observons pas les mêmes résultats que la littérature :

La première différence méthodologique majeure est la durée totale de notre étude qui est de deux ans. Il est possible que ce temps ait été trop court pour objectiver des changements mnésiques durables. En effet, dans l'étude longitudinale de Olaya et al. (2017), un déclin des performances en mémoire épisodique sur 10 ans est rapporté (période cinq fois plus longue que dans la présente recherche). De plus, les participants qui présentent un déclin significatif de leurs compétences mnésiques sont âgés de 65 à 79 ans, ce qui est environ 13 fois plus âgé que les participants de notre étude. Une autre étude de Kramer et al. (2007) confirme ces résultats en démontrant que chez une population âgée saine, les changements cognitifs et mnésiques apparaissent lors du follow-up, qui a lieu quatre ans après le début de l'étude. A nouveau, dans cette étude, les participants sont âgés en moyenne de 73,9 ans au temps 0 et de 77,5 lors du follow-up après 4 ans. Nous pouvons donc supposer que nous aurions éventuellement obtenu

des résultats similaires à ceux de la littérature si nous avions disposé d'un intervalle de temps plus long entre le début de l'étude et le follow-up.

Une seconde explication méthodologique pourrait être le niveau d'études de nos participants qui permet d'enrichir notre réserve cognitive et par conséquent, de se protéger de potentielles maladies comme la MA, comme le montre l'étude de Olaya et al. menée en 2017, et dans laquelle le niveau d'éducation est associé à un meilleur fonctionnement mnésique. Dans notre échantillon, les participants ont réalisé en moyenne quinze années d'étude, ce qui est conséquent. En effet, l'étude de Mayeux et al. (2001) met en évidence un déclin des performances mnésiques chez les participants qui ont réalisé en moyenne 9,5 années d'étude, c'est-à-dire six années de moins que les sujets de la présente étude. L'étude de Lachman et al. (2010) confirme par ailleurs ces résultats, avec de moins bonnes des participants avec un niveau d'étude plus faible que ceux avec un niveau d'étude plus élevé.

Le nombre considérable d'années d'études de nos participants pourrait les protéger du déclin mnésique que l'on observe avec l'âge et cela peut notamment expliquer pourquoi nous n'observons pas de baisse des performances mnésiques pour deux tâches entre le temps 0 et le temps 1. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que nos participants avaient un niveau d'études suffisamment important pour les protéger d'un déclin mnésique précoce.

En parallèle des facteurs méthodologiques, d'autres inhérents aux tâches mnésiques pourraient expliquer qu'on ne retrouve pas les mêmes données que la littérature.

La FCSRT permet de détecter des changements mnésiques précoces (Grob et al., 2008). Grober & Buschke en 1987 affirment que le rappel libre total (somme du rappel libre et indicé) est une mesure plus adaptée pour détecter les individus avec démences de ceux sans démence. Étant donné que notre échantillon est composé de personnes sans problème mnésique, nous observons un effet plafond (la majorité des participants obtiennent le score maximal car ils n'ont pas de problèmes mnésiques manifestes). Cela pourrait impacter nos résultats car la présence d'effets plafonds empêchent la détection de difficultés mnésiques subtiles.

Concernant la ML qui permet d'évaluer la mémoire épisodique verbale, les précédentes études montrent que les femmes ont généralement de meilleures performances en mémoire épisodique verbale (Herlitz et al., 1997). Dans leur étude, Ragland et al. (2000) comparent les performances d'hommes et de femmes à deux tâches épisodiques verbales : le California Verbal Learning

Test (CVLT) et le Delayed Wechsler Memory Scale Revised Logical Memory (WMS-R). Les résultats mettent en évidence que les femmes ont de meilleurs scores au rappel immédiat des deux tâches de mémoire épisodique verbale. Pour le rappel différé, les femmes obtiennent de meilleurs scores que les hommes à la WMS-R mais pas à la CVLT, témoignant ainsi de leurs meilleures performances aux tâches épisodiques verbales. Cet effet est encore plus frappant lors de la phase de rappel immédiat. Puisque nous avons plus de femmes (67,3%) que d'hommes dans l'échantillon de la présente étude, nous observons globalement de meilleures performances et par conséquent des résultats différents de ceux de la littérature qui sont associés à un sex-ratio plus équilibré. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que nous aurions observé un déclin des performances à la ML entre le temps 0 et le temps 1 si nous avions eu autant d'hommes que de femmes.

6.3 Principaux prédicteurs du score à la MST

Notre troisième hypothèse concerne les potentiels prédicteurs du score en mémoire épisodique obtenu à la MST. L'hypothèse est la suivante : *le volume hippocampique et la plainte cognitive subjective prédisent le score de mémoire épisodique obtenu à la MST*. Nos résultats mettent en évidence que le volume hippocampique et la plainte cognitive subjective ne permettent pas de prédire significativement le score de mémoire épisodique obtenu à la MST. Ce résultat invalide notre hypothèse et ne corrobore pas les résultats de la littérature. En effet, Stark et al. (2019) montrent que chez les individus dont l'hippocampe est bien préservé, les performances à la MST sont meilleures. Dans une étude encore plus récente, Johnson et al. (2021) affirment que les changements hippocampiques observés lors du vieillissement impactent les capacités de détection des leurres lors de la passation de la MST. C'est en effet l'hippocampe qui sous-tend les processus de reconnaissance et de séparation de pattern.

Une limite méthodologique pourrait expliquer que nous ne retrouvons pas les mêmes résultats que ceux de la littérature.

Les auteurs s'accordent pour dire que la MST n'évalue pas uniquement la mémoire épisodique et que d'autres compétences pourraient impacter le score obtenu à cette tâche.

Bien que l'hippocampe soit lié aux performances obtenues à la MST, d'autres structures cérébrales pourraient l'être aussi, telles que le cortex préfrontal qui permet la récupération

d'événements lointains ainsi que les fonctions exécutives telles que la mémoire de travail qui contribue à la détection de leurres, d'après Johnson et al. (2021). L'étude de Foster et Giovanello (2020) qui montre que des facteurs exécutifs peuvent impacter le score obtenu à la MST, corrobore cette observation. En effet, selon ces auteurs, les scores de mémoire de reconnaissance et de séparation de pattern seraient influencés par la vitesse de traitement ainsi que les processus inhibiteurs, tous deux déclinant avec l'âge. Caulfield et al. (2021) insistent quant à eux sur les capacités d'inhibition et montrent qu'elles prédisent les performances à la MST surtout en cas de forte similarité entre les images. Dans le cadre de ce mémoire de recherche, les performances obtenues aux tâches mesurant la vitesse de traitement, la mémoire de travail et les processus inhibiteurs ne sont pas prises en considération, mais pourraient toutefois impacter les résultats obtenus.

En contraste de ce biais méthodologique, on retrouve une limite qui pourrait expliquer la différence entre nos résultats et ceux de la littérature.

Cette remarque est d'ordre subjectif. Les scores obtenus à la MST pourraient être biaisés par une mauvaise reconnaissance des images présentées sur l'écran lors de la tâche. Au cours du testing, il est en effet régulièrement arrivé que le participant s'étonne devant l'image et dise qu'il ne voit pas à quoi correspond celle-ci. Dans ce cas, l'encodage sera moins bon et bien évidemment moins précis. Lors de la seconde phase du test, le sujet pourra avoir plus de mal à savoir si l'image est ancienne, similaire ou nouvelle et répondra par conséquent au hasard, biaisant potentiellement les résultats.

6.4 Principaux prédicteurs de la MST selon l'âge

Notre quatrième hypothèse est que le volume hippocampique et la plainte cognitive subjective prédisent le score à la MST chez les individus de plus de 59 ans. Les résultats obtenus ne confirment pas cette hypothèse et ne corroborent pas les données de la littérature. Le volume hippocampique et la plainte cognitive subjective ne prédisent pas le score obtenu à la MST chez les individus de plus de 59 ans. L'étude de Stark et Stark (2017) démontre une diminution des capacités à discriminer des leurres au cours du vieillissement liée à une baisse du volume hippocampique.

Une première explication de cette différence de résultats est d'ordre méthodologique et concerne l'élaboration des groupes d'âges. Dans notre étude, nous comparons les prédicteurs du score obtenu à la MST dans deux classes d'âge distinctes, 50-59 ans et 60-69 ans. De manière générale, les études analysant les performances à la MST selon les groupes d'âges comparent des groupes jeunes avec des groupes âgés. Dans l'étude de Stark et al. (2015), les auteurs comparent les scores obtenus à la MST entre un groupe de sujets âgés (60 à 86 ans avec un âge moyen de 72,9 ans, ce qui est plus âgé que notre échantillon de participants) et un groupe de sujets jeunes (18 à 26 ans avec un âge moyen de 20,1 ans). Leurs résultats mettent en évidence de moins bonnes performances à la MST pour le groupe de sujets âgés que pour le groupe de sujets jeunes.

L'étude de Huffman et Stark (2017) met en lumière le même phénomène auprès d'un groupe de jeunes âgés entre 18 et 28 ans et un groupe de sujets âgés de 64 à 85 ans.

De plus, les études analysant les liens entre âge, score de mémoire épisodique obtenu à MST et volume hippocampique ont également lieu auprès d'un groupe de sujets jeunes et d'un groupe de sujets âgés. Par exemple, dans son étude, Stark et Stark (2017) montrent qu'il existe des changements hippocampiques liés à l'âge ce qui impacte la performance obtenue à la MST. Dans cette étude, ils comparent un groupe jeune (avec une moyenne d'âge de 27,8 ans) et un groupe âgé (avec une moyenne d'âge de 70,8 ans).

Les groupes d'âges comparés dans les études concernant la MST diffèrent des nôtres. Cela pourrait expliquer que nous ne retrouvons pas les mêmes résultats que ceux de la littérature.

En parallèle de cette différence méthodologique, nous pouvons évoquer certains biais et limites qui pourraient potentiellement expliquer l'inadéquation de nos résultats vis-à-vis de ceux obtenus dans la littérature.

La principale explication concerne l'âge des participants. Dans la présente étude, ces derniers ont une moyenne d'âge d'environ 59,4 ans tandis que les précédentes études relatant une contribution significative de l'âge en mémoire épisodique concernent des participants dont la moyenne d'âge est supérieure à celle de notre échantillon. En effet, Sexton et al. (2010) observent une baisse des performances en mémoire épisodique avec l'âge. Cependant, dans cette étude, les sujets ont une moyenne d'âge d'environ 73 ans (13 ans de plus que nos participants). Luszcz et al. (1997) confirme que c'est l'âge qui explique le plus la performance en mémoire épisodique par rapport à d'autres facteurs (genre, l'état de santé, les traits de

personnalité) dans son étude conduite auprès de participants dont l'âge moyen est de 77,6 ans (18 ans de plus que nos participants).

De manière générale, nous pouvons donc remarquer que les participants des études identifiées dans la littérature sont plus âgés que les nôtres (plus de 10 ans). Nous ne pouvons exclure la possibilité que nos participants sont trop jeunes pour que les scores obtenus à la MST reflètent les effets réels du vieillissement.

Nous pouvons donc supposer que nous aurions potentiellement obtenu des résultats plus proches de ceux de la littérature si nous avions eu des participants plus âgés.

6.5 Limites générales de l'étude

Une première limite est la faible taille de l'échantillon de la présente étude. Nos analyses statistiques ont été réalisées sur 62 sujets minimum (le nombre de participants varie en fonction des tâches mnésiques). La littérature indique que les études comportent davantage de sujets variant entre 50 et 5000 participants. En conséquence, le manque de puissance statistique inhérent à la présente recherche peut expliquer que nous n'avons pas retrouvé les mêmes données que la littérature. De plus, les différentes tailles d'échantillon que nous utilisons pour réaliser les analyses statistiques pourraient expliquer que nous n'obtenons pas les mêmes résultats que ceux de la littérature. Nous ne pouvons pas exclure que nous aurions potentiellement obtenu des résultats similaires à ceux de la littérature si nous avions pu recruter plus de participants.

Une deuxième limite concerne les conditions de passation lors du follow-up. Afin d'éviter des biais, il est nécessaire que tous les participants se retrouvent dans des conditions de passation standardisées (mêmes conditions d'horaire, d'examineur, de pièce). Dans le cadre de ce mémoire, l'ensemble des participants n'ont pas été évalués au même moment de la journée (certains dans la matinée, d'autre pendant l'après-midi). L'étude de Martin et al. (2008) et celle de Weiss & Merlo (2020) montrent pourtant que les performances en mémoire épisodique peuvent différer en fonction du moment de la journée. En effet, ils testent des participants tout au long de la journée et affirment que les performances diminuent significativement une fois passé midi. Ces résultats sont appuyés par une autre étude de May et al. (1993) qui montre que les sujets âgés sont « plus du matin » en comparaison avec les sujets jeunes qui préfèrent le soir. Ils expliquent que pour observer la performance optimale, il faut évaluer les sujets âgés le matin.

Cela peut laisser penser que si nous avions évalués tous nos participants le matin, nous aurions pu obtenir des résultats plus proches de ceux obtenus dans la littérature.

De plus, il est important de noter que les évaluations ont été réalisées par plusieurs examinateurs différents (biais lié aux expérimentateurs multiples). Malgré des critères de cotations strictes et des consignes communes à respecter, une composante subjective est toujours présente. Certains participants peuvent se sentir très à l'aise avec un examinateur, d'autres moins, ce qui peut impacter les résultats obtenus lors du testing.

Une dernière limite concerne les critères de sélection de l'étude.

Les critères de sélection pour l'étude COFITAGE sont très précis et spécifiques : aucun antécédent de maladie neurologique ou psychiatrique, ne pas prendre de médicaments pouvant impacter le système nerveux central, avoir une bonne vision et audition (ou corrigée, pas de troubles du sommeil majeurs (apnée du sommeil ou insomnie), un IMC compris ≤ 18 et ≥ 30 , pas de consommation excessive de café (>4 tasses/jour), de drogue, de tabac et d'alcool (>14 verres par semaine) ainsi que l'absence de signes de déclin cognitif évalué par la Mattis et le MMSE. Enfin, les participants avec un niveau élevé d'anxiété et de dépression sont exclus de la présente recherche. Le travail en horaire décalé constitue également un critère d'exclusion. Les sujets se retrouvant dans une de ces caractéristiques ne pouvaient donc pas participer à l'étude.

Nos sujets sont donc en très bon état de santé physique et mentale, ce qui pourrait ne pas représenter complètement la population générale. Il est en effet possible que, comme nos sujets sont en très bonne santé, les changements en mémoire épisodique soient moins visibles chez ces personnes.

Conclusion & Perspectives de recherche

VII) Conclusion et perspectives de recherche

Ce mémoire avait pour objectif de mettre en évidence les potentielles contributions du volume hippocampique et de la plainte cognitive subjective au déclin en mémoire épisodique chez des sujets sains âgés de 50 à 70 ans. Pour réaliser ce travail de recherche, nous avons utilisé les données de l'étude COFITAGE.

Après avoir réalisé une revue de la littérature, nous avons posé une première hypothèse. Les résultats obtenus ne montrant pas qu'une baisse du score en mémoire épisodique était prédite par la plainte cognitive subjective ou par le volume hippocampique, nous avons par conséquent émis des hypothèses supplémentaires qui supposent un déclin des performances aux trois tâches mnésiques respectivement entre le temps 0 et le temps 1. Seules les performances obtenues à la MST déclinent entre ces deux périodes. Nous avons ensuite analysé si la plainte cognitive subjective et le volume hippocampique contribuaient au déclin du score en mémoire épisodique obtenu à la MST. À nouveau, nos prédicteurs ne contribuent pas significativement au score de déclin épisodique obtenu à la MST, quelque soient les groupes d'âges.

Nos résultats n'étant pas significatifs, nous pouvons proposer certaines perspectives pour les recherches futures.

Comme nous l'avons évoqué, ce mémoire de recherche s'appuie essentiellement sur les données de l'étude COFITAGE qui est toujours en cours actuellement. C'est la raison pour laquelle nous ne disposons pas du même nombre de participants pour les différentes variables. Il pourrait s'avérer d'autant plus fiable et intéressant d'analyser les résultats, une fois constaté le retour de l'ensemble des participants pour la dernière passation au temps 1.

De plus, il pourrait se révéler intéressant de réitérer cette étude sur des sujets plus âgés afin de rendre d'autant plus visibles les effets du vieillissement chez ces derniers par rapport aux sujets, plus jeunes, de notre échantillon. En outre, l'inclusion de profils cognitifs hétérogènes qui reflètent davantage la population générale pourrait probablement permettre de généraliser plus facilement les résultats à la population.

Enfin, il serait constructif pour les prochaines études d'utiliser deux questionnaires distincts ou un hétéro-questionnaire complet pour évaluer les plaintes cognitives subjectives, afin de

permettre d'obtenir des données plus sensibles et d'éviter certains biais notamment celui de désirabilité sociale.

La MA étant un enjeu majeur de santé publique, des recherches plus approfondies dédiées à la nature des liens potentiellement entretenus entre la plainte cognitive subjective, le volume hippocampique et les compétences en mémoire épisodique sont nécessaires afin de mieux anticiper le déclin mnésique chez des sujets de plus de 50 ans et d'assurer une meilleure prise en charge.

Bibliographie

VIII) Bibliographie

Adam, S., Collette, F., & Van der Linden, M. (2002). *Processus attentionnels et vieillissement normal* (pp. 129-156). Solal.

Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sullivan, C., ... & Rentz, D. M. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, 50(12), 2880-2886.

Anderton, B. H. (2002). Ageing of the brain. *Mechanisms of ageing and development*, 123(7), 811-817.

Angel, R., & Gronfein, W. (1988). The use of subjective information in statistical models. *American Sociological Review*, 464-473.

Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89-195). Academic Press.

Baclet-Roussel, C., Ankri, J., & Ergis, A. M. (2010). Apport de l'IRM à la caractérisation du MCI. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 8(1), 53-64.

Baclet-Roussel, C., Ankri, J., & Ergis, A. M. (2009). P3-23 Mémoire prospective et MCI: Implication de la mémoire épisodique et des processus exécutifs. *Revue Neurologique*, 165(10), 78.

Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Sala, S. D., & Spinnler, H. (1986). Dementia and working memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 38(4), 603-618.

Baddeley, A. D., Bressi, S., Della Sala, S., Logie, R., & Spinnler, H. (1991). The decline of working memory in Alzheimer's disease: A longitudinal study. *Brain*, 114(6), 2521-2542.

- Balash, Y., Mordechovich, M., Shabtai, H., Giladi, N., Gurevich, T., & Korczyn, A. D. (2013). Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline?. *Acta Neurologica Scandinavica*, *127*(5), 344-350.
- Ballesteros, S., Nilsson, L. G., & Lemaire, P. (2009). Ageing, cognition, and neuroscience: An introduction. *European Journal of Cognitive Psychology*, *21*(2-3), 161-175.
- Barbeau, E. J., Chauvel, P., Moulin, C. J., Regis, J., & Liégeois-Chauvel, C. (2017). Hippocampus duality: memory and novelty detection are subserved by distinct mechanisms. *Hippocampus*, *27*(4), 405-416.
- Bastin, C., Simon, J., Kurth, S., Collette, F., & Salmon, É. (2013). Variabilité individuelle dans le fonctionnement de la mémoire épisodique au cours du vieillissement normal et pathologique: le rôle de la réserve cognitive. *Revue de neuropsychologie*, *5*(4), 235-242.
- Begum, A., Morgan, C., Chiu, C. C., Tylee, A., & Stewart, R. (2012). Subjective memory impairment in older adults: aetiology, salience and help seeking. *International journal of geriatric psychiatry*, *27*(6), 612-620.
- Belleville, S. (2009). La maladie d'Alzheimer: une maladie de la mémoire de travail?. *Revue de neuropsychologie*, *1*(1), 51-58.
- Bennett-Levy, J., & Powell, G. E. (1980). The Subjective Memory Questionnaire (SMQ). An investigation into the self-reporting of 'real-life' memory skills. *British Journal of Social and Clinical Psychology*, *19*(2), 177-188.
- Berardi, Raja Parasuraman, James V. Haxby, A. (2001). Overall vigilance and sustained attention decrements in healthy aging. *Experimental aging research*, *27*(1), 19-39.
- Berry, J. M., West, R. L., & Dennehey, D. M. (1989). Reliability and validity of the Memory Self-Efficacy Questionnaire. *Developmental psychology*, *25*(5), 701.
- Bessi, V., Mazzeo, S., Padiglioni, S., Piccini, C., Nacmias, B., Sorbi, S., & Bracco, L. (2018). From subjective cognitive decline to Alzheimer's disease: the predictive role of

neuropsychological assessment, personality traits, and cognitive reserve. A 7-year follow-up study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 63(4), 1523-1535.

Buckley, R. F., Ellis, K. A., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., Maruff, P., ... & Saling, M. M. (2015). Phenomenological characterization of memory complaints in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 29(4), 571.

Buckley, R. F., Maruff, P., Ames, D., Bourgeat, P., Martins, R. N., Masters, C. L., ... & Ellis, K. A. (2016). Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 12(7), 796-804.

Buckley, R., Saling, M. M., Ames, D., Rowe, C. C., Lautenschlager, N. T., Macaulay, S. L., ... & Ellis, K. A. (2013). Factors affecting subjective memory complaints in the AIBL aging study: biomarkers, memory, affect, and age. *International Psychogeriatrics*, 25(8), 1307.

Buelow, M. T., Tremont, G., Frakey, L. L., Grace, J., & Ott, B. R. (2014). Utility of the cognitive difficulties scale and association with objective test performance. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 29(8), 755-761.

Burke, D. M., & MacKay, D. G. (1997). Memory, language, and ageing. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 352(1363), 1845-1856.

Burmester, B., Leathem, J., & Merrick, P. (2016). Subjective cognitive complaints and objective cognitive function in aging: a systematic review and meta-analysis of recent cross-sectional findings. *Neuropsychology Review*, 26(4), 376-393.

Butori, R., & Parguel, B. (2010). Les biais de réponse-Impact du mode de collecte des données et de l'attractivité de l'enquêteur. In *AFM*.

Caillaud, M., Hudon, C., Boller, B., Brambati, S., Duchesne, S., Lorrain, D., ... & Belleville, S. (2020). Evidence of a relation between hippocampal volume, white matter hyperintensities, and cognition in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *The Journals of Gerontology: Series B*, 75(7), 1382-1392.

Calhoun, M. E., Kurth, D., Phinney, A. L., Long, J. M., Hengemihle, J., Mouton, P. R., ... & Jucker, M. (1998). Hippocampal neuron and synaptophysin-positive bouton number in aging C57BL/6 mice. *Neurobiology of aging*, *19*(6), 599-606.

Cameron, L., Leventhal, E. A., & Leventhal, H. (1993). Symptom representations and affect as determinants of care seeking in a community-dwelling, adult sample population. *Health psychology*, *12*(3), 171.

Cantero, J. L., Iglesias, J. E., Van Leemput, K., & Atienza, M. (2016). Regional hippocampal atrophy and higher levels of plasma amyloid-beta are associated with subjective memory complaints in nondemented elderly subjects. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, *71*(9), 1210-1215.

Cardenas, V. A., Du, A. T., Hardin, D., Ezekiel, F., Weber, P., Jagust, W. J., ... & Weiner, M. W. (2003). Comparison of methods for measuring longitudinal brain change in cognitive impairment and dementia. *Neurobiology of aging*, *24*(4), 537-544.

Carlson, M. L., DiGiacomo, P. S., Fan, A. P., Goubran, M., Khalighi, M. M., Chao, S. Z., ... & Zeineh, M. M. (2020). Simultaneous FDG-PET/MRI detects hippocampal subfield metabolic differences in AD/MCI. *Scientific reports*, *10*(1), 1-7.

Caselli, R. J., Chen, K., Locke, D. E., Lee, W., Roontiva, A., Bandy, D., ... & Reiman, E. M. (2014). Subjective cognitive decline: self and informant comparisons. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(1), 93-98.

Caselli, R. J., Locke, D. E., Dueck, A. C., Knopman, D. S., Woodruff, B. K., Hoffman-Snyder, C., ... & Reiman, E. M. (2014). The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *10*(1), 84-92.

Caulfield, M. D., Vogel, A. L., Coutinho, M. R., & Kan, I. P. (2021). Mnemonic discrimination is associated with individual differences in anxiety vulnerability. *Behavioural Brain Research*, *401*, 113056.

Cavanaugh, J. C., Grady, J. G., & Perlmutter, M. (1983). Forgetting and use of memory aids in 20 to 70 year olds everyday life. *The International Journal of Aging and Human Development*, 17(2), 113-122.

Chainay, H. (2005). Déficit de la mémoire sémantique dans la démence de type Alzheimer. *Les troubles de la mémoire dans la maladie d'alzheimer*, 147-171.

Chen, C. P., Chen, R. L., & Preston, J. E. (2012). The influence of ageing in the cerebrospinal fluid concentrations of proteins that are derived from the choroid plexus, brain, and plasma. *Experimental gerontology*, 47(4), 323-328.

Cherbuin, N., Sargent-Cox, K., Easteal, S., Sachdev, P., & Anstey, K. J. (2015). Hippocampal atrophy is associated with subjective memory decline: the PATH through life study. *The American journal of geriatric psychiatry*, 23(5), 446-455.

Chételat, G., Fouquet, M., Kalpouzos, G., Denghien, I., De La Sayette, V., Viader, F., ... & Desgranges, B. (2008). Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry. *Neuropsychologia*, 46(6), 1721-1731.

Collette, F., Péters, F., Hogge, M., & Majerus, S. (2007). Mémoire de travail et vieillissement normal. *Neuropsychologie de la mémoire de travail*.

Collette, F., & Salmon, E. (2014). Les modifications du fonctionnement exécutif dans le vieillissement normal. *Psychologie française*, 59(1), 41-58.

Commissaris, C. J. A. M., Ponds, R. W. H. M., & Jolles, J. (1998). Subjective forgetfulness in a normal Dutch population: possibilities for health education and other interventions. *Patient education and counseling*, 34(1), 25-32.

Corlier, F. W., Shaw, C., Hayes-Larson, E., Mungas, D., Tomaszewski Farias, S., Glymour, M. M., ... & Mayeda, E. R. (2020). Association between cognitive test performance and subjective

cognitive decline in a diverse cohort of older adults: Findings from the KHANDLE study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 34(3), 198-205.

Craik, F. I., & Byrd, M. (1982). Aging and cognitive deficits. In *Aging and cognitive processes* (pp. 191-211). Springer, Boston, MA.

Daniels, K., Toth, J., & Jacoby, L. (2006). The aging of executive functions. *Lifespan cognition: Mechanisms of change*, 96-111.

Davidson, P. S., Vidjen, P., Trincao-Batra, S., & Collin, C. A. (2019). Older adults' lure discrimination difficulties on the Mnemonic Similarity Task are significantly correlated with their visual perception. *The Journals of Gerontology: Series B*, 74(8), 1298-1307.

Delis, D. C., Massman, P. J., Butters, N., Salmon, D. P., Cermak, L. S., & Kramer, J. H. (1991). Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 3(1), 19.

Derouesné, C., & Lacomblez, L. (2000). Memory complaints: epidemiology and diagnostic approach. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 29(15), 858-862.

Derouesné, C., Lacomblez, L., Thibault, S., & Leponcin, M. (1999). Memory complaints in young and elderly subjects. *International journal of geriatric psychiatry*, 14(4), 291-301.

Deweer, B., Ergis, A. M., Fossati, P., Pillon, B., Boller, F., Agid, Y., & Dubois, B. (1994). Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex*, 30(1), 113-126.

Díaz, M. D. C., Dobato, J. L., García, S., & Peraita, H. (2009). P3-42 Evolution du Mild Cognitive Impairment (MCI) vers la maladie d'Alzheimer (MA). *Revue Neurologique*, 165(10), 87-88.

Dionet, E., Fédérico, D., Foyatier-Michel, N., Dirson, S., Cadet, L., & Thomas-Antérion, C. (2009). Critères diagnostiques des troubles cognitifs légers dans une cohorte de 100 patients. *Revue Neurologique*, *165*(12), 1062-1070.

Dubois, B., Verin, M., Teixeira-Ferreira, C., Sirigu, A., & Pillon, B. (1994). How to study frontal lobe functions in humans. In *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex* (pp. 1-16). Springer, Berlin, Heidelberg.

Duffy, S., & Smith, J. (2014). Cognitive load in the multi-player prisoner's dilemma game: Are there brains in games?. *Journal of Behavioral and Experimental Economics*, *51*, 47-56.

Dufouil, C., Fuhrer, R., & Alperovitch, A. (2005). Subjective cognitive complaints and cognitive decline: consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 616-621.

Ehrlich, M. F., & Delafoy, M. (1990). La mémoire de travail: structure, fonctionnement, capacité. *L'année Psychologique*, *90*(3), 403-427.

Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Skaane, N. V., Sundseth, Ø., & Walhovd, K. B. (2012). Hippocampal subfield volumes correlate with memory training benefit in subjective memory impairment. *Neuroimage*, *61*(1), 188-194.

Ergis, A. M., & Eusop-Roussel, E. (2008). Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. *Revue neurologique*, *164*, S96-S101.

Ergis, A. M., & Eusop-Roussel, E. (2008). Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. *Revue neurologique*, *164*, S96-S101.

Ergis, A. M., Van der Linden, M., & Deweer, B. (1994). L'exploration des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer débutante au moyen d'une épreuve de rappel indicé. *Revue de neuropsychologie*.

Erk, S., Spottke, A., Meisen, A., Wagner, M., Walter, H., & Jessen, F. (2011). Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. *Archives of general psychiatry*, 68(8), 845-852.

Ezzati, A., Katz, M. J., Zammit, A. R., Lipton, M. L., Zimmerman, M. E., Sliwinski, M. J., & Lipton, R. B. (2016). Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults. *Neuropsychologia*, 93, 380-385.

Fastame, M. C., & Penna, M. P. (2012). Does social desirability confound the assessment of self-reported measures of well-being and metacognitive efficiency in young and older adults?. *Clinical Gerontologist*, 35(3), 239-256.

Fazekas, F., Ropele, S., Enzinger, C., Gorani, F., Seewann, A., Petrovic, K., & Schmidt, R. (2005). MTI of white matter hyperintensities. *Brain*, 128(12), 2926-2932.

Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., ... & Dale, A. M. (2009). One-year brain atrophy evident in healthy aging. *Journal of Neuroscience*, 29(48), 15223-15231

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.

Foster, C. M., & Giovanello, K. S. (2020). Domain general processes moderate age-related performance differences on the mnemonic similarity task. *Memory*, 28(4), 528-536.

Fouquet, M., Villain, N., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2007). Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 5(4), 269-79.

Fraser, M. A., Shaw, M. E., & Cherbuin, N. (2015). A systematic review and meta-analysis of longitudinal hippocampal atrophy in healthy human ageing. *Neuroimage*, 112, 364-374.

Froger, C. (2010). *Déclin de la mémoire au cours du vieillissement normal: étude des médiateurs du déficit des processus stratégiques* (Doctoral dissertation, Tours).

Garnier-Crussard, A., Desestret, V., Cotton, F., Chételat, G., & Krolak-Salmon, P. (2020). Hypersignaux de la substance blanche chez la personne âgée: physiopathologie, troubles cognitifs associés et pistes de prévention. *La Revue de Médecine Interne*, 41(7), 475-484.

Gass, C. S., Patten, B., Penate, A., & Rhodes, A. (2021). The Cognitive Difficulties Scale (CDS): Psychometric Characteristics in a Clinical Referral Sample. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(4), 351-364.

Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... & Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The lancet*, 367(9518), 1262-1270.

Geerlings, M. I., Jonker, C., Bouter, L. M., Adèr, H. J., & Schmand, B. (1999). Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *American Journal of Psychiatry*, 156(4), 531-537.

Giffard, B., Desgranges, B., & Eustache, F. (2001). Le vieillissement de la mémoire: vieillissement normal et pathologique. *Gérontologie et société*, 24(2), 33-47.

Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., de la Sayette, V., Pasquier, F., & Eustache, F. (2001). The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease: new insights from hyperpriming effects. *Brain*, 124(8), 1522-1532.

Gonneaud, J., Eustache, F., & Desgranges, B. (2009). La mémoire prospective dans le vieillissement normal et la maladie d'Alzheimer: intérêts et limites des études actuelles. *Revue de neuropsychologie*, 1(3), 238-246.

Gorbach, T., Pudas, S., Lundquist, A., Orädd, G., Josefsson, M., Salami, A., ... & Nyberg, L. (2017). Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline. *Neurobiology of aging*, 51, 167-176.

Greenwood, P. M. (2007). Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis. *Neuropsychology*, *21*(6), 657.

Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental neuropsychology*, *3*(1), 13-36.

Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*(2), 266-278.

Hafkemeijer, A., Altmann-Schneider, I., Oleksik, A. M., van de Wiel, L., Middelkoop, H. A., van Buchem, M. A., ... & Rombouts, S. A. (2013). Increased functional connectivity and brain atrophy in elderly with subjective memory complaints. *Brain connectivity*, *3*(4), 353-362.

Herlitz, A., Nilsson, L. G., & Bäckman, L. (1997). Gender differences in episodic memory. *Memory & cognition*, *25*(6), 801-811.

Huffman, D. J., & Stark, C. E. (2017). Age-related impairment on a forced-choice version of the Mnemonic Similarity Task. *Behavioral neuroscience*, *131*(1), 55.

Hunsaker, M. R., & Kesner, R. P. (2013). The operation of pattern separation and pattern completion processes associated with different attributes or domains of memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(1), 36-58.

Huntley, J. D., & Howard, R. J. (2010). Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, *25*(2), 121-132.

Iqbal, K., & Grundke-Iqbal, I. (2008). Alzheimer neurofibrillary degeneration: significance, etiopathogenesis, therapeutics and prevention. *Journal of cellular and molecular medicine*, *12*(1), 38-55.

Isingrini, M., & Tacconnat, L. (2008). Mémoire épisodique, fonctionnement frontal et vieillissement Episodic memory, frontal functioning, and aging. *Revue neurologique*, 164, S91-S95.

Jahn, H. (2013). Memory loss in Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15(4), 445.

Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*, 129(8), 2132-2147.

Jessen, F., Amariglio, R. E., Buckley, R. F., van der Flier, W. M., Han, Y., Molinuevo, J. L., ... & Wagner, M. (2020). The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, 19(3), 271-278.

Jessen, F., Feyen, L., Freymann, K., Tepest, R., Maier, W., Heun, R., ... & Scheef, L. (2006). Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiology of aging*, 27(12), 1751-1756.

Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., ... & Wollny, A. (2010). Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 414-422.

Jessen, F., Wolfsgruber, S., Wiese, B., Bickel, H., Mösch, E., Kaduszkiewicz, H., ... & Weyerer, S. (2014). AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), 76-83.

Jiang, J. (2020, March). Study of Pattern Separation in Human being. In *5th International Symposium on Social Science (ISSS 2019)* (pp. 284-289). Atlantis Press.

João, A., Maroco, J., Ginó, S., Mendes, T., de Mendonça, A., & Martins, I. P. (2016). Education modifies the type of subjective memory complaints in older people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(2), 153-160.

Johnson, S. A., Zequeira, S., Turner, S. M., Maurer, A. P., Bizon, J. L., & Burke, S. N. (2021). Rodent mnemonic similarity task performance requires the prefrontal cortex. *Hippocampus*.

Jonker, C., Geerlings, M. I., & Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International journal of geriatric psychiatry*, *15*(11), 983-991.

Jorm, A. F. (2004). The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *International psychogeriatrics*, *16*(3), 275.

Juncos-Rabadan, O., Pereiro, A. X., Facal, D., Rodriguez, N., Lojo, C., Caamaño, J. A., ... & Eiroa, P. (2012). Prevalence and correlates of cognitive impairment in adults with subjective memory complaints in primary care centres. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *33*(4), 226-232.

Kennedy, K. M., & Raz, N. (2009). Aging white matter and cognition: differential effects of regional variations in diffusion properties on memory, executive functions, and speed. *Neuropsychologia*, *47*(3), 916-927.

Kesner, R. P., Lee, I., & Gilbert, P. (2004). A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Reviews in the Neurosciences*, *15*(5), 333-352.

Kliegel, M., & Zimprich, D. (2005). Predictors of cognitive complaints in older adults: A mixture regression approach. *European Journal of Ageing*, *2*(1), 13-23.

Klooster, N. B., Tranel, D., & Duff, M. C. (2020). The hippocampus and semantic memory over time. *Brain and language*, *201*, 104711.

Korkki, S. M., Richter, F. R., Jeyarathnarajah, P., & Simons, J. S. (2020). Healthy ageing reduces the precision of episodic memory retrieval. *Psychology and aging*, *35*(1), 124

Kramer, J. H., Mungas, D., Reed, B. R., Wetzel, M. E., Burnett, M. M., Miller, B. L., ... & Chui, H. C. (2007). Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*, *21*(4), 412.

Lachman, M. E., Agrigoroaei, S., Murphy, C., & Tun, P. A. (2010). Frequent cognitive activity compensates for education differences in episodic memory. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *18*(1), 4-10.

Laisney, M. (2011). L'évaluation et l'organisation de la mémoire sémantique. *Revue de neuropsychologie*, *3*(3), 176-180.

Laisney, M., Desgranges, B., Eustache, F., & Giffard, B. (2010). L'altération du réseau lexico-sémantique dans la maladie d'Alzheimer et la démence sémantique à travers le prisme des effets d'amorçage sémantique. *Revue de neuropsychologie*, *2*(1), 46-54.

Lekeu, F., & van der Linden, M. (2005). *Le fonctionnement de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer*.

Lockhart, R. S., & Craik, F. I. (1978). Levels of processing: A reply to Eysenck. *British Journal of Psychology*, *69*(2), 171-175.

Lojo-Seoane, C., Facal, D., Guàrdia-Olmos, J., Pereiro, A. X., Campos-Magdaleno, M., Mallo, S. C., & Juncos-Rabadán, O. (2020). Cognitive reserve and working memory in cognitive performance of adults with subjective cognitive complaints: longitudinal structural equation modeling. *International psychogeriatrics*, *32*(4), 515-524.

Long, X., Liao, W., Jiang, C., Liang, D., Qiu, B., & Zhang, L. (2012). Healthy aging: an automatic analysis of global and regional morphological alterations of human brain. *Academic radiology*, *19*(7), 785-793.

Luszcz, M. A., Bryan, J., & Kent, P. (1997). Predicting episodic memory performance of very old men and women: Contributions from age, depression, activity, cognitive ability, and speed. *Psychology and aging*, *12*(2), 340.

Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgment of previous occurrence. *Psychological review*, 87(3), 252.

Martin, B., Buffington, A. L., Welsh-Bohmer, K. A., & Brandt, J. (2008). Time of day affects episodic memory in older adults. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 15(2), 146-164.

May, C. P., Hasher, L., & Stoltzfus, E. R. (1993). Optimal time of day and the magnitude of age differences in memory. *Psychological Science*, 4(5), 326-330.

Mayes, A. R., & Roberts, N. (2001). Theories of episodic memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1413), 1395-1408.

Mayeux, R., Small, S. A., Tang, M. X., Tycko, B., & Stern, Y. (2001). Memory performance in healthy elderly without Alzheimer's disease: effects of time and apolipoprotein-E. *Neurobiology of aging*, 22(4), 683-689.

Mendes, T., Ginó, S., Ribeiro, F., Guerreiro, M., Sousa, G. D., Ritchie, K., & de Mendonça, A. (2008). Memory complaints in healthy young and elderly adults: reliability of memory reporting. *Aging and Mental Health*, 12(2), 177-182.

Mendonça, M. D., Alves, L., & Bugalho, P. (2016). From subjective cognitive complaints to dementia: who is at risk?: a systematic review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 31(2), 105-114.

Miller, D. B., & O'callaghan, J. P. (2005). Aging, stress and the hippocampus. *Ageing research reviews*, 4(2), 123-140.

Milton, A., Rowland, A., Stothart, G., Clatworthy, P., Pennington, C. M., & Kazanina, N. (2020). Fast Periodic Visual Stimulation indexes preserved semantic memory in healthy ageing. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.

Mitchell, A. J. (2008). The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *International Journal*

of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences, 23(11), 1191-1202.

Motokura, T., Bloom, T., Kim, H. G., Jüppner, H., Ruderman, J. V., Kronenberg, H. M., & Arnold, A. (1991). A novel cyclin encoded by a bcl1-linked candidate oncogene. *Nature*, 350(6318), 512-515.

Mungas, D., Fletcher, E., Gavett, B. E., Widaman, K., Zahodne, L. B., Hohman, T. J., ... & Farias, S. T. (2021). Comparison of Education and Episodic Memory as Modifiers of Brain Atrophy Effects on Cognitive Decline: Implications for Measuring Cognitive Reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(5), 401-411.

Nadal, L., Coupé, P., Helmer, C., Manjon, J. V., Amieva, H., Tison, F., ... & Planche, V. (2020). Differential annualized rates of hippocampal subfields atrophy in aging and future Alzheimer's clinical syndrome. *Neurobiology of aging*, 90, 75-83.

Narbutas, J. (2020). Risk and Protective Factors for Cognitive Performance in Late Midlife.

Newman, L., Nolan, H., Carey, D., Reilly, R. B., & Kenny, R. A. (2020). Age and sex differences in frontal lobe cerebral oxygenation in older adults—Normative values using novel, scalable technology: Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Archives of gerontology and geriatrics*, 87, 103988.

Norman, K. A., & O'Reilly, R. C. (2003). Modeling hippocampal and neocortical contributions to recognition memory: a complementary-learning-systems approach. *Psychological review*, 110(4), 611.

Nyberg, L. (2017). Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. *Journal of internal medicine*, 281(1), 65-74.

Nyberg, L., Bäckman, L., Erngrund, K., Olofsson, U., & Nilsson, L. G. (1996). Age differences in episodic memory, semantic memory, and priming: Relationships to demographic,

intellectual, and biological factors. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 51(4), 234-240.

Olaya, B., Bobak, M., Haro, J. M., & Demakakos, P. (2017). Trajectories of verbal episodic memory in middle-aged and older adults: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(6), 1274-1281.

Pearman, A., & Storandt, M. (2005). Self-discipline and self-consciousness predict subjective memory in older adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 60(3), P153-P157.

Perrotin, A., de Flores, R., Lambertson, F., Poisnel, G., La Joie, R., de la Sayette, V., ... & Chetelat, G. (2015). Hippocampal subfield volumetry and 3D surface mapping in subjective cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(s1), S141-S150.

Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., ... & Winblad, B. (2001). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 58(12), 1985-1992.

Petersen, R. C., & Negash, S. (2008). Mild cognitive impairment: an overview. *CNS spectrums*, 13(1), 45.

Piolino, P. (2008). A la recherche du self: théorie et pratique de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. *L'Encéphale*, 34, S77-S88.

Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., & Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory*, 10(4), 239-257.

Pishdadian, S., Hoang, N. V., Baker, S., Moscovitch, M., & Rosenbaum, R. S. (2020). Not only memory: Investigating the sensitivity and specificity of the Mnemonic Similarity Task in older adults. *Neuropsychologia*, 149, 107670.

Quiles, C., Bosc, E., & Verdoux, H. (2013, June). Altérations cognitives et plaintes mnésiques lors d'un traitement par électroconvulsivothérapie: revue de la littérature. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 171, No. 5, pp. 285-294). Elsevier Masson.

Rabin, L. A., Smart, C. M., & Amariglio, R. E. (2017). Subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Annual review of clinical psychology, 13*, 369-396.

Rabin, L. A., Wang, C., Katz, M. J., Derby, C. A., Buschke, H., & Lipton, R. B. (2012). Predicting Alzheimer's Disease: Neuropsychological Tests, Self-Reports, and Informant Reports of Cognitive Difficulties. *Journal of the American Geriatrics Society, 60*(6), 1128-1134.

Ragland, J. D., Coleman, A. R., Gur, R. C., Glahn, D. C., & Gur, R. E. (2000). Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia, 38*(4), 451-461.

Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., ... & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex, 15*(11), 1676-1689.

Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia, 6*(1), 11-24.

Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology, 7*(3), 137.

Riby, L., Perfect, T., & Stollery, B. (2004). The effects of age and task domain on dual task performance: A meta-analysis. *European Journal of Cognitive Psychology, 16*(6), 863-891.

Riby, L., Perfect, T., & Stollery, B. (2004). Evidence for disproportionate dual-task costs in older adults for episodic but not semantic memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A, 57*(2), 241-267.

Rizzolo, L., Narbutas, J., Van Egroo, M., Chylinski, D., Besson, G., Baillet, M., ... & Collette, F. (2021). Relationship between brain AD biomarkers and episodic memory performance in healthy aging. *Brain and Cognition*, *148*, 105680.

Rolls, E. T. (2016). Pattern separation, completion, and categorisation in the hippocampus and neocortex. *Neurobiology of learning and memory*, *129*, 4-28.

Rouleau, I., Lajeunesse, A., Drolet, V., Potvin, M. J., Marccone, S., Lecomte, S., ... & Joubert, S. (2016). L'évaluation clinique de la mémoire prospective dans le MCI. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, *16*(93), 152-158.

Salmon, E (2019). Neurologie. Université de Liège.

Salmon, D. P., Butters, N., & Chan, A. S. (1999). The deterioration of semantic memory in Alzheimer's disease. *Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale*, *53*(1), 108.

Salthouse, T. A. (1996). The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, *103*(3), 403.

Saykin, A. J., Wishart, H. A., Rabin, L. A., Santulli, R. B., Flashman, L. A., West, J. D., ... & Mamourian, A. C. (2006). Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnesic MCI. *Neurology*, *67*(5), 834-842.

Scahill, R. I., Frost, C., Jenkins, R., Whitwell, J. L., Rossor, M. N., & Fox, N. C. (2003). A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*, *60*(7), 989-994.

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *1*(1), a006189.

Sexton, C. E., Mackay, C. E., Lonie, J. A., Bastin, M. E., Terrière, E., O'Carroll, R. E., & Ebmeier, K. P. (2010). MRI correlates of episodic memory in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *184*(1), 57-62.

Shahid, A., Wilkinson, K., Marcu, S., & Shapiro, C. M. (2011). Karolinska sleepiness scale (KSS). In *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales* (pp. 209-210). Springer, New York, NY.

Shiffrin, R. M., & Atkinson, R. C. (1969). Storage and retrieval processes in long-term memory. *Psychological Review*, *76*(2), 179.

Siéoff, É., & Piquard, A. (2004). Attention et vieillissement. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, *2*(4), 257-269.

Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J. P., Evans, A. C., Dorr, A. E., & Kabani, N. J. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, *129*(11), 2885-2893.

Sliwinski, M., & Buschke, H. (1997). Processing speed and memory in aging and dementia. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, *52*(6), P308-P318.

Spencer, W. D., & Raz, N. (1995). Differential effects of aging on memory for content and context: a meta-analysis. *Psychology and aging*, *10*(4), 527.

Stark, S. M., Kirwan, C. B., & Stark, C. E. (2019). Mnemonic similarity task: A tool for assessing hippocampal integrity. *Trends in cognitive sciences*, *23*(11), 938-951.

Stark, S. M., & Stark, C. E. (2017). Age-related deficits in the mnemonic similarity task for objects and scenes. *Behavioural brain research*, *333*, 109-117.

Stark, S. M., Stevenson, R., Wu, C., Rutledge, S., & Stark, C. E. (2015). Stability of age-related deficits in the mnemonic similarity task across task variations. *Behavioral neuroscience*, *129*(3), 257.

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the international neuropsychological society*, *8*(3), 448-460.

Stuart Neto, A., & Nitrini, R. (2016). Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease?. *Dementia & neuropsychologia*, *10*(3), 170-177.

Stodel, M. (2015). But what will people think?: getting beyond social desirability bias by increasing cognitive load. *International journal of market research*, *57*(2), 313-322.

Tandetnik, C. (2015). Plainte subjective de mémoire: déterminants psychologiques, recherche d'aide médicale et efficacité d'une prise en charge psychoéducatrice (Doctoral dissertation, Sorbonne Paris Cité).

Tran, T. M., Dasse, P., Letellier, L., Lubjinkowic, C., They, J., & Mackowiak, M. A. (2012). Les troubles du langage inauguraux et démence: étude des troubles lexicaux auprès de 28 patients au stade débutant de la maladie d'Alzheimer. In *SHS Web of Conferences* (Vol. 1, pp. 1659-1672). EDP Sciences.

Tromp, D., Dufour, A., Lithfous, S., Pebayle, T., & Després, O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing research reviews*, *24*, 232-262.

Tucker, A., & Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, *8*(4), 354-360.

Tulving, E., & Thomson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological review*, *80*(5), 352.

Van der Flier, W. M., Van Buchem, M. A., Weverling-Rijnsburger, A. W., Mutsaers, E. R., Bollen, E. L., Admiraal-Behloul, F., ... & Middelkoop, H. A. (2004). Memory complaints in

patients with normal cognition are associated with smaller hippocampal volumes. *Journal of neurology*, 251(6), 671-675.

Van der Linden, M. (2003). Une approche cognitive du fonctionnement de la mémoire épisodique et de la mémoire autobiographique. *Cliniques méditerranéennes*, (1), 53-66.

Van der Linden, M., Brédart, S., & Beerten, A. (1994). Age-related differences in updating working memory. *British journal of psychology*, 85(1), 145-152.

Van Norden, A. G. W., Fick, W. F., De Laat, K. F., Van Uden, I. W. M., Van Oudheusden, L. J. B., Tendolkar, I., ... & De Leeuw, F. E. (2008). Subjective cognitive failures and hippocampal volume in elderly with white matter lesions. *Neurology*, 71(15), 1152-1159.

Van Oijen, M., de Jong, F. J., Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2007). Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3(2), 92-97.

Van't Veer, A., Stel, M., & van Beest, I. (2014). Limited capacity to lie: Cognitive load interferes with being dishonest. *Judgment and Decision Making*, 9(3), 199-206.

Verfaillie, S. C., Slot, R. E., Tijms, B. M., Bouwman, F., Benedictus, M. R., Overbeek, J. M., ... & van der Flier, W. M. (2018). Thinner cortex in patients with subjective cognitive decline is associated with steeper decline of memory. *Neurobiology of aging*, 61, 238-244.

Wang, L., Swank, J. S., Glick, I. E., Gado, M. H., Miller, M. I., Morris, J. C., & Csernansky, J. G. (2003). Changes in hippocampal volume and shape across time distinguish dementia of the Alzheimer type from healthy aging☆. *Neuroimage*, 20(2), 667-682.

Wang, L., Van Belle, G., Crane, P. K., Kukull, W. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C., & Larson, E. B. (2004). Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52(12), 2045-2051.

Weiss, H. M., & Merlo, K. L. (2020). Affect, attention, and episodic performance. *Current Directions in Psychological Science*, 29(5), 453-459

West, M. J. (1993). Regionally specific loss of neurons in the aging human hippocampus. *Neurobiology of aging*, 14(4), 287-293.

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(4), 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(3), 331.

Yassa, M. A., & Stark, C. E. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in neurosciences*, 34(10), 515-525.

Younan, D., Petkus, A. J., Widaman, K. F., Wang, X., Casanova, R., Espeland, M. A., ... & Chen, J. C. (2020). Particulate matter and episodic memory decline mediated by early neuroanatomic biomarkers of Alzheimer's disease. *Brain*, 143(1), 289-302.

