

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LA MÉMOIRE PROSPECTIVE DANS LE TROUBLE COGNITIF LÉGER AVEC OU  
SANS TROUBLE COMPORTEMENTAL EN SOMMEIL PARADOXAL

THÈSE  
PRÉSENTÉE  
COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR  
SONIA MARCONE

MARS 2018

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS | ACKNOWLEDGMENTS

As I ponder on the last seven years of my young life, a popular phrase coined by Arthur Ashe instantly comes to mind : the journey is more important than the final destination. This is the humbling truth that best summarizes my experience in pursuit of this degree. Taking on such a challenge was far from easy and hardly impossible to face alone. I have been gifted with the presence of significant figures who have graciously accompanied me along my own journey to achieving this important milestone. To the following I extend my heartfelt gratitude.

Une des leçons apprises à travers ce parcours est qu'une étudiante au doctorat n'est pratiquement rien sans les directeurs qui chapeautent son cheminement académique et professionnel. Dans mon cas, je me considère particulièrement chanceuse d'avoir eu l'opportunité de travailler avec des professeurs réputés dans le domaine. À ma directrice, Isabelle Rouleau, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement au sein de ton laboratoire. Tu avais rendu une fille très heureuse alors qu'elle s'était fait dire mille et une fois que seulement 3 % des étudiants au baccalauréat en psychologie se rendaient aux cycles supérieurs. Je suis entrée dans une nouvelle université, sans trop savoir dans quoi je m'embarquais, mais j'en sors aujourd'hui fière et infiniment reconnaissante envers ta patience, ta disponibilité (surtout les nombreuses rencontres à m'aider avec les analyses non paramétriques!!), tes conseils pratiques et tes petites offres d'emplois qui ont aidé à financer mes études tout au long de mon parcours. C'est aussi grâce à toi que j'ai rencontré mon codirecteur, Jean-François Gagnon, que je remercie également pour sa disponibilité, sa capacité à calmer mes insécurités et pour son écoute sans jugement. Votre rigueur scientifique, votre expérience clinique et votre joie de vivre me laisseront certainement une empreinte durable.

Cette thèse de doctorat n'est aussi rien sans les personnes âgées qui ont donné de leur temps à la recherche en acceptant de participer à mes études doctorales. Ceci leur demandait de subir une heure d'évaluation supplémentaire, et ce, après avoir passé une nuit complète au laboratoire de sommeil, inconfortablement branché après de nombreux câbles, suivi d'une longue journée à effectuer des examens en neurologie et en neuropsychologie. Je tiens également à remercier l'équipe CÉAMS, particulièrement Mireille Charron pour l'aide au recrutement des participants, Sébastien Saucier, tous les techniciens du laboratoire, Dr Ron Postuma, Dr Jacques Montplaisir, Dre Catherine Desjardins et Dre Annie-Claude David.

À tous les professeurs et superviseurs qui m'ont pris sous leur aile lors de ma formation en clinique, dont Isabelle Rouleau, Peter Scherzer, Marie-Julie Potvin, Janik Robidoux, Valérie Fraïle et Anne Décary : vous aviez été des mentors exceptionnels et c'était un vrai honneur d'avoir appris des meilleurs dans le domaine. La barre est haute, mais c'est en intégrant chacune de vos qualités que je souhaite devenir une neuropsychologue clinicienne tout aussi compétente.

Entre les jours passés soit aux bancs d'école, en cueillette de données, en internat, le nez dans les nombreux articles scientifiques ou devant un écran, c'était presque inévitable que ma vie sociale allait en souffrir d'une manière ou d'une autre. Heureusement que j'étais entourée de personnes qui étaient bien placées pour comprendre les hauts et les bas de ce doctorat. À certains dans ma cohorte et dans les laboratoires, dont Emmanuelle Dagenais, Sophie Benoit, Roxane Langlois, Valérie Drolet, Pauline Brayet, Alexandra Bisson Desrochers, Ariane Lajeunesse, Jimmy Ghaziri, Alexandra Tremblay, Marie-Joëlle Chasles, Jessica Cole, Frédérique Escudier, Véronique Latreille, Daphné Génier Marchand, Jessica Rodrigues-Brazète, Shady Rahayel et Marie-Claude Thériault, vous êtes non seulement des collègues respectés, mais également de chers amis. Merci pour votre support moral, les

brunchs, les pauses-café, les 5 à 7, les soupers, les aventures à l'étranger en bonne compagnie, bref, pour tous les moments qui nous permettaient de mettre nos études de côté sans culpabilité. À la très chère Sophie Poirier, je suis si reconnaissante de notre belle amitié qui continue à se développer depuis la première année au doctorat. Merci d'avoir été celle à l'écoute de tous mes soucis et bonheurs de la vie académique et personnelle, celle qui m'encourageait quand je ne voyais pas plus loin que les obstacles et qui avait toujours les bons mots pour me faire changer les idées. Merci d'avoir été un de mes piliers les plus solides à travers ce cheminement. Je passe maintenant le flambeau à vous les prochains!

To my friends and my second family : It took forever to complete in your eyes, but school's out for real! For some, you were source of a good time, helping me forget for just a few hours of the pending tasks I left behind on my desk and for others, a source of moral support, encouragement and bearers of my intentions to the one who held my future in His hands. À celui qui me comprenait le plus à travers ce cheminement, Patrick Renaud, merci d'avoir été mon compagnon de rédaction dans les cafés et pour ton amitié des plus fidèles. Tu verras, le grand jour arrivera pour toi aussi! Philippe McAnany, tu as été et demeures une personne importante dans ma vie. Ensemble, nous avons surmonté de grands obstacles et je suis fier de l'homme que tu deviens depuis que nos routes ont divergé. Malgré la distance géographique qui nous sépare, un gros merci pour ta disponibilité et ton aide dans les dernières étapes de mon parcours. C'est maintenant à mon tour de te dire que c'est grâce à toi que j'ai fini mes études! Laura McAnany, I am incredibly privileged to consider you as my closest friend and trusted confidant. Just as this thesis blossomed, so did our friendship. Thank you for making sure I wasn't wasting my twenties away behind four walls and for being another one of my pillars during my hardships, my insecurities and my heartbreaks. Even now kilometers away, there will always be a special place in my heart for Friday movie night, Saturday late-night R&B, Sunday

afternoon Skype dates, semi-baked skillet cookies and Frascati olive oil. I love you like a sister bé. Other friends have come and gone, but a special shoutout goes to those who've stuck around through the passing years : Patrick McAnany, Chris Johnston, Hélène Foucault, Eve Marchand Gagnon, Alison Kilgannon, Cynthia Psaradellis, David Jans, Bruno Da Silva, Karim Khouzam, Patricia Dumberry, Richard Bernier & J.C. for seeing me through this journey and carrying me every step of the way.

To my dear parents : In raising your little Sonia P who loved to hear herself sing, who claimed to see Peter Pan at her windowsill one night and who took an hour to tie her velcroed running shoes, you somehow figured that your weird and goofy child had what it took to become a somebody. They say parenting isn't something you learn in school, and so this culminating moment truly deserves a standing ovation to you Mom and Dad. I'll forever be indebted to your immeasurable support and patience throughout my life's wildest and longest rollercoaster and thankful for creating a safe haven in the midst of it. Dad, no matter how much you advised me NOT to pursue a graduate degree in Psychology, I'm glad I went about my own way and picked up the torch you once left behind years ago. However, despite my studies, don't be disappointed if I *still* don't know anything about horses and the reason behind mushrooms being good for the back part of your brain. Thank you for nurturing my passion for science, for being my role model in the professional world, for your countless hours of counseling (free of charge) and for having faith in me when mine was running thin. Most of all, as hard as it is to admit, thank you for having moulded me into a 'woman of steal', for I believe it is what made me particularly resilient during the rougher areas along the ride. Mom, hard-working as you are, you always made time for your munchkin, whether it was listening to my sweet nothings over juice and a chocolate sprinkled doughnut or to the joys and sorrows surrounding my studies over coffee and toast. To a certain degree, a daughter will never truly

understand the importance of a mother's role until it's in jeopardy. In some mothers lies the desire to follow their daughters whenever life may lead them, continuing to offer guidance and protection. I never thought my own stiletto super mom would have unintentionally taken that notion to levels far too close for comfort as she was admitted to the same ward where I was undergoing my last internship. Mom, it was a painful blessing in disguise to accompany you throughout every step and to watch in admiration as you braved it all in sheer serenity. In many ways, this humbling situation uniquely enriched my own professional experience, allowing me to better understand and care for patients in similar cases. Thank you for the countless favors, for your contagious laugh, for your endless patience and love, and mostly, for being my best friend. I love you Mom and Dad.

À ma grand-mère : Nonna, je suis si contente que tu puisses être présente pour vivre ce moment que nous avons tant attendu avec patience! Je suis presque certaine que grand-papa vit aussi un immense bonheur de là-haut. Sachez que vous aviez été à la source de mon faible pour les personnes âgées et que vous avez ainsi grandement influencé mon orientation professionnelle. Je te remercie pour toutes les fois que tu m'as remonté le moral ou que tu m'as changé les idées, soit par tes simples mots d'encouragement, par tes appels spontanés, par tes petits gestes d'amour et même en m'hébergeant sur terres italiennes, loin de mes soucis et de mes inquiétudes. Un abbraccio, grazie!

En dernier lieu, mais non le moindre, à mon très cher copain : tu occupes une place privilégiée dans mon cœur depuis cette dernière année. Patrick Khouzam, c'est grâce à toi que je peux croire au fait que toute bonne chose arrive en son temps et à un moment inattendu. Ensemble nous faisons une bonne équipe et je te remercie de m'avoir accompagné avec patience à travers les hauts et les bas de mes derniers milles. J'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve!

## TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xi
Listes des abréviations.....	xii
Résumé.....	xiv
Introduction générale.....	1
CHAPITRE I	
CONTEXTE THÉORIQUE.....	3
1.1 La mémoire prospective.....	4
1.1.1 Architecture cognitive.....	5
1.1.2 Paramètres des tâches prospectives.....	8
1.1.3 Corrélats neuroanatomiques.....	10
1.1.4 Mémoire prospective dans le vieillissement normal.....	11
1.2 Le trouble cognitif léger.....	13
1.2.1 Description clinique.....	13
1.2.2 Mémoire prospective dans le trouble cognitif léger.....	15
1.3 La maladie d'Alzheimer.....	20
1.3.1 Description clinique.....	20
1.3.2 Mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer.....	21
1.4 La maladie de Parkinson.....	22
1.4.1 Description clinique.....	22
1.4.2 Fonctionnement cognitif.....	27
1.4.3 Mémoire prospective dans la maladie de Parkinson.....	28
1.5 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal.....	30
1.5.1 Description clinique.....	30
1.5.2 Pathophysiologie.....	33
1.5.3 Étiologie.....	34
1.5.4 Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique comme marqueur précoce des synucléinopathies.....	35
1.5.5 Fonctionnement cognitif.....	37
1.5.6 Mémoire prospective dans le TCSPi.....	39
1.6 Objectifs et hypothèses de recherche.....	40

## CHAPITRE II

PREMIER ARTICLE | *Clinical Utility of the Envelope Task in Mild Cognitive*

<i>Impairment and Dementia</i> .....	42
2.1 Abstract .....	44
2.2 Introduction .....	45
2.3 Methods .....	47
2.3.1 Participants.....	47
2.3.2 Prospective Memory Assessment .....	49
2.3.3 Statistical Analysis.....	51
2.4 Results .....	52
2.4.1 Demographic, Clinical and Cognitive Characteristics.....	52
2.4.2 Prospective Memory Performance.....	53
2.4.3 Sensitivity and Specificity .....	55
2.5 Discussion .....	56
2.6 Acknowledgments.....	63
2.7 Disclosures .....	63
2.8 References .....	64

## CHAPITRE III

DEUXIÈME ARTICLE | *Prospective Memory in Idiopathic REM Sleep Behavior*

<i>Disorder with or without Mild Cognitive Impairment : a preliminary study</i> .....	73
3.1 Abstract .....	75
3.2 Introduction .....	76
3.3 Method .....	80
3.3.1 Participants.....	80
3.3.2 Neuropsychological Assessment and MCI Diagnosis .....	81
3.3.3 Prospective Memory Assessment .....	82
3.3.4 Statistical Analysis.....	85
3.4 Results .....	87
3.4.1 Demographic and Clinical Characteristics.....	87
3.4.2 Prospective Memory Performance.....	88
3.4.3 Cognitive Indexes .....	90
3.4.4 Multiple Regression Analyses .....	91
3.5 Discussion .....	91
3.6 Acknowledgments.....	98
3.7 References .....	99

CHAPITRE IV	
DISCUSSION GÉNÉRALE.....	111
4.1 Synthèse des résultats.....	115
4.1.1 Première étude : l'utilité clinique de la tâche de l'enveloppe dans le trouble cognitif léger et la démence.....	115
4.1.2 Deuxième étude : la mémoire prospective dans le trouble comportemental en sommeil paradoxal avec ou sans trouble cognitif léger .....	120
4.2 Modèle explicatif du trouble de la mémoire prospective dans le trouble comportemental en sommeil paradoxal.....	122
4.2.1 Phase de formation de l'intention .....	125
4.2.2 Phase de maintien de l'intention.....	129
4.2.3 Phase de récupération de l'intention .....	132
4.2.4 Synthèse .....	137
4.3 Limites de la thèse.....	139
4.4 Implications cliniques .....	140
4.5 Futures directions de recherche .....	141
Conclusion .....	144
Appendice A	
Approbations des comités d'éthiques .....	145
Appendice B	
Formulaires de consentement .....	151
Appendice C	
Questionnaire d'antécédents médicaux .....	168
Appendice D	
Protocoles des tâches prospectives .....	171
Appendice E	
Preuves d'acceptation des articles 1 et 2.....	177
Références.....	180

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE I

Tableau 1.1 Les critères diagnostiques de la PD .....	25
Tableau 1.2 Les critères diagnostiques du TCSP .....	32

### CHAPITRE II

Table 1. Participant Demographic and Clinical Characteristics .....	69
Table 2. Cognitive Performance on Neuropsychological Assessment .....	70
Table 3. Summary of ROC Analyses with Cutoff Scores .....	71

### CHAPITRE III

Table 1. Neuropsychological Assessment and Composite Cognitive Measures .	105
Table 2. Demographic and Clinical Characteristics .....	106
Table 3. Cognitive Performance on Neuropsychological Assessment .....	107
Table 4. Regression Analyses Summary for iRBD Patients.....	108
Table 5. Regression Coefficients of Model Predictors for iRBD Patients .....	109

## LISTE DES FIGURES

CHAPITRE II	
Figure 1. Performance on the Envelope Task .....	72
CHAPITRE III	
Figure 1. Laboratory Prospective Memory Task Performance .....	110
CHAPITRE IV	
Figure 1. Le modèle <i>Attention to Delayed Intentions</i> .....	124

## LISTES DES ABRÉVIATIONS

### TERMES FRANÇAIS

BA	Aire de Brodmann
CR	Composante rétrospective
CP	Composante prospective
EEG	Électroencéphalogramme
DCL	Démence à corps de Lewy
MA	Maladie d'Alzheimer
MP	Mémoire prospective
PD	Maladie de Parkinson
TCL	Trouble cognitif léger
TCLa	Trouble cognitif léger amnésique
TCLna	Trouble cognitif léger non amnésique
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal
TSCP <sub>i</sub>	Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique

## TERMES ANGLAIS

AD	Alzheimer's Disease
AGECAT	Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy
aMCI	Amnesic Mild Cognitive Impairment
ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
AUC	Area Under the Curve
CAMPROMPT	Cambridge Prospective Memory Test
CI	Confidence Interval
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Electroencephalogram
HC	Healthy Controls
iRBD	Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder
LBD	Lewy Body Dementia
MCI	Mild Cognitive Impairment
MIST	Memory for Intentions Screening Test
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
naMCI	Non-amnesic Mild Cognitive Impairment
NPV	Negative Predictive Value
OA	Older Adults
PC	Prospective Component
PD	Parkinson's Disease
PM	Prospective Memory
PPV	Positive Predictive Value
PRMQ	Prospective and Retrospective Memory Questionnaire
PSG	Polysomnography
RBD	Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder
RBD-MCI	Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder with Mild Cognitive Impairment
RBD-nMCI	Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder without Mild Cognitive Impairment
RC	Retrospective Component
ROC	Receiver Operating Characteric
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

## RÉSUMÉ

La capacité à se souvenir d'effectuer une action qu'on avait prévu accomplir dans le futur, nommée la mémoire prospective (MP), est sollicitée quotidiennement. En clinique, les perturbations de la MP sont parmi les premières plaintes cognitives fréquemment rapportées par les personnes âgées et leur proches qui craignent les conséquences délétères qu'elles peuvent engendrer sur le maintien de l'autonomie fonctionnelle. La majorité des travaux portant sur l'effet du vieillissement normal sur la MP met en évidence une atteinte objective précoce qui se voit exacerbée par le vieillissement pathologique, tel qu'observé chez les personnes âgées en phase préclinique et clinique de la démence, comme le trouble cognitif léger (TCL) et la maladie d'Alzheimer (MA), respectivement. Toutefois, on possède peu d'informations quant à son intégrité dans d'autres populations cliniques à risque de développer une maladie neurodégénérative, notamment dans le trouble cognitif léger non amnésique (TCLna) et le trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (TCSPi). Ce travail doctoral vise donc à caractériser plus amplement la performance de la MP chez des patients atteints de différents sous-types de TCL, en s'intéressant plus particulièrement à celle observée dans les cas présentant un TCSPi.

La première étude comprend deux objectifs principaux, soit (1) de comparer la performance entre différents profils cognitifs liés au vieillissement normal et pathologique (TCL, MA) sur la tâche de l'enveloppe et (2) d'investiguer la valeur discriminante de celle-ci pour des fins d'utilisation clinique. L'échantillon se compose de 49 témoins, de 41 patients MA et de 64 individus TCL amnésique et non amnésique d'étiologies mixtes (idiopathique,  $n = 17$ ; TCSPi,  $n = 20$ ; maladie de Parkinson,  $n = 27$ ). Les résultats mettent en évidence un gradient d'atteintes de la MP, avec les patients MA présentant des difficultés significatives dans les composantes prospective et rétrospective de la tâche, suivi des individus TCLa ayant un patron similaire, mais moins sévère que les patients MA et enfin les individus TCLna manifestant une difficulté isolée dans la composante rétrospective. La corrélation élevée entre la performance à la tâche de l'enveloppe et le fonctionnement mnésique suggère que les individus présentant une mémoire épisodique rétrospective limitée sont plus vulnérables à l'échec. Par ailleurs, les analyses révèlent que la tâche de l'enveloppe est très sensible et spécifique pour discriminer les patients MA des témoins alors qu'elle s'avère peu sensible (mais très spécifique) chez les TCLa et les TCLna. Dans l'ensemble, l'étude suggère la présence de patrons distincts pour chacun des sous-types de TCL et fournit des données intéressantes pour promouvoir l'utilisation de cette épreuve par les cliniciens désirant rapidement évaluer la MP dans leur pratique.

Depuis quelques années, il y a un intérêt accru à identifier des marqueurs prédictifs de neurodégénérescence, notamment dans les synucléinopathies, comme la maladie de Parkinson (PD) et la démence à corps de Lewy (DCL). Le déclin cognitif associé au TCL et au TCSPi sont parmi les facteurs de risque importants pour le développement de ces maladies neurodégénératives. À notre connaissance, les seuls travaux antérieurs à examiner le trouble de la MP dans les synucléinopathies ont été effectués chez des patients avec une PD sans démence (avec ou sans TCL), d'où l'intérêt d'étudier plus précisément le fonctionnement de la MP dans le TCSPi. Dans la deuxième étude, 38 individus TCSPi, dont 25 sans TCL (TCSPi-nTCL) et 13 avec TCL (TCSPi-TCL), sont comparés à 20 témoins sur trois épreuves évaluant la MP : un questionnaire d'autoévaluation, la tâche de l'enveloppe et une épreuve expérimentale de saillance. Les résultats ne montrent aucune différence significative entre les trois groupes quant aux plaintes autorapportées et à la performance sur la tâche de l'enveloppe. Toutefois, l'épreuve expérimentale a mis en évidence un trouble de la MP dans le TCSPi, caractérisé par des difficultés à détecter des indices prospectifs saillants et non saillants comparativement aux témoins. Seule la condition non saillante permet de différencier la performance entre les TCSPi-nTCL et les TCSPi-TCL, ce qui semble attribuable à une dysfonction exécutive plus marquée chez ces derniers.

En dépit de ses limites, ce projet doctoral apporte une compréhension plus éclairée sur des thèmes de recherche négligés par la communauté scientifique. La première étude fournit des preuves assez robustes concernant l'utilisation de la tâche de l'enveloppe dans la MA alors qu'elle devrait être probablement accompagnée d'autres épreuves cliniques dans le TCL. La deuxième étude stimule l'intérêt d'explorer davantage la nature des déficits de la MP dans le TCSPi afin d'accumuler des preuves convaincantes en vue de les considérer comme un nouveau marqueur prédictif du processus neurodégénératif.

**Mots clés :** mémoire prospective, trouble cognitif léger, maladie d'Alzheimer, trouble comportemental en sommeil paradoxal, fonctions exécutives

## PROSPECTIVE MEMORY IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT WITH OR WITHOUT RAPID EYE MOVEMENT SLEEP BEHAVIOR DISORDER

Remembering to perform a goal-oriented delayed intention, known as prospective memory (PM), is a cognitive function solicited on a regular basis. In clinical settings, PM failures are commonly reported by the elderly and their caregivers in concern of the possible deleterious effects these may have on their functional autonomy and quality of life. Indeed, the majority of previous studies provide strong evidence of an objective early PM impairment in healthy older adults and may be amplified by pathological aging processes, as seen in individuals diagnosed with a preclinical or clinical phase of dementia, such as amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and Alzheimer's disease (AD), respectively. However, there is limited evidence regarding PM impairment in other clinical populations at risk of developing a neurodegenerative disease, notably in non-amnesic mild cognitive impairment (naMCI) and in idiopathic rapid-eye movement sleep behavior disorder (iRBD). This dissertation therefore aims to characterize PM functioning in patients presenting different MCI subtypes, while focusing specifically on cases with iRBD.

The first study has two main purposes : (1) to compare the performance between distinct cognitive profiles linked to healthy and pathological aging on the envelope task as well as (2) to investigate the task's clinical utility in detecting PM impairment. The sample included 49 healthy older adults (OA), 41 patients with AD and 64 individuals with amnesic or non-amnesic MCI of mixed etiology (idiopathic, n = 17; iRBD, n = 20; Parkinson's disease, n = 27). There was evidence of a PM impairment gradient among clinical groups, with AD patients demonstrating the most significant deficits on the prospective and retrospective components of the task, followed by a similar but less severe impairment seen in aMCI individuals and finally an isolated difficulty on the retrospective component of the task observed in naMCI individuals. A strong correlation between performances on the envelope task and in episodic memory functioning suggests that individuals with limited memory abilities were more vulnerable to failure. Moreover, the envelope task proved to be highly sensitive and specific in discriminating AD patients from OA, but rather insensitive (although highly specific) among MCI individuals. The sum of our results suggests the existence of different patterns of PM impairment in MCI and provides strong evidence to promote the use of the envelope task to clinicians seeking to rapidly assess PM in their routine practice.

Recent interest has focused on identifying predictive markers of neurodegeneration, specifically in regard to synucleinopathies, like Parkinson's disease (PD) and Lewy body dementia (LBD). Cognitive decline associated to MCI and iRBD are among the

most important risk factors for the development of these diseases. To our knowledge, studies on PM impairment in synucleinopathies have focused solely on non-demented patients with PD (with or without MCI). A clear lack in the literature lead to the second study whose main aim is to evaluate PM functioning in iRBD. Thirty-eight iRBD individuals, including 25 without MCI (iRBD-nMCI) and 13 with MCI (iRBD-MCI), are compared to 20 healthy older adults (OA) based on the performance on three PM tasks : a self-administered questionnaire, the envelope task and a laboratory cue saliency task. Results did not yield any significant differences between groups on the questionnaire and the envelope task. The cue saliency task did however reveal a significant PM impairment in iRBD characterized by difficulties detecting high and low salient cues compared to OA. Moreover, while both iRBD groups performed comparably on the high salient condition, only the iRBD-MCI individuals manifested additional difficulty on the low salient condition of the task. Frontal functioning was the only factor that could predict the performance on the low condition of the task, which gives reason to the added impairment seen in iRBD-MCI individuals.

Despite its limits, this dissertation enlightens our understanding on certain research topics that have been ignored by the scientific community. The first study provides strong evidence concerning the clinical effectiveness of the envelope task in AD while proposes it to be at least accompagnied by other clinical measures when evaluating MCI. The second study sparks interest to further explore the nature of PM impairment in iRBD and to gather additionnal evidence supporting its role as a new predictor for neurodegenerative disease.

Keywords : prospective memory, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, REM sleep behavior disorder, executive functions

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Selon les prédictions démographiques actuelles, un accroissement significatif de la proportion de personnes âgées est anticipé au cours des prochaines années. Les préoccupations relatives au vieillissement surgissent de plus en plus en raison des conséquences potentielles que ce phénomène engendrera pour la société tant sur le plan économique et politique que social. En santé publique, les maladies d'Alzheimer (MA) et de Parkinson (PD) sont actuellement les principales affections du système nerveux qui représentent un coût social très lourd, notamment en ce qui a trait à leur prise en charge. La recherche portant sur le vieillissement normal et pathologique est donc primordiale afin d'identifier des marqueurs de risque associés aux maladies neurodégénératives en vue d'élaborer des interventions thérapeutiques et préventives visant à réduire l'impact financier sur la société et ultimement, à améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Les troubles cognitifs font l'objet de nombreuses études en neuropsychologie du vieillissement. Les travaux antérieurs se sont surtout intéressés à la détection précoce des troubles de la mémoire épisodique rétrospective ainsi qu'à l'association entre le trouble cognitif léger amnésique (TCLa) et la démence (surtout de type Alzheimer). Les difficultés de la mémoire prospective (MP) sont tout aussi fréquentes chez les personnes âgées, voire même plus frustrantes pour l'entourage comparativement aux troubles de la mémoire épisodique rétrospective, mais peu d'études ont cherché à en décrire et à en investiguer la valeur pronostique (Harris et Wilkins, 1982; Harris, 1984; Kvavilashvili et Ellis, 1996). Le dépistage précoce des troubles de la MP est donc un champ d'intérêt digne d'être exploré davantage. En effet, il serait particulièrement utile de déterminer si ces troubles peuvent être utilisés en clinique et s'ajouter à l'ensemble des marqueurs prédictifs de maladies neurodégénératives.

Des études récentes rapportent la présence prédominante d'un TCL non amnésique (TCLna) chez les personnes atteintes d'une PD ainsi que chez les individus avec un trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (TCSPi), une parasomnie qui constitue un facteur de risque majeur de la PD et de la démence à corps de Lewy (DCL). Bien que le profil neuropsychologique soit bien documenté parmi ces populations cliniques, peu d'études se sont penchées sur la détection précoce des troubles de la MP dans la PD alors qu'aucune ne s'y est intéressée dans le TCSPi.

Le premier objectif de cette thèse était de comparer la performance à la tâche de l'enveloppe, une tâche de MP simple à administrer en clinique, entre des patients présentant différents sous-types de TCL. Leurs performances ont été comparées à des patients atteints de la MA afin d'étudier la valeur discriminante de ce test. Le second objectif était de documenter les difficultés de MP chez des individus atteints d'un TCSPi avec et sans TCL concomitant en utilisant diverses épreuves de MP, dont un questionnaire d'autoévaluation, la tâche de l'enveloppe et une épreuve expérimentale informatisée. Les performances observées ont également été mises en relation avec le profil neuropsychologique afin de déterminer si des déficits cognitifs sous-jacents peuvent contribuer à l'atteinte de la MP dans cette population. Ceci constitue une première tentative empirique pour déterminer si les troubles de la MP sont sensibles à la détérioration cognitive dans le TCSPi.

CHAPITRE I  
CONTEXTE THÉORIQUE

## 1.1 La mémoire prospective

La MP renvoie à la capacité de se souvenir d'effectuer une action dans le futur. Celle-ci comprend deux composantes distinctes, soit (1) le rappel qu'une intention doit être accomplie et l'identification du moment approprié pour l'exécuter, appelée la composante prospective (CP), et (2) la récupération de son contenu, appelée la composante rétrospective (CR) (Einstein et McDaniel, 1996a; Ellis, 1996; Graf et Uttl, 2001). La vie quotidienne est remplie d'exemples de situations où la MP entre en jeu, certaines banales (p.ex., acheter du lait en revenant du travail) alors que d'autres sont plus critiques à la survie (p.ex., prendre un médicament lors du souper). Indépendamment du degré d'importance associé aux intentions, la MP exerce un rôle crucial dans le maintien de la qualité de vie ainsi que la préservation de l'autonomie fonctionnelle (Cockburn et Smith, 1988; Harris et Wilkins, 1982; Sinnott, 1989).

Jusqu'à présent, la MP a fait l'objet de nombreuses études effectuées en milieu naturel et en laboratoire. Afin de reproduire un contexte qui s'apparente à celui vécu dans la vie quotidienne, la MP est typiquement évaluée par l'entremise d'une double tâche (Einstein et McDaniel, 1990a) : alors que les participants doivent s'investir dans une activité concurrente, on leur demande de réaliser spontanément une tâche dès la détection d'un moment prédéfini, c'est-à-dire lors de la rencontre d'un indice ou d'une cible contextuelle dans l'environnement (*event-based task* ou tâche de MP contextuelle), ou à une heure précise ou après un temps écoulé (*time-based task* ou tâche de MP temporelle) ou enfin dès qu'une activité est complétée (*activity-based task*) (McDaniel et Einstein, 2007). En reprenant les exemples mentionnés plus haut, le souvenir d'acheter du lait à l'épicerie (intention) sera facilité par la détection de l'enseigne de celle-ci rencontrée plus tard dans la journée (indice prospectif contextuel). De la même façon, le souvenir de prendre un médicament lors du souper (intention) sera favorisé si l'on surveille l'heure à quelques reprises (indice prospectif

temporel). Ainsi, toute tâche de MP nécessite que l'intention soit intégrée dans une activité concurrente et qu'elle soit exécutée à un moment précis et ultérieur, signalé par un indice contextuel ou temporel. Par ailleurs, la MP peut être également évaluée par des mesures subjectives, et ce tant en milieu clinique qu'en recherche. Ainsi, différents questionnaires ont été développés, comme le *Prospective Memory Questionnaire* (Hannon, Adams, Harrington, Fries-Dias et Gipson, 1995), le *Time Cued Prospective Memory Questionnaire* (Cutler et Graf, 2009), le *Memory Questionnaire* (Uttl, 2002), le *Everyday Memory Questionnaire-Revised* (Royle et Lincoln, 2008), le *Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* (Smith, Della Sala et Logie, 2000), et le *Comprehensive Assessment of Prospective Memory* (Roche, Moody, Szabo, Fleming et Shum, 2007). Ces deux derniers offrent également une version à remplir par un proche.

### 1.1.1 Architecture cognitive

Dans le cadre théorique de la mémoire déclarative, la MP se distingue de la mémoire épisodique rétrospective, soit le rappel d'une information ou d'un événement du passé sur demande (Tulving, 1983), par le fait que la récupération de l'intention se fait de manière autogénérée et spontanée, par le biais d'indices contextuels ou temporels associés (Brandimonte, Ferrante, Feresin et Delbello, 2001; Einstein et McDaniel, 1996b; Einstein, McDaniel, Richardson, Guynn et Cunfer, 1995). Une intention bien exécutée dépend de l'implication combinée de processus mnésiques et exécutifs (Ellis, 1996; Kliegel, Martin, McDaniel et Einstein, 2002). En fait, un rôle particulièrement important est attribué au contrôle exécutif qui inclut les capacités de mémoire de travail, de planification, d'inhibition (ou le contrôle de l'interférence), de flexibilité et de surveillance (*monitoring*) (Mahy, Moses et Kliegel, 2014; Marsh et Hicks, 1998; Miyake et al., 2000).

Selon la conception théorique avancée par les pionniers dans le domaine, il est proposé qu'une tâche de MP se compose de plusieurs phases distinctes, chacune associée à des fonctions cognitives spécifiques (Kliegel, Martin, McDaniel et Einstein, 2002). Tout d'abord, une intention se forme (*Intention Formation Phase*) en planifiant consciemment son contenu (p.ex., l'action à effectuer), le contexte de son exécution (p.ex., occasion précise) et les stratégies qui favoriseront le rappel spontané (p.ex., attribution d'un indice prospectif contextuel ou temporel, prise de notes, etc.). L'intention encodée est par la suite conservée en mémoire à long terme pendant un certain délai (*Intention Retention Phase*). Variable d'une tâche à l'autre, ce dernier est nécessairement comblé par une activité concurrente afin d'éviter que la trace mnésique associée à l'intention demeure active en mémoire de travail (p.ex., boucle de répétition). Les mécanismes de surveillance intrinsèques et extrinsèques s'activent également en parallèle afin de se rappeler de l'intention et de détecter l'indice prospectif dans l'environnement, respectivement. Lors de la détection de ce dernier, l'intention est initiée (*Intention Initiation Phase*), moment auquel l'inhibition et la flexibilité sont sollicitées pour volontairement interrompre l'activité concurrente afin d'exécuter l'intention (*Intention Execution Phase*). Suite à une vérification (Ellis, 1996), il est impératif de se souvenir de reprendre l'activité concurrente temporairement suspendue.

Plusieurs chercheurs ont souhaité déterminer les mécanismes cognitifs impliqués dans la MP. Dans le but d'intégrer les différentes hypothèses, McDaniel et Einstein (2000) suggèrent que le rappel spontané d'une intention serait soutenu par plusieurs types de processus (*The Multiprocess Framework*). Parfois, celui-ci s'effectuerait de manière stratégique et volontaire par l'entremise de processus cognitifs descendants (*top-down*). Ainsi, certaines ressources attentionnelles et exécutives seraient conjointement sollicitées pour maintenir l'intention active en mémoire et pour surveiller l'environnement de manière stratégique dans le but de détecter l'indice

prospectif (Burgess et Shallice, 1997; Gynn, McDaniel et Einstein, 2001). Plus précisément, le système préfrontal s'engagerait dans la formation de l'association entre l'intention et l'indice prospectif (*Formation Intention Phase*), dans l'anticipation de rencontrer ce dernier dans l'environnement (*Intention Retention Phase*) et dans la coordination de l'exécution de l'intention (*Intention Execution Phase*). Certains accordent aussi une importance à la mémoire de travail sur la performance aux tâches de MP, soit une capacité associée au fonctionnement préfrontal exécutif (Cherry et LeCompte, 1999; Reese et Cherry, 2002).

À d'autres moments, le rappel de l'intention serait plutôt automatique et involontaire impliquant un processus ascendant (*bottom-up*) semblable à un effet *pop-out*, en ce sens que la détection de l'indice prospectif dans l'environnement déclencherait spontanément la récupération de l'intention, et ce sans l'implication de ressources exécutives (Einstein et McDaniel, 1990a; Einstein et al., 2005). Ce processus serait modulé par les systèmes cognitifs associés aux structures temporales médianes (p.ex., hippocampes) (West, 2005). Ainsi, il est suggéré que l'intention atteindrait automatiquement la conscience par le biais d'un système mnésique réflexif et associatif (Einstein et McDaniel, 1996b; Gynn et al., 2001; Konkel et Cohen, 2009; Moscovitch, 1994) ou que l'indice prospectif serait spontanément perçu et interprété par le biais d'un mécanisme semblable à la reconnaissance sans contexte (Einstein et McDaniel, 1996a; McDaniel, 1995) basée sur un sentiment de familiarité (Mandler, 1980) ou de divergence (*Discrepancy Plus Attribution*) (Whittlesea et Williams, 2001; Whittlesea et Williams, 2001). Dans d'autres circonstances, les processus stratégique et automatique pourraient être recrutés de manière simultanée dans une même tâche prospective (Scullin, McDaniel et Shelton, 2013).

### 1.1.2 Paramètres des tâches prospectives

Selon la théorie des processus multiples mentionnée plus haut (McDaniel et Einstein, 2000), la nature de l'activité concurrente et les caractéristiques de l'indice prospectif déterminent lequel des processus (stratégique ou automatique) sera sollicité pour réaliser une intention ainsi que le degré d'implication des mécanismes exécutifs et mnésiques.

D'abord, la nature de l'activité concurrente peut influencer la performance de la MP, notamment son degré de complexité (p.ex., activité facile vs exigeante) et l'intérêt que cette dernière suscite auprès de l'individu. En effet, il est démontré que plus les sujets sont investis dans une activité concurrente, moins ils sont portés à penser à l'intention qui leur est imposée (Kvavilashvili, 1987). McDaniel et Einstein (2007) proposent aussi qu'une activité concurrente de degré d'absorption élevé induit une charge exécutive supplémentaire, limitant par conséquent la disponibilité des ressources cognitives, comme l'inhibition et la flexibilité, nécessaires pour l'interrompre afin d'effectuer la tâche prospective (Einstein, Smith, McDaniel et Shaw, 1997; Marsh, Hancock et Hicks, 2002; McDaniel, Robinson-Riegler et Einstein, 1998). D'après une étude, cette hypothèse semble plus plausible dans le contexte où l'activité concurrente et la tâche prospective sollicitent les mêmes ressources cognitives, par exemple les fonctions attentionnelles ou exécutives (Marsh et Hicks, 1998). Intuitivement, ce paramètre semble être une des causes principales des oublis prospectifs fréquemment observés dans la vie quotidienne.

Concernant les indices prospectifs, il est connu que les tâches de MP contextuelles sont plus faciles à exécuter que celles qui sont temporelles. Cela est dû au fait que des ressources attentionnelles supplémentaires sont requises pour volontairement surveiller l'heure alors que l'apparition d'un événement dans l'environnement a plus

tendance à capter l'attention de façon automatique (McDaniel et Einstein, 2007). Dans les tâches de MP contextuelles, l'indice prospectif peut être focal ou non focal selon que l'activité concurrente encourage simultanément ou non le recrutement des mêmes mécanismes qui sont requis pour détecter l'indice. Par exemple, identifier un mot cible lors d'une tâche de décision lexicale est considéré comme une tâche focale alors qu'identifier la couleur du fond de l'écran lors d'une tâche de saillance des visages en est une non focale. Puisqu'il est plus simple à repérer dû au processus automatique sollicité, un indice prospectif contextuel focal favorise le rappel de l'intention. En revanche, un indice prospectif non focal requiert plus de ressources cognitives nécessitant donc un processus stratégique. Une autre caractéristique à considérer dans les tâches de MP contextuelles concerne la force du lien entre l'indice prospectif et l'intention. Plusieurs auteurs ont noté que la récupération de l'intention en mémoire est facilitée (par une association automatique) lorsque l'indice est fortement lié à l'intention comparativement à lorsque ce lien est plus faible (Dagenais et al., 2016a; Drolet, 2015; Kardiasmenos, Clawson, Wilken et Wallin, 2008; Maylor, Smith, Della Sala et Logie, 2002; McDaniel et Einstein, 2007; McDaniel, Guynn, Einstein et Breneiser, 2004). À titre d'exemple, une épicerie (indice contextuel) est plus associée à l'intention d'acheter du lait comparativement à celle d'acheter du dentifrice. Par ailleurs, certains ont investigué l'effet de la saillance de l'indice prospectif sur la performance globale à une tâche de MP (Barban, Carlesimo, Macaluso, Caltagirone et Costa, 2014; Brandimonte et Passolunghi, 1994; Cohen, Dixon, Lindsay et Masson, 2003; Dagenais et al., 2016b; Drolet, 2015; Einstein et McDaniel, 1990; Lecomte, Rouleau et Simard, 2010; Mahy et al., 2014; McDaniel, Guynn, Glitsky, Rubin et Routhieaux, 1999; West, Herndon et Crewdson, 2001). Les résultats de ces études montrent qu'un indice prospectif unique et saillant sur le plan perceptuel mène à de meilleures performances en MP comparativement à ceux qui le sont moins. Par des mécanismes attentionnels exogènes, un indice saillant favoriserait l'utilisation d'un processus automatique alors qu'un indice non saillant nécessiterait

la mise en place de stratégies auto-initiées pour détecter le moment opportun pour réaliser l'intention.

### 1.1.3 Corrélats neuroanatomiques

Malgré les résultats discordants provenant des études en neuroimagerie, plusieurs systèmes cérébraux ont été identifiés comme étant impliqués de manière prépondérante lors de la réalisation des tâches de MP, notamment les réseaux temporomédians ou hippocampiques (Cohen et O'Reilly, 1996; McDaniel et Einstein, 2007) et les réseaux préfrontaux (Bisiacchi, 1996; Burgess et Shallice, 1997; Glisky, 1996; West, 1996). Des régions cérébrales sous-jacentes semblent être sollicitées de manière distincte pour chacune des composantes et des phases de la MP. Ainsi, le système correspondant à la mémoire épisodique rétrospective (Eichenbaum, 2006) semble contribuer au fonctionnement de la CR (Poppenk, Moscovitch, McIntosh, Ozcelik et Craik, 2010), tel que montré par une activation du lobe temporal médian pendant l'exécution des tâches de MP (Einstein et McDaniel, 1996b; Okuda et al., 1998; West et Krompinger, 2005). L'implication de ce système est également appuyée par les déficits aux tâches de MP et de mémoire épisodique rétrospective observés chez des patients ayant une lésion du lobe temporal médian (Palmer et McDonald, 2000). Le cortex préfrontal antérieur (aire 10 de Brodmann) latéral et médian pourrait également avoir un rôle crucial dans les phases d'encodage, de rétention et de récupération de l'intention (Burgess, Gonen-Yaacovi et Volle, 2011; Gilbert, 2011; Momennejad et Haynes, 2013). De nouveau, les études réalisées chez des patients cérébrolésés (lésions préfrontales) appuient l'implication de ces régions dans la MP (Burgess, Veitch, De Lacy Costello et Shallice, 2000; Carlesimo, Di Paola, Fadda, Caltagirone et Costa, 2014; Goldstein, Bernard, Fenwick, Burgess et McNeil, 1993; Shallice et Burgess, 1991; Volle, Gonen-Yaacovi, Costello Ade, Gilbert et Burgess, 2011).

Par ailleurs, les circuits frontopariétaux seraient également impliqués dans la MP (Bisiacchi, Cona, Schiff et Basso, 2011; Cona, Scarpazza, Sartori, Moscovitch et Bisiacchi, 2015; Kalpouzos, Eriksson, Sjolie, Molin et Nyberg, 2010; McDaniel, LaMontagne, Beck, Scullin et Braver, 2013), particulièrement les régions dorsales (préfrontale dorsolatérale et précuneus) pour la surveillance stratégique de l'environnement ainsi que les régions ventrales des lobes frontal et temporo-pariétal pour l'allocation des ressources attentionnelles requises pour cibler l'indice prospectif et pour récupérer l'intention (Beck, Ruge, Walser et Goschke, 2014; Kalpouzos et al, 2010; McDaniel et al., 2013). D'autres régions couplées aux circuits neuronaux mentionnés semblent également associées à l'encodage de l'intention, à la détection de l'indice et à la récupération de l'intention, notamment le cortex cingulaire antérieur et postérieur, le cortex temporal et l'insula (Beck, Ruge, Walser et Goschke, 2014; Cona et al., 2015; Gilbert, Armbruster et Panagiotidi, 2012; Gonneaud et al., 2014; Hashimoto, Umeda et Kojima, 2011; Oksanen, Waldum, McDaniel et Braver, 2014; Poppenk, Moscovitch, McIntosh, Ozcelik et Craik, 2010; Rusted, Ruest et Gray, 2011; Simons, Scholvinck, Gilbert, Frith et Burgess, 2006).

#### 1.1.4 Mémoire prospective dans le vieillissement normal

Le vieillissement cérébral se traduit par un déclin normal de plusieurs fonctions cognitives, incluant une diminution des capacités mnésiques, attentionnelles et de mémoire de travail, une réduction de la vitesse de traitement de l'information ainsi qu'une difficulté dans la résolution de problèmes (Lemaire et Bherer, 2005). La MP pourrait également être sensible au déclin cognitif subtil en raison de sa complexité (Chi et al., 2014). En effet, puisque certaines ressources cognitives, comme celles étant nécessaires pour la récupération spontanée de l'information, deviennent graduellement plus limitées avec l'âge, un déclin des capacités de la MP est donc attendu (Craik et McDowd, 1987; Craik, 1986). En effet, 50 à 80 % des perturbations

mnésiques manifestées dans la vie quotidienne seraient associées à des difficultés de MP (Crovitz et Daniel, 1984; Kliegel et Martin, 2003; Terry, 1988). En clinique, les personnes âgées s'en plaignent fréquemment, voire même plus que les difficultés propres à la mémoire épisodique rétrospective (Smith, Della Sala et Logie, 2000). Les plaintes de MP sont aussi souvent la raison initiale de leur consultation (Camp, Foss, Stevens et O'Hanlon, 1996). Ceci n'est pas étonnant considérant les effets délétères que ces difficultés peuvent avoir sur l'autonomie fonctionnelle (p.ex., non-adhérence à la médication, oublis de visites médicales) (Crovitz et Daniel, 1984; Fish, Wilson et Manly, 2010).

L'effet de l'âge sur la MP a fait l'objet de plusieurs études. Les résultats semblent toutefois discordants dépendamment des conditions expérimentales examinées (Rendell et Craik, 2000). Dans les situations écologiques, les personnes âgées performant souvent mieux que les jeunes (*Age PM Paradox*) puisqu'elles utilisent spontanément davantage d'aides externes (p.ex., calendrier), ne faisant pas confiance à leur mémoire pour retenir ce qu'elles ont à faire (Maylor, 1996; Moscovitch, 1982; Patton et Meit, 1993; Rendell et Thompson, 1999). Un patron inverse est observé en contexte de laboratoire où la mise en place de stratégies externes est interdite (Bailey, Henry, Rendell, Phillips et Kliegel, 2010; Henry, MacLeod, Phillips et Crawford, 2004; Rendell et Craik, 2000). Dans cette condition, les jeunes se montrent plus avantagés que les personnes âgées et ce, surtout lors d'une réalisation d'épreuves MP temporelles. Certains attribuent les difficultés observées chez les personnes âgées au fait qu'elles estiment et surveillent le passage du temps de manière inefficace (Henry et al., 2004; Mäntylä et Carelli, 2005). Soulignons que la différence liée à l'âge sur la performance aux tâches MP contextuelles est moins claire. Les difficultés documentées à ce niveau sont particulièrement mises en évidence lorsque la charge exécutive est plus élevée nécessitant alors le recrutement d'un processus davantage stratégique qu'automatique. Ceci concerne donc les tâches dans lesquelles l'indice

prospectif est non focal et moins saillant et au cours desquelles l'activité concurrente est exigeante sur le plan cognitif (McDaniel et Einstein, 2011). D'autres facteurs favorisent la réussite aux tâches MP contextuelles chez les jeunes, dont la facilité et l'importance de la tâche ainsi que certaines caractéristiques individuelles, comme la motivation, la métacognition et une meilleure capacité de la mémoire de travail (Andrzejewski, Moore, Corvette et Herrmann, 2001; Cherry et LeCompte, 1999; Kliegel, McDaniel et Einstein, 2001; Kvavilashvili, 1987; McDaniel et Einstein, 2000; Phillips, Henry et Martin, 2008; Schnitzspahn, Ihle, Henry, Rendell et Kliegel, 2011; Uttl, 2005).

## 1.2 Le trouble cognitif léger

### 1.2.1 Description clinique

Entre 5 à 20 % des personnes âgées de 60 ans et plus (Roberts et Knopman, 2013) présentent des altérations cognitives qui se situent entre les limites du vieillissement normal et de la démence, une prévalence qui semble augmenter avec l'avancement en âge. Le TCL se définit par les critères suivants : (1) la présence de plaintes cognitives corroborées par l'entourage, si possible; (2) la mise en évidence d'un déclin cognitif documenté par une évaluation objective (performances neuropsychologiques comparées aux normes démographiques); (3) la préservation relative du fonctionnement dans la vie quotidienne et (4) l'absence de démence (Petersen, 2004; Petersen et al., 2009; Winbald et al., 2004). Le TCL est un syndrome qui inclut une variété de désordres se distinguant par leurs caractéristiques étiologiques et cliniques. Ainsi, le profil neuropsychologique peut être très hétérogène, selon que l'atteinte prédominante concerne la mémoire épisodique rétrospective (TCL sous-type amnésique; TCLa) (Petersen, 2004; Petersen, 2009; Winbald et al., 2004) ou un autre domaine cognitif, comme l'attention, les fonctions exécutives, les capacités visuospatiales ou le langage (TCL sous-type non amnésique; TCLna) (Ferman et al.,

2013; Gorelick et al., 2011; Perri, Carlesimo, Serra, Caltagirone et Early Diagnosis Group, 2007; Perri, Carlesimo, Serra, Caltagirone et Early Diagnosis Group, 2009; Perri, Serra, Carlesimo et Caltagirone, 2007; Tröster, 2011). Quelle que soit la nature de l'atteinte (TCLa ou TCLna), celle-ci peut se présenter de façon isolée (domaine simple) ou être associée à d'autres difficultés cognitives qui se manifestent en parallèle (domaines multiples). Cette classification permet d'avancer des hypothèses concernant la pathologie sous-jacente et la progression du tableau clinique observé (Tschanz et al., 2006). L'étiologie causant la détérioration du fonctionnement cognitif peut être de nature vasculaire, métabolique, psychiatrique ou dégénérative. En effet, dans ce dernier cas, le TCL représente un facteur de risque important de la démence et il est donc souvent considéré comme une phase prodromale de celle-ci. Dans la population générale, la forme amnésique est la plus prévalente des sous-types de TCL et celle qui est la plus fréquemment associée à la MA (Petersen et al., 2010). En effet, des études montrent que le taux de conversion vers une démence est de 25 % pour les TCLa à domaine simple et augmente jusqu'entre 54 et 77 % pour les TCLa à domaines multiples sur une période d'environ 4 ans (Alexopoulos, Grimmer, Perneczky, Domes et Kurz, 2006; Bozoki, Giordani, Heidebrink, Berent et Foster, 2001). En revanche, la forme non amnésique est moins commune auprès des aînés, représentant entre 17 à 38 % des TCL, et semble plus associée au risque de développer d'autres types de maladies neurodégénératives, comme la démence frontotemporale, la démence vasculaire ou la DCL (Johnson et al., 2010). Comparativement au TCLna, la majorité des études se sont intéressées au pronostic clinique du TCLa et à sa progression vers la MA (Petersen et al., 1999).

Récemment, certaines études ont identifié des patrons d'altérations structurelles propres à chacun des sous-types de TCL qui permettaient de mieux expliquer leurs profils neuropsychologiques distincts. Selon Serra et al. (2013), les individus avec un TCLa montraient une réduction volumétrique prédominante de la matière grise dans

les lobes temporo-médians, ce qui était significativement associé à une performance plus faible aux épreuves de mémoire épisodique verbale. En revanche, la réduction volumétrique chez les individus avec un TCLna était plus concentrée dans les noyaux gris centraux et le cortex orbitofrontal, ce qui semblait affecter leur rendement aux épreuves exécutives. De plus, ces patrons distincts permettaient de prédire l'évolution clinique des patients. Après un an, ceux qui ont converti vers une MA provenaient du groupe TCLa, alors que ceux ayant converti vers un autre type de démence provenaient du groupe TCLna. Csukly et al. (2016) ont rapporté des observations semblables dans leur échantillon de TCLa et ont conclu que leur patron d'anomalies structurelles avait un début similaire que celui connu dans la MA. Comparativement aux contrôles, les individus avec un TCLna montraient un amincissement cortical au niveau du précunéus, une région importante pour le transfert d'informations entre les régions parahippocampiques et les régions préfrontales.

De façon générale, l'évolution clinique du TCL est difficile à prédire. Certains individus progressent effectivement vers une démence alors que d'autres montrent une stabilité ou même une normalisation de leur fonctionnement cognitif avec le passage du temps (Manly et al., 2008; Matthews et al., 2008; Nordlund et al., 2010; Perri, Carlesimo, Serra, Caltagirone et Early Diagnosis Group, 2009).

### 1.2.2 Mémoire prospective dans le trouble cognitif léger

Les troubles de MP peuvent s'ajouter au patron de déficits neuropsychologiques typiquement observés dans le TCL étant donné que la MP requiert la contribution des fonctions attentionnelles, exécutives et mnésiques qui peuvent être perturbées dans les stades précliniques de la démence. Comparativement aux témoins, des performances significativement plus faibles sont documentées en MP tant chez des individus avec un TCLa (Blanco-Campal, Coen, Lawlor, Walsh et Burke, 2009;

Cardenache, Burguera, Acevedo, Curiel et Loewenstein, 2014; Costa, Perri, Serra et al., 2010; Costa et al., 2010; Delprado, Kinsella, Ong et Pike, 2013; Delprado et al., 2012; Karantzoulis, Troyer et Rich, 2009; Kazui et al., 2005; Lee et al., 2016; Niedzwienska, Kvavilashvili, Ashaye et Neckar, 2017; Schmitter-Edgecombe, Woo et Greenly, 2009; Tam et Schmitter-Edgecombe, 2013; Thompson, Henry, Rendell, Withall et Brodaty, 2010; Troyer et Murphy, 2007; Zhou et al., 2012) qu'avec un TCLna (Cardenache et al., 2014; Costa, Perri, Serra et al., 2010; Schmitter-Edgecombe et al., 2009; Thompson et al., 2010; Wang, Guo, Zhao et Hong, 2012). Les difficultés sont documentées dans l'ensemble des tâches de MP (p.ex., tâches contextuelles ou temporelles, expérimentales ou écologiques, de court ou de long délais entre le moment de l'encodage de l'intention et son exécution) avec une taille d'effet moyenne ( $d > 0,50$ ) parmi plusieurs de ces études (Costa, Caltagirone et al., 2011; van den Berg, Kant et Postma, 2012). Dans l'ensemble, il est suggéré que le MCI perturbe le fonctionnement des processus stratégique et automatique de la MP (Niedzwienska et al., 2017).

La plupart des études ont porté sur les individus atteints d'un TCLa. D'un côté, certains chercheurs ont proposé que les difficultés de la MP étaient attribuables à une atteinte de la mémoire épisodique rétrospective en raison des observations suivantes : (1) la commission d'un plus grand nombre d'erreurs de type rétrospective que d'erreurs de type prospective (p.ex., incapacité à se rappeler des instructions de la tâche en différé ou à récupérer spontanément le contenu de l'intention alors que le participant savait qu'il avait quelque chose à faire) (Costa et al., 2010; Karantzoulis et al., 2009; Schmitter-Edgecombe et al., 2009; Thompson et al., 2010; Wang, Guo, Zhao et Hong, 2012), (2) les corrélations significatives obtenues entre la performance aux tâches de MP et d'autres épreuves mnésiques de type rétrospectif (Costa et al., 2010; Delprado et al., 2012; Karantzoulis et al., 2009; Tam et Schmitter-Edgecombe, 2013), et (3) l'importance de la valeur prédictive des mesures mnésiques

rétrospectives sur la performance en MP (Delprado et al., 2012; Tam et Schmitter-Edgecombe, 2013). D'un autre côté, ces mêmes chercheurs ont considéré d'autres hypothèses pour expliquer les difficultés observées (c'est-à-dire qu'elles ne semblent pas uniquement explicables par un déficit isolé de la CR). Ainsi, certains indices appuient l'existence d'un trouble de la CP soit par : (1) la présence de difficultés disproportionnées affectant davantage les épreuves de MP que celles évaluant la mémoire déclarative (Blanco-Campal et al., 2009; Costa et al., 2010; Delprado et al., 2012), (2) la faible capacité à activer l'intention (identifier le moment opportun pour l'effectuer) malgré une préservation de la mémoire déclarative (Costa, Perri et al., 2011; Schmitter-Edgecombe et al., 2009; Thompson et al., 2010), et (3) l'influence de la charge attentionnelle et exécutive sur la performance aux tâches de MP (Blanco-Campal et al., 2009; Costa et al., 2010; Thompson et al., 2010; Troyer et Murphy, 2007).

Jusqu'à présent, seulement quatre études ont comparé la performance aux tâches de MP entre les différents sous-types de TCL. Dans la première, Thompson et al. (2010) n'ont mis en évidence aucune différence significative entre les performances des sujets avec un TCLa et ceux avec un TCLna lors de la réalisation d'une tâche de MP écologique. Par contre, en laboratoire, les résultats sont plutôt mixtes. Costa et al. (2010) rapportent qu'alors que des performances similaires sont observées entre des sujets avec un TCLa et ceux avec un TCLna dans les tâches de MP contextuelles, seuls les individus avec un TCLna présentent des difficultés isolées de la CP pour les tâches temporelles. Une autre équipe de chercheurs a toutefois observé un patron inverse : les individus avec un TCLna avaient davantage de difficultés aux tâches contextuelles que temporelles (vs sujets sains) attribuables à une dysfonction exécutive (Wang et al., 2012). D'autres auteurs ont rapporté des difficultés significatives pour les sujets avec un TCLa (49 %,  $n = 71$ ) sur le *Miami Prospective Memory Test* alors que les performances sur l'ensemble des mesures de cette épreuve

étaient similaires entre les sujets avec un TCLna (29 %,  $n = 17$ ) et les témoins (10 %,  $n = 132$ ) (Cardenache et al., 2014).

L'hétérogénéité des protocoles de recherche (p.ex., critères d'inclusion, taille d'échantillon, type de tâches de MP administrées) entre les diverses études représente une limite méthodologique importante. Les résultats mixtes documentés empêchent présentement d'établir un consensus sur la nature des perturbations de la MP et les mécanismes sous-jacents responsables de celles-ci dans le TCL. Il demeure donc difficile de déterminer si les déficits de la MP dans le TCL sont associés à des troubles isolés de la mémoire épisodique rétrospective, à une perturbation des fonctions exécutives/attentionnelles ou à une combinaison de ceux-ci. Selon les données empiriques disponibles, les déficits de la MP pourraient varier selon les différents sous-types de TCL (Wang et al., 2012). Soulignons toutefois qu'il existe un nombre disproportionné d'études qui ont évalué la MP dans le TCLa comparativement à celles qui l'ont fait dans le TCLna. Aussi, les études comparant les performances de la MP selon ces différents sous-types de TCL sont d'autant plus limitées. Pour l'instant, il peut être postulé que dans le TCLa, la contribution des troubles de la mémoire épisodique rétrospective serait plus importante, ce qui pourrait par conséquent affecter le rappel de l'intention alors que les difficultés de détection de l'indice prospectif pourraient prédominer dans le TCLna. Dans tous les cas, l'évaluation systématique de la MP permettrait de prédire leur fonctionnement dans la vie quotidienne (Schmitter-Edgecombe et al., 2009). De plus, plusieurs auteurs avancent que les épreuves de la MP ont une puissance discriminante plus élevée dans la détection du TCL comparativement à d'autres mesures de mémoire épisodique rétrospective (Blanco-Campal et al., 2009; Duchek, Balota et Cortese, 2006; Huppert et Beardsall, 1993; McDaniel, Shelton, Breneiser, Moynan et Balota, 2011), suggérant qu'elle puisse agir comme un marqueur précoce d'un déclin cognitif pathologique (Delprado et al., 2013; Delprado et al., 2012; Lee et al., 2016; McDaniel

et Einstein, 2007; Niedzwienska et al., 2017; Tam & Schmitter-Edgecombe, 2013; Wang et al., 2012; Zhou et al., 2012). À cet effet, peu d'études se sont intéressées sur la valeur clinique prédictive des épreuves de la MP.

Huppert, Johnson et Nickson (2000) ont été les premiers à introduire le test de l'enveloppe, une tâche écologique de MP contextuelle simple et rapide à administrer qui consiste à demander au participant de se rappeler d'effectuer deux actions (ou intentions) spontanément après avoir écrit un nom et une adresse (dictés par l'évaluateur) sur une enveloppe vierge qui sera fournie à un certain moment durant la rencontre. Une fois que le participant assure d'avoir bien compris les consignes, l'évaluation neuropsychologique se poursuit au cours de laquelle ce dernier effectue différentes épreuves cognitives, représentant l'activité concurrente. Suite à un délai d'une dizaine de minutes, l'évaluateur place une enveloppe vierge devant le participant et lui dicte un nom et une adresse. Une fois écrit, il observe si le participant effectue spontanément les deux actions, soit de (1) cacheter l'enveloppe et de (2) inscrire ses initiales au rabat de l'enveloppe. Des indices sont fournis dans la mesure où les intentions sont exécutées partiellement ou en absence de réponse. Cette épreuve permet d'évaluer les deux composantes de la MP de manière séparée. Ainsi, l'allocation de points sur la CP se fait selon que le participant réalise spontanément chacune des deux actions (cacheter et initiales = 2 points, cacheter ou initiales = 1 point, aucune réponse = 0 point). L'allocation de points pour le rappel du contenu (CR) de chacune des deux actions est la suivante, que ce dernier ait ou non nécessité un indice : 2 points pour le rappel du contenu des deux actions, 1 point pour le rappel d'une des deux actions et 0 point si aucun rappel des deux actions. Depuis que cette épreuve a été démontrée comme étant sensible aux phases précoces de la démence (Huppert et al., 2000), seulement deux études ont documenté la capacité de cette épreuve à discriminer les individus présentant un TCLa des témoins, leur permettant de suggérer l'utilisation de ce test dans un contexte clinique (Delprado et al., 2012;

Lee et al., 2016). Aucune étude n'a tenté de répliquer ces résultats dans d'autres populations cliniques (p.ex., TCLna, PD, DCL, TCSPi). Actuellement, selon notre expérience clinique, le test de l'enveloppe demeure rarement utilisé par les cliniciens (Rouleau et al., 2016).

### 1.3 La maladie d'Alzheimer

#### 1.3.1 Description clinique

Environ 60 à 80 % des cas de démence sont attribuables à la MA. Actuellement, il est estimé que 33,9 millions d'individus de la population mondiale en sont atteints (Brookmeyer, Johnson, Ziegler-Graham et Arrighi, 2007), dont 500 000 habitants au Canada (Wong, Gilmour et Ramage-Morin, 2016; Fiest et al., 2016), une prévalence qui triplera au cours des quarante prochaines années. La plupart des cas sont de forme sporadique et diagnostiqués après l'âge de 60 ans. Plusieurs facteurs ont été associés au risque de développer une MA, dont des variables sociodémographiques comme l'âge, le sexe (prédisposition pour les femmes) et le faible niveau de scolarité, des prédispositions génétiques comme la présence de l'apolipoprotéine E sur l'allèle 4 (ApoE4) du chromosome 19, ainsi qu'un ensemble de facteurs modifiables, tels que le tabagisme, l'inactivité physique, l'obésité, la dépression, l'hypertension, le diabète et la dénutrition. D'autre part, environ 25 % des cas sont de forme familiale. Jusqu'à présent, trois mutations génétiques y sont associées dont la préséniline-1 sur le chromosome 14, la préséniline-2 sur le chromosome 1 et la protéine amyloïde précurseur sur le chromosome 21 (Barnes et Yaffe, 2011).

La MA est liée à une accumulation anormale de plaques amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires qui résultent en une dégénérescence neuronale graduelle débutant typiquement dans le cortex entorhinal et l'hippocampe. Ces changements neuropathologiques entraînent un déclin insidieux et progressif de la

cognition et de la personnalité. Le diagnostic clinique « possible » ou « probable » repose sur la présence d'une altération des facultés cognitives qui interfère significativement avec le fonctionnement quotidien prémorbide, et ce en absence de toute autre affection médicale ou psychiatrique pouvant mieux expliquer les changements observés (McKhann et al., 2011). Typiquement, la MA débute par l'apparition d'un portrait cognitif amnésique, c'est-à-dire une atteinte précoce de la mémoire déclarative qui inclut les capacités d'apprentissage et de récupération de nouvelles informations ainsi que le souvenir des événements personnellement vécus dans un contexte spatio-temporel précis. Cette amnésie est souvent accompagnée d'une atteinte d'un autre domaine cognitif (p.ex., langage, fonctions visuospatiales, fonctions exécutives).

### 1.3.2 Mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer

Les patients atteints de la MA rapportent fréquemment des oublis de nature prospective dans leur vie quotidienne qui sont également corroborés par leur entourage (Huppert et Beardsall, 1993; Smith et al., 2000). Pourtant, la MP n'a fait l'objet que d'une quantité limitée d'études portant sur cette population clinique. Néanmoins, les résultats montrent de manière consistante que les patients obtiennent des performances inférieures à celles des personnes âgées saines sur un ensemble de tâches de MP (Huppert et Beardsall, 1993; Jones, Livner et Bäckman, 2006; Kazui et al., 2005; Kinsella, Ong, Storey, Wallace et Hester, 2007; Lee, Shelton, Scullin et McDaniel, 2016; Martins & Damasceno, 2008; Maylor, Smith, Della Sala et Logie, 2002; van den Berg et al., 2012), voire même les plus simples (Huppert et al., 2000). Leurs déficits semblent attribuables à une altération des deux composantes de la MP. Ainsi, une atteinte de la composante associée à la mémoire épisodique rétrospective (CR) semble limiter leur capacité de retenir une intention à long terme alors qu'une atteinte de la composante associée aux fonctions exécutives (CP) semble diminuer

leur capacité d'estimation temporelle et de flexibilité cognitive nécessaire pour se désengager de l'activité concurrente (Eusop-Roussel et al., 2008; Jones et al., 2006; Martins & Damasceno, 2008; Maylor et al., 2002; Rueda et Schmitter-Edgecombe, 2009).

Certains auteurs notent que les difficultés de la MP sont comparables, peu importe la sévérité de la maladie (Huppert et Beardsall, 1993). Aux stades précoces de la MA, l'atteinte de la MP semble prédominante, voire même plus importante que celle de la mémoire épisodique rétrospective, ce qui suggère que cette dernière soit très sensible aux effets du vieillissement pathologique (Driscoll, McDaniel et Guynn, 2005; Duchek et al., 2006; Huppert et Beardsall, 1993; Maylor, 1995; McKittrick, Camp et Black, 1992). La MP peut également discriminer significativement les personnes âgées saines des patients avec une MA, ce qui amène plusieurs à la considérer comme un marqueur prédictif précoce prometteuse en milieu clinique (Duchek et al., 2006; Huppert et Beardsall, 1993; Jones et al., 2006). Une interprétation semblable est également avancée en ce qui concerne la valeur discriminante de la MP pour distinguer les individus avec un TCL de ceux avec une MA (Troyer et Murphy, 2007). Il importe toutefois de mentionner que d'autres auteurs ne partagent pas cette opinion et mentionnent que l'atteinte de cette fonction cognitive n'est pas très utile à la détection d'un processus neurodégénératif en début d'installation (Kazui et al., 2005; Martins & Damasceno, 2008; Maylor et al., 2002).

## 1.4 La maladie de Parkinson

### 1.4.1 Description clinique

La PD est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquemment observée dans la population générale (après la MA). Actuellement, environ 100 000 Canadiens en sont atteints, dont le quart se retrouve au Québec (Beaudet et al., 2010). La majorité

des patients présente une forme sporadique de la maladie, habituellement diagnostiquée dans la soixantaine (entre 55 et 65 ans en moyenne). Bien que rare (environ 4 % des cas PD), il existe également une forme juvénile, dont l'apparition des signes moteurs précoces survient avant 50 ans (Alves, Forsaa, Pedersen, Gjerstad et Larsen, 2008; Beaudet et al., 2010; de Lau et Breteler, 2006). Le vieillissement est considéré comme un facteur de risque important de la PD. En effet, il est estimé que 1 à 2 % des personnes âgées de 65 ans et plus en sont atteintes, une prévalence qui s'élève à plus de 3 % chez les personnes âgées de 85 ans et plus (Alves et al., 2008). D'autres facteurs de risque génétiques (p.ex., mutations de plusieurs gènes) et environnementaux (p.ex., exposition aux éléments toxiques comme les pesticides, les herbicides et les métaux lourds [fer, manganèse]) ont également été identifiés (Alves et al., 2008; de Lau et Breteler, 2006). À l'inverse, certains facteurs semblent avoir des effets de protection contre le développement de la PD, notamment le tabac (nicotine), la caféine, les antioxydants et l'œstrogène (de Lau et Breteler, 2006).

La PD est une maladie du système nerveux causée par une dégénérescence progressive des neurones de la substance noire pars compacta accompagnée d'inclusions intraneuronales, nommées les corps de Lewy (composés d'agrégations anormales de la protéine présynaptique alpha-synucléine). Ces changements biologiques entraînent une déplétion de la dopamine, perturbant ainsi la voie nigrostriée qui normalement facilite l'initiation des mouvements volontaires via la boucle cortico-sous-corticale (régions du lobe frontal, putamen, noyau caudé, pallidum et thalamus) (Nelson et Kreitzer, 2014). Cette atteinte serait à l'origine de l'hypokinésie qui caractérise principalement la PD, c'est-à-dire la réduction considérable de la capacité à réaliser des comportements moteurs. L'apparition des premières manifestations motrices de la maladie signifierait qu'environ 60 à 80 % des neurones dopaminergiques sont déjà éliminés (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2006). Ainsi, les symptômes cliniques typiquement observés

dans la PD sont un ralentissement moteur (bradykinésie), une augmentation du tonus musculaire (rigidité), un tremblement au repos et une instabilité posturale. Par ailleurs, la dégénérescence dopaminergique s'accompagne également d'un flux sanguin anormal, d'une réduction volumétrique de la matière grise des noyaux gris centraux et d'un amincissement cortical des régions motrices (Caligiuri et al., 2016; Garg, Appel-Cresswell, Popuri, McKeown et Beg, 2015; Jubault et al., 2011; Mak, Bergsland, Dwyer, Zivadinov et Kandiah, 2014; McKeown et al., 2008; Menke et al., 2014; Nemmi, Sabatini, Rascol et Peran, 2015; Pereira et al., 2012; Sterling et al., 2013; Stoessl, Lehericy et Strafella, 2014; Zarei et al., 2013).

Bien que seule une autopsie puisse confirmer la présence d'une PD, le diagnostic probable repose sur l'identification de critères cliniques selon le *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* (tableau 1.1) (Gelb, Oliver et Gilman, 1999; Gibb et Lees, 1988; Hughes, Ben-Shlomo, Daniel et Lees, 1992; Litvan et al., 2003) qui sont observables à l'examen neurologique. De plus, l'échelle modifiée de Hoehn et Yahr permet de statuer sur la progression des troubles moteurs (Goetz et al., 2004; Hoehn et Yahr, 1967). Typiquement, les symptômes moteurs sont d'abord unilatéraux, affectant les extrémités d'un seul membre supérieur (stade 1) pour ensuite affecter le membre controlatéral (stade 2), et, enfin, se propager vers les membres inférieurs (stade 3 et 4) menant jusqu'à l'immobilité (stade 5). La sévérité de la symptomatologie motrice peut également être mesurée à l'aide de l'échelle III du *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (Fahn, Elton et al., 1987; Goetz et al., 2008).

Tableau 1.1 Les critères diagnostiques de la PD

<p><b>Critères d'inclusion</b>          Bradykinésie (ralentissement de l'initiation des mouvements volontaires avec une réduction progressive de la vitesse et de l'amplitude des actions répétitives)          Et au moins un des éléments suivants :            Rigidité musculaire            Tremblement de repos (4-6 Hz)            Instabilité posturale qui n'est pas causée par une dysfonction visuelle primaire, vestibulaire, cérébelleuse ou proprioceptive</p>
<p><b>Critères d'exclusion</b>          Histoire d'accidents cérébro-vasculaires répétitifs avec la progression de signes parkinsoniens          Histoire de traumatismes crâniens répétitifs          Histoire d'encéphalopathies          Crises oculogyriques          Traitement neuroleptique lors de l'apparition des symptômes          Plus d'un proche affecté          Rémission substantielle          Présentation unilatérale stricte après 3 ans d'évolution          Paralyse supranucléaire          Signes cérébelleux          Signes précoces de troubles autonomiques          Signes précoces d'une démence sévère avec troubles de la mémoire, du langage et des praxies          Signe de Babinski          Présence d'une tumeur cérébrale ou d'une hydrocéphalie communicante          Une réponse négative à l'administration d'une forte dose de levodopa          Exposition au MPTP</p>
<p><b>Critères supportant le diagnostic</b>  <i>(Trois ou plus sont requis pour le diagnostic de PD définitif)</i>          Début unilatéral          Présence d'un tremblement de repos          Désordre progressif          Persistance de l'asymétrie qui affecte plus le côté initialement atteint          Excellente réponse (70 à 100%) à la levodopa          Réponse à la levodopa de 5 ans et plus          Évolution clinique de 10 ans ou plus</p>

*Note.* Critères diagnostiques du *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* tiré de Litvan et al. (2003).

La dégénérescence neuronale dans la PD s'observe également dans d'autres régions du système nerveux central, dont le noyau moteur dorsal des nerfs crâniens glosso-pharyngien (IX) et vague (X), le complexe coeruleus-subcoeruleus (noradrénaline), les noyaux du raphé (sérotonine), les noyaux gigantocellulaires, le noyau basal de Meynert (acétylcholine), les noyaux tegmentaires pédonculopontins et latérodorsaux (acétylcholine), le thalamus et l'amygdale (Aarsland, Bronnick et Fladby, 2011; Braak et al., 2003). L'altération de ces systèmes neurochimiques engendre par conséquent une symptomatologie non motrice bien documentée dans la littérature (Chaudhuri, Healy et Schapira, 2006; Chaudhuri, Odin, Antonini et Martinez-Martin, 2011). Plusieurs études rapportent que les dysfonctions autonomiques, les perturbations du sommeil, les altérations sensorielles (discrimination des couleurs et des odeurs), les difficultés cognitives et les troubles psychiatriques (anxiété et dépression) peuvent précéder les perturbations motrices de la PD de plusieurs années (Braak et al., 2003; Del Tredici et Braak, 2000; Del Tredici, Rub, De Vos, Bohl et Braak, 2002; Postuma, Gagnon, Vendette, Charland et Montplaisir, 2008; Postuma, Gagnon, Vendette et Montplaisir, 2009; Postuma et al., 2010).

Plusieurs patrons dégénératifs ont été avancés pour la PD, dont le modèle de Braak et al. (2003) qui suggère une séquence d'altérations topographiques pour caractériser la progression pathologique de la maladie. Les lésions apparaîtraient d'abord dans le bulbe rachidien (noyau moteur dorsal des nerfs glossopharyngien et vague, noyaux gigantocellulaires) et se propageraient de manière ascendante vers la protubérance ou le pons (noyaux du raphé, complexe coeruleus-subcoeruleus), le mésencéphale (substance noire pars compacta) et le prosencéphale (région transentorhinal et allocortex) pour enfin atteindre le néocortex (régions sensorielles et motrices). Ainsi, ce modèle permettrait d'associer les altérations cérébrales dopaminergiques et non dopaminergiques aux nombreuses manifestations cliniques.

### 1.4.2 Fonctionnement cognitif

Parmi l'ensemble des symptômes non moteurs, les troubles cognitifs sont fréquemment observés dans la PD et risquent d'interférer significativement avec le fonctionnement quotidien et la qualité de vie des patients. Bien que le profil cognitif des individus soit hétérogène, la majorité des patients avec une PD sans démence présente une atteinte prédominante des fonctions attentionnelles et exécutives en raison de la perturbation des circuits frontaux-sous-corticaux (Tröster, 2008). L'atteinte du contrôle exécutif semble se manifester dès les phases débutantes de la maladie et se définit par une baisse des capacités en mémoire de travail ainsi qu'une difficulté à mettre en œuvre les capacités de flexibilité mentale (Brown et Marsden, 1991; Costa et al., 2003; Kliegel, Phillips, Lemke et Kopp, 2005; Owen, 1997, 2004; Weintraub et al., 2005). Chez près de la moitié des patients, cette dysfonction frontale s'accompagne de difficultés visuospatiales, psychomotrices et mnésiques, surtout les capacités de rappel libre des informations préalablement apprises (Janvin, Aarsland, Larsen et Hugdahl, 2003; Muslimovic, Post, Speelman et Schmand, 2005). Selon les études transversales, 20 à 30 % des patients avec une PD présentent un TCL, surtout de sous-type non amnésique à domaine simple, caractérisé par des atteintes de l'attention et des fonctions exécutives (Litvan et al., 2011). Le TCL dans la PD est associé à un risque plus élevé de progression vers la démence (Anang et al., 2014; Janvin, Larsen, Aarsland et Hugdahl, 2006; Williams-Gray et al., 2009; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins et Barker, 2007). En effet, la présence d'un TCL permet de prédire le développement d'une démence chez près de 80 % des cas de PD (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk et Kragh-Sorensen, 2003; Buter et al., 2008; Janvin et al., 2006; Litvan et al., 2003; Litvan et al., 2012; Tröster, 2011). D'autres facteurs de risque ont été associés à la conversion vers une démence dans la PD comme certaines données sociodémographiques (p.ex., âge, sexe masculin, bas niveau d'éducation) et cliniques (p.ex., les hallucinations, les dysfonctions autonomiques et le TCSP) (Anang et al., 2014).

### 1.4.3 Mémoire prospective dans la maladie de Parkinson

Plusieurs études ont rapporté une perturbation de la MP dans la PD sans démence (Kliegel et al., 2011). Comparativement aux sujets sains, les performances des patients sont significativement plus faibles sur diverses tâches prospectives contextuelles (Altgassen, Zolig, Kopp, Mackinlay et Kliegel, 2007; Foster, McDaniel, Repovš et Hershey, 2009; Katai, Maruyama, Hashimoto et Ikeda, 2003; Kliegel, 2005; Pagni et al., 2011; Raskin et al., 2011; Rose, Foster, Rendell et McDaniel, 2010; Rose, McDaniel, Rendell, Aberle et Kliegel, 2011; Unti et al., 2009; Whittington, Podd et Stewart-Williams, 2006) et temporelles (Costa, Peppe, Brusa, Caltagirone, Gatto et al., 2008; Costa, Peppe, Caltagirone et Carlesimo, 2008; Raskin et al., 2011; Rose et al., 2010).

L'ensemble des données empiriques supporte l'idée que les troubles de la MP observés dans la PD seraient principalement attribuables à la perturbation du circuit fronto-sous-cortical. Par conséquent, le syndrome dysexécutif semble engendrer une difficulté à effectuer les tâches de MP ayant une charge attentionnelle et exécutive plus élevée (Costa, Peppe, Caltagirone et al., 2008; Raskin et al., 2011) et nécessitant la génération de stratégies auto-initiées pour accomplir une intention (Smith, Souchay et Moulin, 2011). Ceci semble le cas pour les études qui ont montré que les patients avec une PD performant moins bien aux tâches de MP temporelles (comparativement aux tâches de MP contextuelles) (Costa et al., 2008a, 2008b, 2008c; Raskin et al., 2011). Comme ces dernières nécessitent davantage de ressources cognitives, les patients étaient particulièrement défavorisés par leur incapacité à mettre en place des stratégies efficaces pour surveiller l'environnement (p.ex., passage du temps) ou pour alterner entre deux tâches (Foster et al., 2009). D'autres études ont rapporté une meilleure performance des patients sur les tâches de MP temporelles que sur les tâches de MP contextuelles (Altgassen et al., 2007; Foster et al., 2009; Kliegel et al.,

2005; Rose et al., 2010). Cependant, les difficultés notées dans ces dernières semblaient liées à une plus grande complexité des paramètres utilisés. En effet, Foster et al. (2009) ont démontré que les patients avaient plus de difficultés à détecter des indices prospectifs non focaux que focaux en raison du plus grand coût cognitif demandé pour la surveillance stratégique.

Les difficultés de la MP dans la PD semblent donc s'expliquer par une difficulté isolée de la CP alors que la CR demeure relativement préservée (Costa et al., 2008b; Pagni et al., 2011; Rose et al., 2010), du moins dans la mesure où la charge cognitive de cette dernière est faible (Foster, Rose, McDaniel et Rendell, 2013). Dans le cas où des difficultés rétrospectives ont été observées, celles-ci semblaient plutôt attribuables aux difficultés exécutives qu'à un déficit de la mémoire déclarative (Costa et al., 2008). En effet, certains chercheurs ont avancé que l'atteinte serait particulièrement marquée lors des phases de formation et d'initiation de l'intention en raison d'une altération des capacités de planification, de surveillance de l'environnement et de flexibilité (Kliegel et al., 2011; Kliegel et al., 2005), toutes des fonctions qui sont atteintes de manière précoce dans la PD (Cools, 2006). De plus, la présence d'un TCL concomitant à la PD semble avoir un effet additif sur les difficultés mentionnées, les performances de ces patients se distinguant de celles des sujets avec une PD sans TCL (Costa et al., 2015). Par ailleurs, des chercheurs ont investigué l'effet de la perturbation dopaminergique des circuits fronto-striataux sur la performance des deux composantes de la MP (Costa, Peppe et al., 2008b). Ils ont observé que le sevrage d'une pharmacothérapie dopaminergique (L-DOPA) résultait en une difficulté isolée pour la récupération automatique d'une intention à un temps précis (CP) alors que cette performance s'améliorait dès la reprise de la médication. Ainsi, l'effet bénéfique de la L-DOPA sur la MP permettrait une meilleure capacité à générer des réponses spontanées (amélioration de l'initiation de l'intention possible) plutôt qu'un meilleur rappel du contenu de l'intention.

## 1.5 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal

### 1.5.1 Description clinique

Le sommeil fluctue entre différents états comportementaux, dénommés les phases du sommeil à ondes lentes et du sommeil paradoxal, survenant dans un ordre cyclique. C'est lors de cette dernière phase que les rêves complexes et énigmatiques se manifestent, accompagnés de phénomènes physiologiques distincts qui incluent une atonie musculaire (paralysie des muscles squelettiques), des mouvements oculaires rapides, une augmentation irrégulière des fréquences cardiaque et respiratoire ainsi qu'une activité cérébrale désynchronisée semblable à celle observée à l'éveil (Fantini et al., 2003).

Environ 0,5 % de la population générale présente un TCSP (Ohayon, Caulet et Priest, 1997; Chiu, 2000), une parasomnie qui se caractérise par la perte totale ou partielle de l'atonie musculaire en sommeil paradoxal occasionnant par conséquent une agitation motrice nocturne anormale et indésirable (Schenck, Bundlie, Ettinger et Mahowald, 1986a). La prévalence du TCSP s'élève jusqu'à 7 % dans la population âgée de 70 ans et plus (Schenck, Lee, Bornemann et Mahowald, 2009) et s'observe de manière prépondérante auprès des hommes (environ 80 %) (Boot et al., 2012). Les comportements non stéréotypés et orientés vers un but (p.ex., se défendre d'une situation menaçante) varient en intensité et en complexité dans le TCSP (p.ex., parler, secouements excessifs des membres, crier des injures, coups de poing, coups de pied, chutes du lit). Souvent associés à un contenu onirique agressif (Schenck, Bundlie, Ettinger et Mahowald, 1986), les mouvements violents et excessifs risquent d'engendrer des blessures sur soi et/ou le partenaire de lit. Des ecchymoses, des plaies nécessitant une suture, des fractures aux membres, des contusions et plus rarement des hématomes sous-duraux sont parmi les séquelles rapportées dans la littérature (Fantini, Corona, Clerici et Ferini-Strambi, 2005; Schenck et Mahowald,

2002). Le TCSP a également été associé à des comportements létaux et à d'importantes implications judiciaires (Boeve, 2010; Schenck et Mahowald, 2002).

Le tableau 1.2 énumère les critères diagnostiques du TCSP (American Academy of Sleep Medicine, 2005). L'identification des signes cliniques se fait nécessairement par l'entremise d'un examen polysomnographique (PSG) conjointement à un enregistrement audiovisuel qui permet d'objectiver les manifestations comportementales typiquement associées à un contenu onirique.

Tableau 1.2 Les critères diagnostiques du TCSP

<b>A.</b> Présence de sommeil paradoxal sans atonie musculaire visible à l'examen PSG, défini par plus de 30 % d'activité électromyographique sur le mentonnier ou d'une nette augmentation de l'activité phasique (15 %) du mentonnier ou des muscles des membres*.
<b>B.</b> Au moins un des deux éléments suivants : i. présence de manifestations motrices pendant le sommeil, dangereuses ou potentiellement dangereuses ou perturbant le sommeil telles que rapportées à l'anamnèse; ii. observation directe de comportements moteurs en sommeil paradoxal sur vidéo-polysomnographie.
<b>C.</b> Absence d'une activité paroxystique à l'EEG durant le sommeil paradoxal.
<b>D.</b> Absence d'un autre trouble pouvant mieux expliquer les symptômes (p.ex., une autre parasomnie, un désordre médical ou neurologique, une maladie psychiatrique, l'utilisation d'une médication ou l'abus de substances).

*Note.* Critères diagnostiques de l'*International Classification of Sleep Disorders-II* tiré du *American Academy of Sleep Medicine (2014)*. Une présence excessive d'activité EMG tonique équivaut à > 30 % alors qu'une présence excessive d'activité EMG phasique équivaut à > 15 %. Un minimum de 15 minutes de SP sera nécessaire (Montplaisir et al., 2010).

La pharmacologie est le moyen thérapeutique de préférence pour le TCSP. Bien qu'elle ne rétablisse pas complètement l'atonie musculaire, le clonazepam est considéré comme la molécule la plus efficace pour supprimer les symptômes comportementaux et pour réduire l'activité musculaire phasique pendant le sommeil paradoxal (Olson, Boeve et Silber, 2000; Schenck, Hurwitz et Mahowald, 1993). La mélatonine est une bonne alternative pour ceux incommodés par les effets secondaires ou réfractaires du clonazepam (Boeve, Silber et Ferman, 2003; Kunz et Bes, 1999; Takeuchi et al., 2001).

### 1.5.2 Pathophysiologie

Les substrats neuroanatomiques proposés pour le contrôle du sommeil paradoxal sont regroupés en deux mécanismes neuronaux antagonistes, nommés sommeil paradoxal actif et inactif, et sont principalement régulés par des noyaux situés dans le tronc cérébral. L'atonie musculaire s'effectue via une transmission neurochimique, variable selon les espèces, qui implique les systèmes cholinergiques, glutaminergiques, glycinergique et GABAergiques (Boeve et al., 2007; Lu, Sherman, Devor et Saper, 2006; Peever, 2011). D'après les modèles animaux chez le chat (Hendricks, Morrison et Mann, 1982; Jouvet et Delorme, 1965; Luppi et al., 2011), la souris (Boissard, Fort, Gervasoni, Barbagli et Luppi, 2003; Boissard et al., 2002; Lu et al., 2006; Luppi et al., 2011; Peever, 2011) et dans certaines pathologies chez l'humain (Boeve, 2010), la perturbation de l'atonie du sommeil paradoxal dans le TCSP serait causée par des lésions localisées dans ces régions. Malgré les controverses concernant les principaux sites du tronc cérébral associés au TCSP, la majorité des études considèrent que cette parasomnie est induite par une altération des structures suivantes : la formation réticulaire magnocellulaire médullaire, le complexe du locus coeruleus/subcoeruleus (ou le noyau sublatérodorsal), le noyau pédonculopontin, le noyau tegmental latérodorsal et la substance noire (Albin et al., 2000; Arnulf et al., 2000; Benarroch et

Schmeichel, 2002; Boeve et al., 1998; de Brito-Marques, de Mello et Montenegro, 2003; Eisensehr et al., 2000; Eisensehr et al., 2003; Schenck et al., 1997; Turner, D'Amato, Chervin et Blaivas, 2000; Uchiyama et al., 1995).

Par ailleurs, les manifestations non motrices observées dans le TCSP semblent en lien avec le modèle de Braak et al. (2003), initialement proposé pour expliquer la pathophysiologie de la PD. Suivant la trajectoire par phases, la neurodégénération débiterait dans le bulbe olfactif et le noyau moteur dorsal du nerf vague au niveau du bulbe rachidien, ensuite vers la protubérance et finalement dans la substance noire au niveau du mésencéphale, engendrant ainsi une anosmie, des déficits du système nerveux autonome, un TCSP et un parkinsonisme, respectivement. Ce modèle est donc fréquemment utilisé dans la littérature comme appuyant le lien entre le TCSP et les synucléinopathies.

### 1.5.3 Étiologie

La littérature reconnaît plusieurs formes du TCSP. En phase aiguë, il peut être temporairement induit par la consommation excessive ou le sevrage soudain d'alcool, de caféine et de certains psychotropes, comme les antidépresseurs tricycliques, quadricycliques ou sérotoninergiques (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Le TCSP peut également se chroniciser en absence (forme idiopathique) ou en concomitance à une condition neurologique préexistante (forme symptomatique), tel que des lésions focales du tronc cérébral (au niveau de la protubérance et du bulbe rachidien) d'origine vasculaire, tumorale, inflammatoire ou neurodégénérative (Husain, Miller et Carwile, 2001; Lugaresi et Provini, 2001; Onofri, Luciano, Thomas, Iacono et D'Andreamatteo, 2003; Schenck et Mahowald, 2002; Schenck, Mahowald, Kim, O'Connor et Hurwitz, 1992; Winkelman et James, 2004). Le TCSP est fréquemment observé chez des patients atteints d'une synucléinopathie, une

maladie neurodégénérative caractérisée par une accumulation anormale d'agrégats de protéine synucléine : 15 à 59 % des individus avec une PD (Arnulf et al., 2000; Boeve, 2010; Gagnon et al., 2012; Silber, Dexter, Ahlskog, Hauri et Shepard, 1993; Sinforiani et al., 2008), 87 % des individus avec une DCL (Boeve et al., 1998; Comella, Nardine, Diederich et Stebbins, 1998; De Cock et al., 2007) et 90 % des individus avec une atrophie multisystématisée (Boeve, Silber, Ferman, Lucas et Parisi, 2001; Plazzi et al., 1997; Tison, Wenning, Quinn et Smith, 1995) alors qu'il est plutôt rarement rapporté dans d'autres formes de démences ou de parkinsonisme (p.ex., MA, démence frontotemporale, dégénérescence cortico-basale, paralysie supranucléaire progressive).

#### 1.5.4 Trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique comme marqueur précoce des synucléinopathies

Les études longitudinales montrent que le TCSPi peut précéder une synucléinopathie de plusieurs années. Une première étude a observé que 38 % (11/29) de leur échantillon d'hommes âgés de 50 ans et plus ont développé un syndrome parkinsonien (probablement une PD) environ 4 ans après le diagnostic de TCSPi (Schenck, Bundlie et Mahowald, 1996). Après un suivi de sept ans, 65 % de ces patients manifestaient un parkinsonisme ou une démence (Schenck, Bundlie et Mahowald, 2003). Dans une cohorte barcelonaise, 45 % des patients initialement diagnostiqués avec un TCSPi ont développé une condition neurologique (surtout une PD et une DCL) après une moyenne de 11,5 ans (Iranzo et al., 2006). Notre équipe a récemment observé un risque de conversion vers une synucléinopathie plus élevé que celui estimé dans une étude précédente (Postuma et al., 2009), soit de 30 % après 3 ans et de 66 % après 7,5 ans suite au diagnostic de TCSPi (Postuma, Gagnon, Bertrand, Génier Marchand et Montplaisir, 2015). L'ensemble de ces observations a donc amené la communauté de chercheurs et de cliniciens à considérer le TCSPi

comme un signe précoce important d'une maladie neurodégénérative en début d'évolution (Howell et Schenck, 2015).

Par ailleurs, il y a une proportion élevée de patients avec un TCSPi qui présentent des signes moteurs et non moteurs semblables à ceux observés dans les phases initiales de la PD et de la DCL (Erro et al., 2013; Gaenslen, Swid, Liepelt-Scarfone, Goday et Berg, 2011; Khoo et al., 2013; Kim et al., 2009; Mollenhauer et al., 2013; Müller et al., 2011; Pont-Sunyer et al., 2014). Ceci a provoqué un intérêt accru pour l'identification des marqueurs de neurodégénérescence dans le TCSPi dans le but de prédire son évolution clinique. Parmi ceux-ci, plusieurs chercheurs se sont intéressés à investiguer l'intégrité du système nerveux central dans cette population clinique. Malgré les résultats discordants, le patron d'anomalies décrit s'apparente à celui observé dans la PD (Jubault et al., 2011; Pan et al., 2017; Zarei et al., 2013) et la DCL de même que dans les formes prodromales de ces maladies (Rahayel et al., 2017; Vilas et al., 2016). Ainsi, des changements microstructuraux de la matière blanche ont été notés dans le tronc cérébral, la substance noire, la capsule interne, le fornix ainsi que dans les régions du cortex frontal, temporal et occipital (Scherfler et al., 2011; Unger et al., 2010). Des changements morphologiques au niveau de la matière grise ont également été observés dans certaines régions impliquées dans la boucle cortico-sous-corticale motrice, dont le striatum (réduction volumétrique locale et globale), le pallidum (technique de *shape contraction*) et les régions du cortex moteur (amincissement de l'épaisseur corticale et réduction volumétrique) incluant le cortex frontal supérieur médian, orbitofrontal et cingulaire antérieur bilatéral ainsi que le cortex moteur primaire dorsolatéral droit (Rahayel et al., 2017). Ces observations concordent avec celles d'une étude précédente ayant montré un amincissement cortical (lobe frontal médian droit qui s'étend des gyri cingulaires et paracingulaires jusqu'au gyrus rectus, partie dorsolatérale du gyrus frontal supérieur droit) et une réduction volumétrique (sulcus frontal supérieur droit) de la matière grise dans les

régions étendues du cortex préfrontal (Rahayel et al., 2015). Les résultats sont toutefois plus discordants concernant l'état de l'intégrité structurelle du tronc cérébral. Dépendamment des techniques utilisées, certaines analyses ont révélé des anomalies (Hanyu et al., 2012; Scherfler et al., 2011; Unger et al., 2010) qui n'ont toutefois pas pu être confirmées par d'autres chercheurs (Rahayel et al., 2017). En neuroimagerie fonctionnelle, des anomalies sous-corticales dans les noyaux gris centraux (putamen, substance noire), le circuit dopaminergique nigrostriatal, le tronc cérébral, l'hypothalamus ainsi que les régions des lobes frontal, temporal, pariétal et occipital ont été documentées (De Marzi et al., 2016; Ehrminger et al., 2016; Fujishiro et al., 2010; Iranzo, Lomeña et al., 2010; Mazza et al., 2006; Rolinski et al., 2016; Vendette et al., 2011). Un ralentissement de l'EEG à l'éveil dans les régions frontales, temporales et occipitales (Fantini et al., 2003; Iranzo, Isetta et al., 2010a; Massicotte-Marquez et al., 2005; Rodrigues Brazète et al., 2013; Vendette et al., 2012) a également été noté. Dans l'ensemble, ces altérations fournissent des supports anatomiques pour les déficits fonctionnels documentés dans le TCSPi, tels que les troubles moteurs (p.ex., dextérité manuelle, vitesse psychomotrice et démarche) (Postuma et al., 2009), sensoriels (p.ex., olfaction et vision) (Postuma, Gagnon, Vendette, Desjardins et Montplaisir, 2011) et cognitifs (Fantini et al., 2003; Ferini-Strambi et al., 2004).

#### 1.5.5 Fonctionnement cognitif

Le TCSPi est souvent accompagné d'une détérioration cognitive objectivée à l'évaluation neuropsychologique. De façon générale, les capacités attentionnelles, les fonctions exécutives, la mémoire épisodique verbale (surtout en rappel libre durant l'apprentissage avec sensibilité à l'interférence, préservation relative des mécanismes de consolidation et de récupération différée) sont parmi les domaines cognitifs les plus touchés dans le TCSPi (Fantini et al., 2011; Ferini-Strambi et al., 2004; Gagnon

et al., 2009; Marques et al., 2010; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2008). Certains auteurs rapportent également des difficultés visuospatiales et visuoperceptuelles significatives dans le TCSPi (Fantini et al., 2011; Ferini-Strambi et al., 2004; Iranzo, Isetta et al., 2010b; Marques et al., 2010) alors que d'autres les contestent (Gagnon et al., 2009; Gagnon, Bertrand et Génier Marchand, 2012; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2008). Le langage et les praxies demeurent pour leur part préservés. Selon les études longitudinales, une détérioration progressive de la cognition est possible, surtout pour les capacités d'attention visuelle et visuospatiale, en raison d'un processus neurodégénératif sous-jacent suspecté (Fantini et al., 2011; Génier Marchand, Montplaisir, Postuma, Rahayel et Gagnon, 2017; Terzaghi, Zucchella, Rustioni, Sinforani et Manni, 2013; Youn et al., 2016).

Le TCL est souvent présent en concomitance dans le TCSPi. Selon l'étude de Gagnon et al. (2009), la moitié des patients TCSPi avait un TCL, une proportion significativement différente de celle observée chez les témoins (8 %). Tout comme les études précédentes (Molano et al., 2010; Terzaghi et al., 2013), le profil TCL était très hétérogène parmi leurs patients : la majorité (56 %) manifestait un sous-type non amnésique à domaine simple, caractérisé par une atteinte des fonctions exécutives et attentionnelles, 19 % un sous-type amnésique à domaines multiples et 13 % un sous-type non amnésique à domaines multiples. Tous sous-types confondus, les patients présentant un TCSPi et un TCL sont plus vulnérables au développement d'une DCL (Génier Marchand et al., 2017), ce qui suggère qu'il a un effet additif sur le risque de conversion vers la démence dans le TCSPi. Toujours selon la même étude de Gagnon et al. (2009), 73 % de leur cohorte de patients avec une PD et un TCSP concomitant présentait un TCL, soit une proportion qui était significativement plus élevée que celle retrouvée auprès des patients avec une PD sans TCSP (23 %). Ces auteurs suggèrent donc que la présence d'un TCSP dans la PD serait un marqueur précoce pour la démence. La pathophysiologie associée au TCL dans le TCSPi est peu

connue, mais semble attribuable à une combinaison d'altérations corticales et sous-corticales. Jusqu'à présent, seulement deux études ont différencié les patients avec TCSPi-nTCL de ceux avec un TCL sur la base d'une hypoperfusion et d'un ralentissement de l'EEG à l'éveil plus marqué chez ces derniers, et ce, principalement dans les régions postérieures (Rodrigues Brazète et al., 2013; Vendette et al., 2012). Récemment, une étude a décrit un patron d'anomalies de la matière grise qui était unique aux patients atteints d'un TCSPi-TCL. Celui-ci impliquait les structures sous-corticales de la boucle cortico-sous-corticale motrice, le putamen, l'insula, le cortex cingulaire antérieur, le lobule pariétal supérieur, le gyrus péricentral et les gyri frontaux inférieurs et médians (Rahayel et al., 2017; Rahayel et al., sous presse).

#### 1.5.6 Mémoire prospective dans le TCSPi

Boeve (2010) soulève qu'une proportion importante de patients avec un TCSPi ont des plaintes cognitives spécifiques qui interfèrent avec leur fonctionnement quotidien, telles qu'une difficulté à effectuer des multitâches (*multitasking*) et des oublis quotidiens fréquents (p.ex., actions à faire dans le futur, se rappeler de choses récentes). Toutefois, celles-ci sont rarement détectées par l'évaluation cognitive formelle. Étant donné la proportion élevée de TCL dans le TCSPi et le risque élevé de développer une démence, cet auteur mise sur l'importance d'administrer des épreuves neuropsychologiques plus adaptées et sensibles aux plaintes des patients TCSPi.

Or, aucune étude jusqu'à présent ne s'est intéressée à l'évaluation de la MP chez des individus avec un TCSPi alors que ces derniers manifestent beaucoup de similitudes cliniques avec les patients atteints de synucléinopathies, comme la PD ou la DCL. Documenter le fonctionnement de la MP dans le TCSPi pourrait servir à mieux caractériser leur profil cognitif et à mieux comprendre l'impact fonctionnel des altérations cognitives sous-jacentes.

## 1.6 Objectifs et hypothèses de recherche

Jusqu'à présent, la littérature s'est intéressée davantage aux perturbations cognitives traditionnellement observées dans le TCL (p.ex., troubles de mémoire épisodique rétrospective). En revanche, les difficultés se rapportant à la MP sont relativement peu étudiées dans le vieillissement pathologique malgré l'importance cruciale de cette fonction dans la vie quotidienne. Ainsi, cette thèse s'intéresse au dépistage précoce des troubles de la MP chez des individus à risque de développer une démence afin d'encourager les chercheurs et les cliniciens dans le domaine à évaluer ces troubles dans leurs pratiques respectives.

La première étude vise à évaluer la performance à la tâche de l'enveloppe chez des individus avec différents profils cognitifs précliniques (TCLa et TCLna) et cliniques (MA) dans le but de caractériser la nature relative de leurs troubles de la MP (Objectif 1) et de se prononcer sur la valeur discriminative de cette épreuve (Objectif 2). D'abord, il est attendu que les patients avec une MA performeront moins bien en ce qui a trait aux deux composantes (CR et CP) de la MP alors que les individus avec un TCL présenteront des difficultés partielles en fonction de leur sous-type : comparativement aux témoins et aux patients atteints d'une MA, les individus avec un TCLa et ceux avec un TCLna performeront moins bien en ce qui a trait aux composantes isolées de la MP en fonction de leur atteinte cognitive prédominante. Ainsi, les déficits en mémoire épisodique rétrospective attendus chez les individus avec un TCLa engendreront des difficultés au niveau de la CR (préservation relative de la CP) alors que les déficits exécutifs attendus chez les individus avec un TCLna engendreront des difficultés au niveau de la CP (préservation relative de la CR) (Hypothèse 1). Ensuite, la tâche de l'enveloppe sera un instrument sensible et spécifique dans la détection précoce des troubles de la MP auprès d'individus présentant différents profils cognitifs cliniques (TCLa, TCLna et MA) (Hypothèse 2).

La deuxième étude vise à documenter de façon plus précise les déficits de MP chez les individus avec un TCSPi en fonction de leur statut cognitif. La performance des individus avec ou sans TCL concomitant sera comparée sur un ensemble de tâches de MP, soit un questionnaire d'autoévaluation (*Prospective and Retrospective Memory Questionnaire*), une tâche clinique (tâche de l'enveloppe) et une épreuve expérimentale manipulant la saillance perceptuelle des indices prospectifs (Objectif 1). Secondairement, le profil neuropsychologique des participants sera également étudié afin de déterminer les déficits cognitifs sous-jacents qui pourraient contribuer aux difficultés de la MP (Objectif 2). Les individus avec un TCSP et un TCL concomitant auront des difficultés significatives de la MP sur l'ensemble des mesures utilisées alors que les individus avec un TCSP sans TCL performeront de manière similaire aux témoins (Hypothèse 1). De plus, l'atteinte des fonctions exécutives sera liée aux difficultés de la MP chez les individus avec un TCSP et un TCL concomitant (Hypothèse 2).

**CHAPITRE II**

**PREMIER ARTICLE**

**CLINICAL UTILITY OF THE ENVELOPE TASK IN  
MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND DEMENTIA**

## **Clinical Utility of the Envelope Task in Mild Cognitive Impairment and Dementia**

Sonia Marcone<sup>1,2</sup>, Jean-François Gagnon<sup>1,2</sup>, Sarah Lecomte<sup>1</sup>, Hélène Imbeault<sup>3</sup>,  
Frédérique Limoges<sup>1</sup>, Ronald B. Postuma<sup>2,4</sup>, Josie-Anne Bertrand<sup>1,2</sup>, Sven Joubert<sup>5,6</sup>  
and Isabelle Rouleau<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup> Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>3</sup> Clinique de mémoire, Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada

<sup>4</sup> Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup> Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>6</sup> Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>7</sup> Hôpital Notre-Dame du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Correspondence concerning this article should be addressed to Isabelle Rouleau,  
Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888 succursale  
Centre-Ville, Montreal, Quebec, Canada, H3C 3P8.  
E-mail: rouleau.isabelle@uqam.ca

Running Title : Marcone – The Prospective Memory Envelope Task

**Référence :** Marcone, S., Gagnon, J.-F., Lecomte, S., Imbeault, H., Limoges, F., Postuma, R. B., Bertrand, J.-A., Joubert, S. & Rouleau, I. (2017). Clinical Utility of the Envelope Task in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 44 (1), 9-16.

---

Number of tables : 3

Number of figures : 1

## 2.1 Abstract

**Objective.** Prospective memory (PM) is a cognitive function defined as the ability to perform an intention at an appropriate moment in the future. In the aging population, PM is essential for maintaining independent daily living. Introduced as a simple and quick way to assess PM in clinical settings, the envelope task (Huppert et al., 2000) has to date received very limited empirical and practical interest. **Methods.** The present study investigated the task's clinical utility in detecting PM impairment in a sample composed of 49 healthy older adults (OA), 41 patients with Alzheimer's disease (AD) and 64 individuals with amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment (MCI) of heterogeneous etiology: 17 of idiopathic nature, 20 presenting an idiopathic rapid-eye movement sleep behaviour disorder and 27 patients diagnosed with idiopathic Parkinson's disease. **Results.** The envelope task was highly sensitive and specific in discriminating AD patients from OA. Although it was specific in distinguishing MCI individuals from OA, its sensitivity was modest, especially in patients presenting a non-amnestic MCI subtype. **Conclusions.** Given its high specificity and simple low-cost administration procedure, the envelope task is a promising instrument for clinicians who seek to rapidly assess PM impairment in their daily practice.

**Keywords :** aging, neurodegenerative disorders, Alzheimers, mild cognitive impairment, Parkinson disease, REM sleep behaviour disorder, prospective memory, executive function, neuropsychology

## 2.2 Introduction

Reminding oneself to pick-up clothes at the dry cleaner's after work or to take a pill before bedtime are but some of the many examples used to illustrate the role of prospective memory (PM) in daily life. The ability to remember to execute an intended action in the future is dependent on two distinct features: a prospective component (PC) and a retrospective component (RC). While the first generates the thought of a planned intention to be performed, alerting one to detect the appropriate moment of execution, the second provokes a recall of the intention's content in order to perform it correctly (Einstein & McDaniel, 1996b; McDaniel & Einstein, 2007). Unlike the memory of past events, formally known as retrospective episodic memory, PM requires a self-initiated retrieval of information. Typical PM paradigms require an intended action to be (a) embedded in an ongoing activity, and (b) executed at a precise, delayed and predetermined event-based or time-based occasion (Einstein & McDaniel, 1990b). PM processing thus includes a sequence of phases: (1) recording the intention (e.g. memorizing the contents and cues associated to the intention, planning and strategizing how to detect cues accurately), (2) storing the intention in memory, (3) once the adequate moment (time-based) or cue (event-based) is detected in the environment, interrupting the ongoing activity in order to immediately execute the intention according to the initial plan and (4) verifying and deleting the intention from one's mind (Ellis, 1996; Kliegel et al., 2011; Kliegel et al., 2002). From a neuroanatomical perspective, there is evidence suggesting that distinct cerebral networks mediate each PM component. Processes relating to the RC seem to require similar hippocampal structures implicated in episodic memory (Einstein & McDaniel, 1996b; Okuda et al., 1998; Poppenk et al., 2010a; West & Kropf, 2005) whereas those responsible for the PC are shown to rely on prefrontal structures of the brain (Burgess et al., 2011; Burgess, Quayle, & Frith, 2001; Burgess, Scott, & Frith, 2003; McFarland & Glisky, 2009; Simons, Scholvinck, Gilbert, Frith, & Burgess,

2006) known to occupy a crucial role in attention and executive functions (Bisiacchi, Schiff, Ciccola, & Kliegel, 2009; Owen, 1997).

In neuropsychology, there has been an overwhelming interest in defining retrospective memory deficits in preclinical and clinical stages of dementia. In contrast, few studies have investigated the prognostic value of PM deficits despite subjective complaints from patients diagnosed with Alzheimer's disease (AD) and their caregivers (Smith et al., 2000). So far, PM impairment has been objectively detected in AD when compared to controls, characterized by difficulties on the PC and the RC (Spindola & Brucki, 2011; van den Berg et al., 2012). A similar pattern was observed even in patients with mild dementia, suggesting that a decline in PM performance could serve as a marker for early stage AD (Duchek et al., 2006; Huppert & Beardsall, 1993; Jones et al., 2006). Significant PM deficits have also been reported in individuals with mild cognitive impairment (MCI), an intermediate state between normal cognitive functioning and dementia (Costa, Caltagirone et al., 2011; Cardenache et al., 2014; Kazui et al., 2005; Schmitter-Edgecombe et al., 2009; Tam & Schmitter-Edgecombe, 2013; van den Berg et al., 2012; Wang et al., 2012).

Given its essential role in maintaining independent daily living, it would be wise to evaluate PM at a more systematic rate, especially in the aging population. Several standardized PM measures have been developed over the years. The envelope task (Huppert et al., 2000) is of particular interest due to its ability to assess PM components individually using a simple and rapid procedure. Since its first mention in the literature, this task has unfortunately spiked very little practical and empirical interest despite the fact that it has been reported to be particularly sensitive to early stages of dementia. To our knowledge, only two studies (Delprado et al., 2012; Kinsella et al., 2009) have assessed PM using the envelope task and only one of these (Delprado et al., 2012) have investigated its diagnostic properties in amnesic MCI

(aMCI). To date, there is no published report on the envelope task's clinical value among patients with non-amnesic MCI (naMCI).

The primary purpose of the present study was to observe the performance on the envelope task across different cognitive profiles in preclinical and clinical phases of dementia (AD, aMCI, and naMCI) and to characterize the relative nature of PM deficits (PC and/or RC). We expected AD patients to perform poorly on both PM components and MCI patients to show milder yet significant PM impairment in relation to the subtype: aMCI to perform poorly only on the RC (given their predominant memory deficits) and naMCI to perform poorly only on the PC (given their predominant deficits in cognitive domains other than memory). As a secondary purpose, we sought to investigate the diagnostic utility of the envelope task (sensitivity and specificity). In the hopes that it would be an excellent PM measure in clinical settings, this task was expected to exhibit high sensitive and specific screening qualities among individuals with MCI and AD.

## 2.3 Methods

### 2.3.1 Participants

The present study received full ethical approval. Subjects were recruited from various healthcare facilities (Hôpital Notre-Dame of the Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Department of Neurology of the Montreal General Hospital, Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal) and gave written informed consent prior to participating in the study. All participants underwent a standard neurological and neuropsychological assessment without interrupting any medication regimens. Neuropsychological tests measuring various cognitive domains, such as executive functions, attention, memory, language, visuo-

constructional and visuo-perceptual skills were administered and scored according to standard procedure (Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Based on the results of their clinical examination, subjects were then selected and designated to a clinical group.

The AD group included 41 patients with mild dementia (MMSE scores  $\geq 20$ ). Probable AD diagnosis was made by a neurologist or a geriatrician following the NINCDS-ADRDA criteria (McKhann et al., 1984). Laboratory tests (e.g., CT scan, SPECT and/or MRI, urinalysis, etc.) were also performed to rule out any viral, metabolic, or traumatic causes of dementia.

The MCI group consisted of 64 individuals diagnosed according to Petersen's (2004) criteria : (a) subjective complaint or concern regarding cognitive function expressed by the patient or a reliable informant; (b) objective evidence of cognitive decline defined as a performance of  $\geq 1.5$  standard deviation below the standardized mean on at least two variables in a single cognitive domain; (c) general preservation in functional activities of daily living; (d) absence of any clinical signs suggesting the presence of dementia and (e) absence of medication or other medical/psychiatric disorders that may better explain the observed cognitive decline. Note that this sample was heterogeneous: 17 individuals presented an idiopathic form of MCI (absence of any associated medical condition) while the other 47 individuals were diagnosed with a prior medical condition (concomitant MCI) such as idiopathic Parkinson's disease (PD;  $n = 27$ ) or idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD;  $n = 20$ ), a parasomnia characterized by violent dream-enacting sleep behavior. According to recent reports, approximately a third of PD patients (Aarsland et al., 2010; Litvan et al., 2003; Tröster, 2011) and a half of iRBD patients (Gagnon et al., 2009) are concomitantly diagnosed with MCI which may increase their risk of developing dementia in later years (Janvin et al., 2006; Molano et al., 2010;

Williams-Gray et al., 2009). Moreover, PD and iRBD patients were included in this study given their high prevalence for naMCI subtype (Gagnon et al., 2009). Based on their overall neuropsychological performance, MCI patients were further categorized into amnesic and non-amnesic subgroups. The aMCI group included 15 single domain (predominant and isolated memory impairment) and 24 multiple domain participants (secondary impairment in executive functioning) while the naMCI group included 21 single domain (predominant and isolated impairment in executive functioning) and 4 multiple domain participants (secondary impairment in memory and visuospatial capacities). Finally, 49 healthy older adults (OA) were also included in this study and served as a control comparison group.

All participants were between 50 and 89 years of age, francophone or bilingual and had completed at least 4 years of formal education. Exclusion criteria included: (a) antecedent disease of the central nervous system except for AD, PD, or iRBD (e.g., cerebrovascular accident, traumatic brain injury, epilepsy); (b) presence of an associated severe disease except for AD, PD, or iRBD (e.g., diabetes, kidney insufficiency); (c) presence of psychiatric disease (e.g., schizophrenia, depression); (d) antecedent substance abuse (e.g., alcohol, illicit and/or prescription drugs); (e) antecedent diagnosed learning disorders (e.g., dyslexia, ADHD) or important sensory deficits susceptible to impairing the neurological and neuropsychological evaluation.

### 2.3.2 Prospective Memory Assessment

In order to evaluate PM, the envelope task (Huppert et al., 2000) was included in the neuropsychological assessment. Following the suggested procedure, this event-based, single-trial PM task involved instructing the participant to write a dictated name and address onto an envelope and to spontaneously perform two actions thereafter: (1) to seal and (2) to write their own initials along the envelope's flap. Once the participant

confirmed to have clearly understood these instructions, the evaluator proceeded in administering various other cognitive tasks included in the standardized neuropsychological battery. After a 10-minute delay, the evaluator provided the participant with a blank envelope and dictated, at a reasonable pace, a fictional name and address. Upon writing the address, the evaluator then quietly observed if the subject would spontaneously execute the two intended actions (to seal and to write their initials along the envelope's flap) as previously instructed. If no response was initiated within a few seconds, the evaluator openly questioned the participant if something else involving the envelope needed to be carried out. Following Einstein and McDaniel's theory, this task can individually assess PC and RC performance. Points on the PC were given if the participant spontaneously executed both or either one of the two intended actions (envelope sealed and/or initials written at the back), scored as 2 or 1 respectively. If the participant failed to spontaneously perform one or both actions (PC score = 0 or 1), points were distributed according to the participant's ability to remember the content of each action upon prompting (RC): 2 points for recalling both intentions, 1 point for recalling either one of the intentions or 0 points if unable to recall any of the intentions. This informed the evaluator if prompting was beneficial for the participant in retrieving the intentions. According to Huppert et al.'s (2000) previously described scoring instructions, the performance of each PM component was then dichotomized. On the PC, performance was defined as successful if the subject executed at least one (PC score = 1) or both (PC score = 2) of the intentions without a prompt, and unsuccessful if the subject failed to respond without a prompt (PC score = 0). On the RC, performance was defined as successful if the subject strictly remembered, with or without prompt, the contents of both intentions (RC score = 2) and unsuccessful if the subject forgot the contents of one (RC score = 1) or both (RC score = 0) intentions.

### 2.3.3 Statistical Analysis

Raw data was imported into version 21 of the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software and underwent preliminary analyses to ensure that all outcome variables were distributed normally. One-way analyses of variance (ANOVA) were computed to compare mean differences between OA, aMCI, naMCI and AD groups on demographic characteristics, followed by post hoc tests using Hochberg's GT2 (unequal sample sizes) or Games-Howell (homogeneity of variance not respected) procedures when necessary. Regarding data collected from the neuropsychological assessment, raw scores for each test were converted to demographically adjusted Z scores, then grouped according to their respective cognitive domain, selected on an a priori conceptual basis, and finally averaged to generate two distinct composite measures of cognitive functioning. Specifically, episodic memory included the following measures: (a) Rey Auditory Verbal Learning Tests (RAVLT; sum of trials 1-5 and delayed recall) or (b) Buschke 16-item Free and Cued Selective Reminding Test (sum of free recall trials 1 to 3 and delayed free recall). Measures used to represent executive functioning were: (a) Trail Making Test, part B – part A (time); (b) Trail Making Test, part B (errors); (c) semantic verbal fluency and (d) phonetic verbal fluency. Planned ANOVAs and correlations were performed using these two composite measures.

Since dichotomized PC and RC scores yielded ceiling and floor effects, contingency tables, chi-square ( $\chi^2$ ) and Fisher's exact test of independence (for small expected frequencies) tests were performed in order to compare proportions of patients that succeeded or failed on each PM component of the task. Using Cohen's criteria (1988), effect sizes were determined using the phi coefficient ( $\phi$ ) for 2 x 2 contingency tables or Cramer's V ( $\phi_c$ ) for larger than 2 x 2 contingency tables. Pearson correlations were also computed in order to investigate the possible relation

between dichotomized PM performance and cognitive functioning (memory and executive functions composite scores).

Finally, receiver operating characteristic (ROC) curves (area under the curves [AUC; 95% CI]) were computed to determine if the envelope task could be an effective screening tool in detecting PM deficits among aMCI, naMCI and AD. Using PC and RC scores, the task's sensitivity, specificity, positive predicted value (PPV), negative predicted value (NPV), and Youden Index were examined. Statistical significance was set at  $p < .05$ .

## 2.4 Results

### 2.4.1 Demographic, Clinical and Cognitive Characteristics

Demographic and clinical characteristics of all 154 participants included in this study are presented in Table 1. Groups significantly differed in age ( $F [3,150] = 21.39$ ;  $p < .05$ ), education ( $F [3,150] = 6.20$ ;  $p < .05$ ) and MMSE performance ( $F [3,150] = 23.32$ ;  $p < .05$ ). Post-hoc comparisons revealed that OA and AD were among the oldest and less educated participants of the total sample. Furthermore, a gradual gradient of cognitive impairment was observed across groups according to MMSE performance: OA as the most cognitively intact followed by aMCI and naMCI (performed similarly), and finally AD as the most cognitively impaired. Chi-square analyses revealed significant gender differences between groups:  $\chi^2(3) = 20.56$ ,  $p < .001$ ,  $\phi_c = .365$ . There was a higher proportion of men among aMCI and naMCI groups whereas a higher proportion of women in AD and OA groups.

[INSERT TABLE 1 HERE]

Significant group differences were noted on composite measures of episodic memory ( $F [3,150] = 99.15; p < .001$ ) and executive functions ( $F [3,144] = 18.24; p < .001$ ). Episodic memory measures were significantly lower in patients with AD followed by those with aMCI in comparison to naMCI patients and OA whose performance rated similarly. In comparison to healthy controls, all patients performed poorly on tests of executive functions. While patients with naMCI showed the most difficulty, their performance was not statistically different from that of other patient groups (AD and aMCI).

[INSERT TABLE 2 HERE]

#### 2.4.2 Prospective Memory Performance

For clinical purposes, the distribution of non-dichotomized PM performance is presented in Figure 1. The following results are however based on dichotomized PM performance. When comparing between OA, AD and MCI (aMCI and naMCI combined) groups, a significant difference was noted on the PC ( $\chi^2[2] = 68.26, p < .001, \varphi_c = .67$ ) and on the RC response rate ( $\chi^2[2] = 74.60, p < .001, \varphi_c = .70$ ). As expected, OA outperformed patients with MCI and AD. As shown in Figure 1, nearly all controls successfully performed the task: most (85.7 %) spontaneously executed both intentions while 14.3 % executed only one of the intentions (PC). After prompting (RC), all but one among the latter remembered to execute the other forgotten intention.

MCI participants scored significantly lower compared to OA on the PC ( $\chi^2[1] = 8.40, p < .05, \varphi = -.27$ ) and on the RC ( $\chi^2[1] = 10.45, p < .05, \varphi = -.30$ ). Additional analyses revealed that, as opposed to controls, aMCI individuals performed

significantly lower on both components (PC [ $\chi^2(1) = 12.60, p < .001, \varphi = -.38$ ]; RC [ $\chi^2(1) = 12.62, p < .001, \varphi = -.38$ ]). The majority (76.9 %) spontaneously performed one (23.1 %) or both (53.8 %) intentions while nearly a quarter of aMCI subjects (23.1 %) failed to respond altogether. Prompting was helpful for most (71.8 %), while others (28.2 %) either responded incompletely (25.6 %) or still failed to respond (2.6 %). Compared to OA, naMCI individuals performed significantly lower solely on the RC ( $\chi^2[1] = 5.12, p < .05, \varphi = -.26$ ) but not on the PC ( $\chi^2[1] = 1.99, p > .05, \varphi = -.16$ ). Only 4 % of naMCI individuals failed to spontaneously execute at least one of the intended actions (96 % successfully performed the PC). Prompting proved beneficial to 84 % of the group, while 16 % still showed difficulty in retrieving one of the intentions. PM performance also varied within the MCI sample. Overall, individuals with a non-amnesic subtype scored higher on the envelope task than those with an amnesic subtype. These groups only differed significantly on the PC ( $\chi^2[1] = 4.21, p < .05, \varphi = -.26$ ) but not on the RC ( $\chi^2[1] = 1.27, p = .26, \varphi = -.14$ ).

AD patients performed significantly worse than OA on the PC ( $\chi^2[1] = 53.78, p < .001, \varphi = -.77$ ) and on the RC ( $\chi^2[1] = 64.58, p < .001, \varphi = -.85$ ). The same pattern of results was observed when comparing AD and MCI groups (aMCI and naMCI combined) on the PC ( $\chi^2[1] = 35.09, p < .001, \varphi = -.58$ ) and the RC ( $\chi^2[1] = 38.42, p < .001, \varphi = -.61$ ). The majority of AD participants (73.2 %) failed to spontaneously perform any of the intended actions (PC). Prompting seemed somewhat beneficial, as some were able to remember one (36.6 %) or both intentions (14.6 %). However, almost half (48.8 %) of AD participants were unresponsive to prompts. For further investigation, we divided the MCI group in subtypes in order to compare results with the AD group. There were significant differences on both PM components equally observed in the aMCI sample (PC [ $\chi^2(1) = 20.08, p < .001,$

$\varphi = -.50$ ]; RC [ $\chi^2(1) = 26.72, p < .001, \varphi = -.58$ ] as well as in the naMCI sample (PC [ $\chi^2(1) = 29.83, p < .001, \varphi = -.67$ ]; RC [ $\chi^2(1) = 30.91, p < .001, \varphi = -.68$ ]).

[INSERT FIGURE 1 HERE]

Further, large correlations were observed between the episodic memory composite measure and dichotomized RC and PC performances,  $r = .55, n = 154, p < .001$  and  $r = .61, n = 154, p < .001$ , respectively. This indicates that a better performance on standardized episodic memory tests is associated to a greater success rate on each PM component. Although significant, weaker correlations were yielded between the executive function composite measures and dichotomized PC ( $r = .20, n = 148, p < .05$ ) and RC ( $r = .18, n = 148, p < .05$ ) performances.

### 2.4.3 Sensitivity and Specificity

Results from ROC curve analyses are presented in Table 3. When examining performance between OA and AD, both the PC and the RC yielded significant AUCs of 0.94 (95 % CI, 0.89-1.00,  $p < .001$ ) and 0.92 (95 % CI, 0.86-0.99,  $p < .001$ ), respectively. The optimal cutoff values, providing the greatest accuracy for differentiating between OA and AD individuals, was 0 for the PC (0 indicates impairment, 73 % sensitivity, 100 % specificity) and  $\leq 1$  for the RC (0 or 1 indicates impairment, 85 % sensitivity, 98 % specificity), which corresponds to the criterion used by Huppert et al. (2000)'s original study. ROC curves analyses between OA and aMCI participants also yielded significant AUCs for the PC (0.68, 95 % CI, 0.56-0.79,  $p < .05$ ) and the RC (0.63, 95 % CI, 0.51-0.75,  $p < .05$ ). However, using the same cutoff values mentioned above decreased the sensitivity on the PC (23 %) and the RC (28 %) while still maintaining high specificity (100 % for PC and 98 % for

RC). In contrast, ROC curve analysis was not significant between OA and naMCI, with an AUC of 0.57 for the PC as well for the RC (95 % CI, 0.43-0.71,  $p > .05$ ).

[INSERT TABLE 3 HERE]

## 2.5 Discussion

The primary objective of the current study was to assess the possible PM impairment throughout preclinical and clinical phases of dementia using a simple clinical task. As expected, AD patients had significant difficulty performing the envelope task compared to other groups, including healthy older adults whose performance was nearly flawless. In fact, not only did the majority (73.2 %) of AD patients fail to spontaneously execute both intentions (PC) but nearly half (48.8 %) couldn't retrieve the content of either intention once prompted (RC). In other words, 26.8 % (100 % - 73.2 %) of AD patients performed the task successfully (PC score of 1 or 2). In a previous report (Huppert et al., 2000), only 8 % of individuals with probable dementia successfully performed the envelope task. Contrasting results between our study and the latter may be explained by the use of different AD diagnostic criteria. (Schaub, Linden, & Copeland, 2003) suggest that the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) diagnoses a higher proportion of dementia cases than semi-structured interviews, like the one used by the compared to study (e.g., AGE-CAT). In light of this evidence, it is possible that the results reported in Huppert et al. (2000) are underestimated given their use of a less reliable AD diagnostic protocol as opposed to ours known to be compatible with the DSM (e.g., NINCDS-ADRDA). The higher success rate observed in our AD sample may also be due to the fact that, unlike the previous study, participants did not perform intentions in the context of another memory test (i.e. remembering the name and address of the envelope task), thus rendering the task simpler and less cognitively demanding.

Nevertheless, our results are consistent with the only available previous report indicating the presence of a generalized PM impairment on the envelope task in mildly demented AD (Huppert et al., 2000) and can be added to the existing literature on PM deficits in AD assessed by other measures (Duchek et al., 2006; Eusop-Roussel et al., 2008; Huppert & Beardsall, 1993; Huppert et al., 2000; Kazui et al., 2005; Kinsella, Ong, Storey, Wallace, & Hester, 2007; Martins & Damasceno, 2008; Maylor et al., 2002; Thompson et al., 2010; Troyer & Murphy, 2007).

MCI patients demonstrated a less severe PM impairment as opposed to AD counterparts, however our prediction that the former's struggle with the envelope task would be relative to their subtype was disproved. Instead of finding an isolated impairment on the RC, difficulties observed in aMCI were broader in nature, characterized by significant trouble in spontaneously executing (PC) *and* retrieving (RC) the intentions of the task. Regarding naMCI, impairment was indeed observed on an isolated PM component but results pointed to a RC deficit rather than a predicted PC deficit. In sum, our results indicate that the performance on a single PM component (PC) significantly differentiates MCI groups. Neuropsychological profiling offers some aid in explaining the aforementioned discrepancies. Contrary to our assumptions, episodic memory was the only cognitive domain (out of the two that were evaluated) that significantly distinguished aMCI from naMCI patients. Comparable executive functioning in both groups may be attributed to sample bias: more than half of the aMCI sample (62 %) was composed of patients presenting a multiple domain subtype (secondary impairment in executive functioning) and the majority of the naMCI sample (84 %) presented a single domain dysexecutive subtype. In this regard, it appears logical that aMCI patients performed poorly on both PM components, due to a simultaneous decline in memory and executive functions. It remains puzzling however that (1) naMCI patients struggled only on the RC, when neuropsychological testing confirmed a relative preservation of their

memory capacities (comparable to OA) and that (2) aMCI and naMCI groups differed only on the PC despite showing comparable performance on standardized executive function tests. Underlying factors could therefore be contributing to the observed PM impairment. According to our correlational analyses, the prospective and retrospective components of the envelope task were more strongly associated to the episodic memory composite measure, which leads us to consider that this test might be mainly relying on mnemonic functions. In retrospect, it is conceivable that the cognitive load would be greater on retaining the content of the intentions than on detecting the appropriate moment to execute them, since the evaluator exercises a certain control over the latter. In fact, handing a blank envelope doesn't truly challenge the participant to spontaneously disrupt an ongoing activity (i.e. neuropsychological assessment) and also acts as a cue in itself to perform intentions afterwards. Given that the performance on the task seems to evaluate more certainly one's ability to store and remember the intentions, it is therefore not surprising that patients with limited memory resources (AD and aMCI) were more vulnerable to the task's demands than individuals whose memory capacities were globally intact (naMCI and OA). In fact, even though differences on the RC between MCI groups did not reach significance, prompting seemed a lot more beneficial to individuals with naMCI than those with aMCI. Nonetheless, the fact that a minor portion of naMCI subjects (16 %) showed some degree of forgetfulness shouldn't be ignored. One can postulate that this represents a subset of naMCI patients presenting lower performance on episodic memory measures than others. Lastly, significant correlations between executive functioning and performances on the PC and the RC are not to be ignored, however we caution interpretation due to the weakness of the observed slopes. Further studies are needed in order to explore the underlining mechanisms possibly attributing to PM difficulties seen in naMCI.

Results regarding aMCI in particular contrasted with those of a recent study (Delprado et al., 2012) which reported aMCI subjects as showing more difficulty on the RC rather than on the PC of the envelope task. A few reasons may explain these inconsistent findings. Firstly, a different scoring procedure was adopted than the one originally used by Huppert et al. (2000): PC performance not only strictly considered as the spontaneous detection of the appropriate moment to perform the intention but also as the response produced by prompting, thus elevating the PC scores obtained in Delprado et al.'s (2012) aMCI sample. Secondly, due to a very high frequency of ceiling and floor effects within our study's sample, we performed chi-square tests instead of conventional parametric tests, which might be less sensitive to subtle groups differences. Finally, although the aMCI global cognitive functioning (MMSE) was comparable in both studies, our aMCI group included 15 single domain and 24 multiple domain, which may explain why we observed impairment on both PM components. One might suppose that aMCI individuals in Delprado et al.'s (2012) study mostly included single domain aMCI individuals considering their PM deficits were more due to difficulties on the RC. Despite these differences, our results are in line with previous findings that aMCI subjects exhibit greater PM deficits relative to naMCI and OA subjects (Cardenache et al., 2014; Tam & Schmitter-Edgecombe, 2013) and that deficits in naMCI subjects were intermediate between OA and aMCI (Wang et al., 2012). Research on PM is increasing in AD and MCI populations since functional and anatomical brain areas known to be impaired in these conditions parallel those involved in PM functioning. This study contributes to the existing literature in suggesting that executive functions as well as memory processes associated to PM are somewhat compromised in MCI and AD conditions, albeit at different levels.

A secondary objective of the present study was to examine if the envelope task would be an effective tool in discriminating between cognitively intact older adults and

those with compromised cognitive functioning. As expected, our study showed that the envelope task was highly sensitive and specific in detecting PM deficits among patients diagnosed with AD. Consistent with previous findings (Huppert et al., 2000), our results indicated that scores of 0 on the PC and  $\leq 1$  on the RC discriminated OA from AD patients with the greatest accuracy. Contrary to our predictions, these same cutoff values did not prove to be sensitive enough (although highly specific) in accurately discriminating OA from individuals with aMCI or naMCI. Establishing different cutoff values to better determine aMCI and naMCI group membership wasn't beneficial as this compromised the task's specificity without strengthening its sensitivity. Expanding from what was previously mentioned concerning the envelope task to be more linked to memory than executive functions, our results seem to follow a logical order in that the task's sensitivity proves greatest among amnesic patients (AD), followed by aMCI patients as opposed to naMCI. One previous study (Delprado et al., 2012) has reported fairly good indices of sensitivity and specificity by combining PC and RC scores into a total PM score (4 points) on the envelope task. While some may adopt the latter scoring method, we consider separately evaluating the prospective and retrospective components and then dichotomizing PM performance to be a more preferred and valid approach, at least for determining AD group membership. It is believed the proposed cutoff values, as opposed to other alternatives, are more representative of the PM construct and more salient in a clinical perspective. In accordance with PM conceptualization (Einstein & McDaniel, 1996b; McDaniel & Einstein, 2007), a successful PC performance in this study combined values of 1 or 2 since it considers a trace of either intention to still be present in mind, sufficiently enough to spontaneously initiate a response, whereas a total failure on this component (PC score = 0) indicates a notable difficulty with self-initiated strategies (Einstein & McDaniel, 1990b) as well as the automatic associative memory system (McDaniel et al., 1998; Guynn et al., 2001). Stricter guidelines than those initially suggested in Huppert et al. (2000) were adopted for classifying unsuccessful

performance on the RC since the inability to retrieve one intention or more, even with a cue, clearly indicates that episodic memory processes are impaired.

Limitations to our study include the variability in demographic characteristics within our sample as well as the small sample sizes in each of our groups. Increasing the number of participants would possibly allow analyses to be performed without dichotomizing the scores on the task and ultimately offer a clearer understanding on the cognitive impairment relative to each subgroup. In addition, this study included participants diagnosed with different etiologies (e.g. PD, iRBD) yielding to heterogeneous cognitive profiles within the MCI sample, and as a result rendering interpretation of results more challenging and complex. Also, patients included in this study were evaluated during an ON-medication phase and this might have played a role in altering their cognitive performance.

Overall, the present study has documented that the envelope task is a useful clinical tool for distinguishing between healthy older participants to those with an objective pathological cognitive profile. In a clinical perspective, while the envelope task's sensitivity seems to be weak within an aMCI population and even weaker within a naMCI population, it is a promising tool on the basis of its high specificity. A more sensitive measure may be needed to discriminate MCI from a normal cognitive profile, especially in the presence of mixed MCI subtypes. However, since clinicians are usually unaware of an individual's MCI subtype diagnosis until further investigation, the envelope task could still contribute in characterizing the neuropsychological profile. Compared to any other available PM measures (e.g. CAMPROMPT by Wilson et al. (2005)), the envelope task can be administered in less than a minute and be easily embedded in a battery of neuropsychological tests. To date, it is the simplest of PM measures to have proven to quickly and effectively detect certain cognitive deficits that have serious implications in daily living

(e.g., AD). Regarding a probable AD population, the envelope task is therefore definitely worth adopting in a clinical setting as it shows great discriminatory abilities. To our knowledge, this is the only study that has reported PM deficits across amnesic and non-amnesic MCI subtypes as well as AD patients using the envelope task. Among the many experimental and ecological PM instruments, the envelope task is practical, inexpensive (free of cost), quick to administer and highly specific, which altogether merits further investigation in clinical and research settings alike.

## 2.6 Acknowledgments

Financial support for this study was granted by the Quebec Network for Research on Aging Pilot Project and the Alzheimer Society of Canada.

## 2.7 Disclosures

J.-F.G. : Canadian Institutes of Health Research, principal investigator and co-principal investigator, salaries and grants; Chaire de Recherche du Canada, principal investigator, salaries and grants; The W. Garfield Weston Foundation, co-principal investigator and grants.

R.B.P. : Roche, consultant, honoraria; CIHR, grantee, grant; FRSQ, grantee, grant; The W. Garfield Weston Foundation, grantee, grant.

S.J. : Programme du fonds Merck Sharp & Dohme, co-investigator, research grant; Canadian Institutes of Health Research (CIHR), principal investigator, research grant; Fonds de Recherche du Québec Santé (FRQ-S), investigator, Chercheur boursier award; Fonds de Recherche du Québec Santé (FRQ-S), co-investigator, research grant; Alzheimer Society of Canada, co-investigator, research grant.

I.R. : Alzheimer Society of Canada, principal investigator, research grant.

S.M., S.L., H.I., F.L. and J.-A.B. have nothing to disclose.

## 2.8 References

- Aarsland, D., Bronnick, K., Willams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., . . . Emre, M. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, *75*(21), 1062-1069.
- Bisiacchi, P. S., Schiff, S., Ciccola, A., & Kliegel, M. (2009). The role of dual-task and task-switch in prospective memory: behavioural data and neural correlates. *Neuropsychologia*, *47*, 1362-1373.
- Burgess, P. W., Gonen-Yaacovi, G., & Volle, E. (2011). Functional neuroimaging studies of prospective memory: what have we learnt so far? [Review]. *Neuropsychologia*, *49*(8), 2246-2257. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.014
- Burgess, P. W., Quayle, A., & Frith, C. D. (2001). Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*, *39*, 545-555.
- Burgess, P. W., Scott, S. K., & Frith, C. D. (2003). The role of the rostral frontal cortex (area 10) in prospective memory: a lateral versus medial dissociation. *Neuropsychologia*, *41*(8), 906-918. doi: 10.1016/s0028-3932(02)00327-5
- Cardenache, R. H., Burguera, L., Acevedo, A., Curiel, R., & Loewenstein, D. A. (2014). Evaluating different aspects of prospective memory in amnesic and nonamnesic mild cognitive impairment. *ISRN Neurol*, *2014*, 805929. doi: 10.1155/2014/805929
- Cohen, J. W. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (Second Edition ed.). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2011). Prospective memory impairment in mild cognitive impairment: an analytical review. [Review]. *Neuropsychol Rev*, *21*(4), 390-404. doi: 10.1007/s11065-011-9172-z
- Delprado, J., Kinsella, G., Ong, B., Pike, K., Ames, D., Storey, E., . . . Rand, E. (2012). Clinical measures of prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, *18*(2), 295-304. doi: 10.1017/S135561771100172X
- Duchek, J. M., Balota, D. A., & Cortese, M. (2006). Prospective memory and Apolipoprotein E in healthy aging and early stage Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *20*(6), 633-644. doi: 10.1037/0894-4105.20.6.633
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology*, *16*(4), 717-726.
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1996). Retrieval processes in prospective memory: Theoretical approaches and some new empirical findings. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and application* (pp. 115-124). Mahwah, New Jersey Lawrence Erlbaum Associates

- Ellis, J. (1996). Prospective memory or the realization of delayed intentions: A conceptual framework for research. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and application* (pp. 1-22). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Eusop-Roussel, E., Ergis, A.-M., Saravia, A., Cherni, S., Dieudonné, B., & Verny, M. (2008). Assessing the nature of prospective memory deficits in early Alzheimer's disease *Neuropsychology*.
- Gagnon, J.-F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *66*, 39-47. doi: 10.1002/
- Guynn, M. J., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2001). Remembering to perform actions: A different type of memory? In H. D. Zimmer, R. L. Cohen, M. J. Guynn, J. Engelkamp, R. Kormi-Nouri & M. A. Foley (Eds.), *Memory for action: A distinct form of episodic memory* (pp. 25-48). New York, NY: Oxford University Press.
- Huppert, F., A., & Beardsall, L. (1993). Prospective memory impairment as an early indicator of dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*(5), 805-821.
- Huppert, F., A., Johnson, T., & Nickson, J. (2000). High prevalence of prospective memory impairment in the elderly and in early-stage dementia: Findings from a population-based study. *Applied Cognitive Psychology*, *14*, S63-S81.
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord*, *21*(9), 1343-1349. doi: 10.1002/mds.20974
- Jones, S., Livner, Å., & Bäckman, L. (2006). Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *20*(2), 144-152. doi: 10.1037/0894-4105.20.2.144
- Kazui, H., Matsuda, A., Hirono, N., Mori, E., Miyoshi, N., Ogino, A., . . . Takeda, M. (2005). Everyday Memory Impairment of Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*(5-6), 331-337. doi: 10.1159/000084559
- Kinsella, G., Mullaly, E., Rand, E., Ong, B., Burton, C., Price, S., . . . Storey, E. (2009). Early intervention for mild cognitive impairment: a randomised controlled trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *80*, 730-736.
- Kinsella, G. J., Ong, B., Storey, E., Wallace, J., & Hester, R. (2007). Elaborated spaced-retrieval and prospective memory in mild Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, *17*(6), 688-706. doi: 10.1080/09602010600892824
- Kliegel, M., Altgassen, M., Hering, A., & Rose, N. S. (2011). A process-model based approach to prospective memory impairment in Parkinson's disease.

- Neuropsychologia*, 49(8), 2166-2177  
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.024.
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2002). Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model *Psychologische Beitrage* 44, S303-S318.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th Edition ed.). New York, New York Oxford University Press.
- Litvan, I., Bhatia, K. P., Burn, D. J., Goetz, C. G., Lang, A. E., McKeith, I., . . . Wenning, G. K. (2003). SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Movement Disorders*, 18, 467-486.
- Martins, S. P. D., Benito Pereira (2008). Prospective and retrospective memory in mild Alzheimer's disease. *Arq Neuropsiquiatr* 66(2-B), 318-322.
- Maylor, E., Smith, G., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2002). Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: an experimental study. *Memory & Cognition*, 30(6), 871-884.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective memory: An overview and synthesis of an emerging field* Thousand Oaks, CA: Sage Publications.
- McDaniel, M. A., Robinson-Riegler, B., & Einstein, G. O. (1998). Prospective remembering: Perceptually driven or conceptually-driven processes? *Memory and Cognition* 26, 121-134.
- McFarland, C. P., & Glisky, E. L. (2009). Frontal lobe involvement in a task of time-based prospective memory. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Neuropsychologia*, 47(7), 1660-1669. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.023
- McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M. F., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944.
- Molano, J., Boeve, B., Ferman, T., Smith, G., Parisi, J., Dickson, D., . . . Petersen, R. (2010). Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural]. *Brain*, 133(Pt 2), 540-556. doi: 10.1093/brain/awp280
- Okuda, J., Fujii, T., Yamadori, A., Kawashima, R., Tsukiura, T., Fukatsu, R., . . . Fukada, H. (1998). Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: Evidence from a PET study in humans *Neuroscience Letters* 253, 127-130.
- Owen, A. M. (1997). Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Progress in Neurobiology*, 53, 431-450.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity *Journal of Internal Medicine*, 256, 183-194.

- Poppenk, J., Moscovitch, M., McIntosh, A. R., Ozcelik, E., & Craik, F. I. M. (2010). Encoding the future: Successful processing of intentions engages predictive brain networks. *NeuroImage*, *49*(1), 905-913. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.049
- Schaub, R. T., Linden, M., & Copeland, J. R. M. (2003). A comparison of GMS-A/AGECAT, DSM-III-R for dementia and depression, including subthreshold depression (SD) - Results from the Berlin Aging Study (BASE). *Int J Geriatr Psychiatry*, *18*, 109-117.
- Schmitter-Edgecombe, M., Woo, E., & Greeley, D. R. (2009). Characterizing multiple memory deficits and their relation to everyday functioning in individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *23*(2), 168-177. doi: 10.1037/a0014186
- Simons, J., Scholvinck, M., Gilbert, S., Frith, C., & Burgess, P. (2006). Differential components of prospective memory? Evidence from fMRI. *Neuropsychologia*, *44*(8), 1388-1397. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.005
- Smith, G., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2000). Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: A questionnaire study. *Memory*, *8*(5), 311-321.
- Spindola, L., & Brucki, S. M. D. (2011). Prospective memory in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia e Neuropsychologia*, *5*(2), 64-68.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Tam, J. W., & Schmitter-Edgecombe, M. (2013). Event-based prospective memory and everyday forgetting in healthy older adults and individuals with mild cognitive impairment. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *J Clin Exp Neuropsychol*, *35*(3), 279-290. doi: 10.1080/13803395.2013.770823
- Thompson, C., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A., & Brodaty, H. (2010). Prospective memory function in mild cognitive impairment and early dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(02), 318. doi: 10.1017/s1355617709991354
- Troster, A. I. (2011). A Precis of Recent Advances in the Neuropsychology of Mild Cognitive Impairment(s) in Parkinson's Disease and a Proposal of Preliminary Research Criteria. *J Int Neuropsychol Soc*, *17*, 1-14. doi: 10.1017/S1355617711000257
- Troyer, A. K., & Murphy, K. J. (2007). Memory for intentions in amnesic mild cognitive impairment: Time- and event based prospective memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*, 365-369.
- van den Berg, E., Kant, N., & Postma, A. (2012). Remember to buy milk on the way home! A meta-analytic review of prospective memory in mild cognitive impairment and dementia. [Meta-Analysis Review]. *J Int Neuropsychol Soc*, *18*(4), 706-716. doi: 10.1017/S1355617712000331

- Wang, B., Guo, Q., Zhao, Q., & Hong, Z. (2012). Memory deficits for non-amnestic mild cognitive impairment. *J Neuropsychol*, *6*(2), 232-241. doi: 10.1111/j.1748-6653.2011.02024.x
- West, R., & Kropfing, J. (2005). Neural correlates of prospective and retrospective memory. *Neuropsychologia*, *43*(3), 418-433. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.06.012
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., . . . Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Brain*, *132*(Pt 11), 2958-2969. doi: 10.1093/brain/awp245
- Wilson, B. A., Emslie, H., Foley, J., Shiel, A., Watson, P., Hawkins, K., . . . Evans, J. J. (2005). *The Cambridge Prospective Memory Test (CAMPROMPT)*. London: Harcourt Assessment

## Tables

**Table 1**  
Participant Demographic and Clinical Characteristics

Characteristics	OA	aMCI	naMCI	AD	<i>p</i>
	n = 49	n = 39	n = 25	n = 41	
	A	B	C	D	
iMCI, n (%)	–	15 (88%)	2 (12%)	–	–
iRBD, n (%)	–	8 (40%)	12 (60%)	–	–
PD, n (%)	–	16 (59%)	11 (41%)	–	–
Single domain, n (%)	–	15 (38%)	21 (84%)	–	–
Multiple domain, n (%)	–	24 (62%)	4 (16%)	–	–
Sex, female/male <sup>a</sup>	32/17	15/24	8/17	32/9	< 0.001
Age, years	76.9 ± 7.2	71.1 ± 8.0	66.7 ± 7.6	80.0 ± 6.4	< 0.001; A > B, A > C, D > B, D > C
Education, years	11.3 ± 4.3	14.4 ± 4.6	12.9 ± 3.9	10.7 ± 4.1	0.001; B > A, B > D
MMSE	29.1 ± 1.1	27.6 ± 2.2	28.3 ± 1.5	25.7 ± 2.4	< 0.001; A > B > D, A > C > D,

Proportion of participants is in parenthesis.

Results are expressed in mean and standard deviation.

Key : OA, healthy older adults; iMCI, idiopathic Mild Cognitive Impairment; aMCI, amnesic Mild Cognitive Impairment; naMCI, non-amnesic Mild Cognitive Impairment; AD, Alzheimer's disease; PD, Parkinson's disease; iRBD, idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder; MMSE, Folstein et al.'s (1975) Mini-Mental State Examination (maximum score of 30).

<sup>a</sup> Chi-square analyses

**Table 2**  
**Cognitive Performance on Neuropsychological Assessment**

Composite Scores	OA	aMCI	naMCI	AD	<i>p</i>
	n = 49	n = 39	n = 25	n = 41	
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	
Episodic Memory	0.05 ± 1.16	-1.83 ± 1.06	0.27 ± 1.02	-3.67 ± 1.31	<0.001; D < B < A, B < C, D < C
Executive Functions	0.17 ± 0.59	-0.72 ± 1.35	-1.18 ± 0.80	-1.05 ± 0.76	<0.001; C < A, B < A, D < A

Results represent the mean and standard deviation of z scores.

Key : OA, healthy older adults; aMCI, amnesic Mild Cognitive Impairment; naMCI, non-amnesic Mild Cognitive Impairment; AD, Alzheimer's disease.

**Table 3**  
**Summary of ROC Analyses with Cut-off Scores**

Group Comparison	OA vs AD		OA vs aMCI		OA vs naMCI	
<b>Prospective Component</b>						
Cutoff	0 / 2	≤ 1 / 2	0 / 2	≤ 1 / 2	0 / 2	≤ 1 / 2
Sensitivity, %	73	93	23	46	4	28
Specificity, %	100	86	100	86	100	86
PPV, %	100	84	100	72	100	50
NPV, %	82	93	62	67	23	70
Accuracy Value	0.73	0.78	0.23	0.32	0.04	0.14
AUC (95% CI)	0.94** (0.89-1.00)		0.68* (0.56-0.79)		0.57 (0.43-0.71)	
<b>Retrospective Component</b>						
Cutoff	0 / 2	≤ 1 / 2	0 / 2	≤ 1 / 2	0 / 2	≤ 1 / 2
Sensitivity, %	49	85	3	28	0	16
Specificity, %	100	98	100	98	100	98
PPV, %	100	97	100	92	NA	80
NPV, %	70	89	56	63	66	70
Accuracy Value	0.49	0.83	0.03	0.26	0	0.14
AUC (95% CI)	0.92** (0.86-0.99)		0.63* (0.51-0.75)		0.57 (0.43-0.71)	

Accuracy value is according to the Youden Index.

Values in parentheses denote 95 % CI.

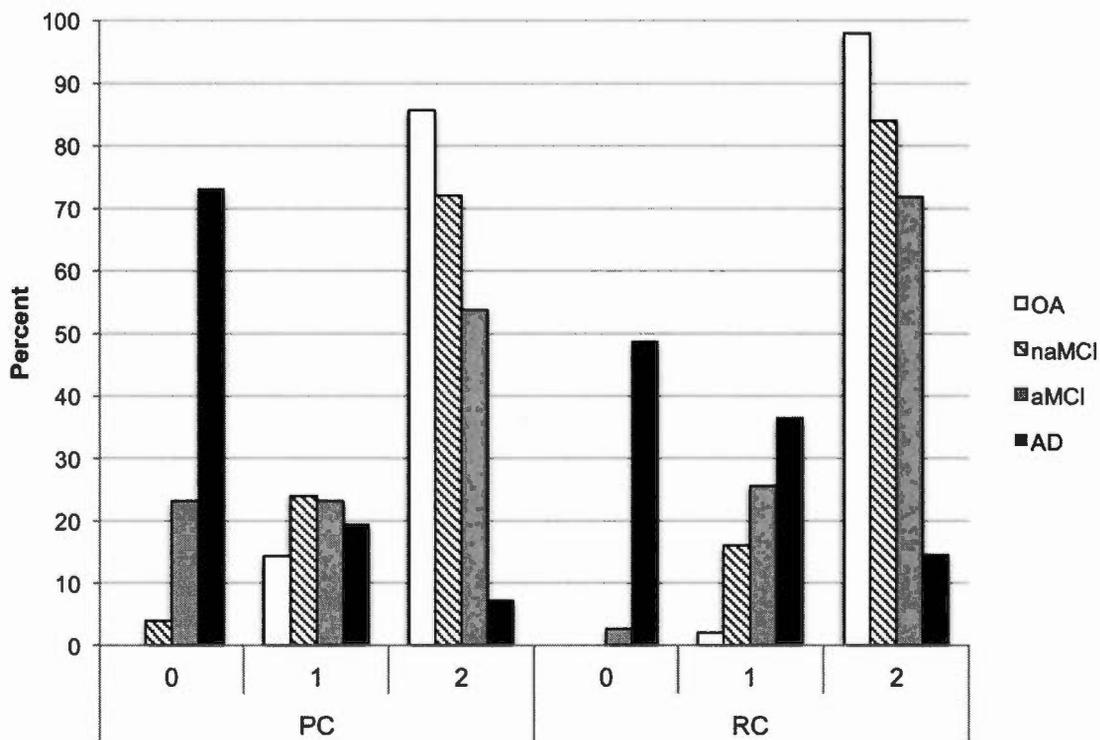
Key : PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUC, area under the curve; OA, healthy older adults; aMCI, amnesic Mild Cognitive Impairment; naMCI, non-amnesic Mild Cognitive Impairment; AD, Alzheimer's disease.

\*Significant value ( $p < .05$ ).

\*\*Significant value ( $p < .001$ ).

## Figures

**Figure 1**  
Performance on the Envelope Task



*Figure 1.* Non-dichotomized scores on the prospective and retrospective components of the envelope task. Key: OA, healthy older adults; aMCI, amnesic Mild Cognitive Impairment; naMCI, non-amnesic Mild Cognitive Impairment; AD, Alzheimer's disease.

CHAPITRE III

DEUXIÈME ARTICLE

PROSPECTIVE MEMORY IN REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER WITH OR  
WITHOUT MILD COGNITIVE IMPAIRMENT : A PRELIMINARY STUDY

**Prospective Memory in REM Sleep Behavior Disorder  
with or without Mild Cognitive Impairment : a preliminary study**

Sonia Marcone<sup>1,2</sup>, Jean-François Gagnon<sup>1,2</sup>, Catherine Desjardins<sup>2</sup>, Annie-Claude David<sup>2</sup>,  
Ronald B. Postuma<sup>2,3</sup>, Jacques Montplaisir<sup>2,4</sup>, Sven Joubert<sup>5,6</sup> and Isabelle Rouleau<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>. Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>2</sup>. Center for Advanced Research in Sleep Medicine, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>3</sup>. Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, QC, Canada

<sup>4</sup>. Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>5</sup>. Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>6</sup>. Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, Canada

<sup>7</sup>. Hôpital Notre-Dame du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

Correspondence concerning this article should be addressed to Drs Isabelle Rouleau or Jean-François Gagnon, Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888 succursale Centre-Ville, Montreal, QC, Canada, H3C 3P8. E-mail: [rouleau.isabelle@uqam.ca](mailto:rouleau.isabelle@uqam.ca) or [gagnon.jean-francois.2@uqam.ca](mailto:gagnon.jean-francois.2@uqam.ca)

Running Title : S. Marcone et al.

**Référence** : Marcone, S., Gagnon, J.-F., Desjardins, C., David, A.-C., Postuma, R.B., Montplaisir, J., Joubert, S., & Rouleau, I. (2018). Prospective memory in idiopathic REM sleep behavior disorder with or without mild cognitive impairment : a preliminary study. *The Clinical Neuropsychologist*, DOI: 10.1080/13854046.2018.1435825.

---

Number of tables : 5

Number of figures : 1

### 3.1 Abstract

**Objective.** The ability to execute delayed intentions, known as prospective memory (PM), is crucial to everyday living. PM failures are reported in mild cognitive impairment (MCI) and Parkinson's disease, however no study to date has investigated PM functioning in individuals at high risk of developing these conditions, precisely those diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD). We aimed to assess PM in iRBD according to patients' cognitive status and to determine the underlying nature of their difficulties. **Method.** Fifty-eight participants, including 20 healthy controls (HC) and 38 polysomnographic-confirmed iRBD patients with (iRBD-MCI = 13) or without (iRBD-nMCI = 25) MCI participated in this study. Following a neuropsychological assessment, PM was evaluated using a self-administered questionnaire (PRMQ), a simple clinical measure (envelope test), and a laboratory cue salience task. **Results.** No significant group differences were noted on the PRMQ and envelope test. On the PM laboratory task, non-parametric analyses revealed better detection accuracy in HC than both iRBD groups for all high and low salient cues. While iRBD-nMCI and iRBD-MCI patients performed similarly on the high salient condition, the latter showed significant difficulty in detecting low salient cues. Multiple regression analyses revealed executive dysfunction as the best predictor to significantly account for differences in the low salient condition in iRBD. **Conclusion.** PM difficulties in iRBD are most important in patients with MCI (vs without MCI) and may be attributed to a gradual alteration in executive mechanisms. PM impairment could act as a promising indicator of early cognitive dysfunction in iRBD.

**Keywords :** prospective memory; mild cognitive impairment; REM sleep behavior disorder; Parkinson's disease

### 3.2 Introduction

The ability to execute delayed intentions, known as prospective memory (PM), serves an important purpose in daily living. Among numerous examples, it is what allows us to remember to take a pill at bedtime or to attach an important document in an email. Typically, PM is solicited during an ongoing activity by alerting an individual to perform an intention in the near future, known as the prospective component (PC: remembering *when* it needs to be executed), and by initiating a spontaneous retrieval of the intention's content, known as the retrospective component (RC: remembering *what* needs to be done) (Einstein & McDaniel, 1996b; Ellis, 1996; Graf & Utzl, 2001). By definition, prospective remembering is prompted by the detection of previously determined time (time-based PM condition) or target cues (event-based PM condition) appearing in the environment during an ongoing activity (McDaniel & Einstein, 2007). Both distinct cognitive functions encompassing PM (PC and RC) depend largely on prefrontal (Bisacchi, 1996; Burgess & Shallice, 1997; Glisky, 1996; West, 1996) and medial-temporal systems (Cohen, O'Reilly, 1996; McDaniel & Einstein, 2007). There is also robust neuropsychological evidence suggesting the critical implication of executive functions in forming, initiating and executing an intention whereas retaining its content demands a retrospective memory storage capacity associated with hippocampal functioning (Ellis, 1996; Kliegel, Altgassen, Hering, & Rose, 2011; Kliegel, Martin, McDaniel, & Einstein, 2002; McDaniel & Einstein, 2007; McDaniel et al., 1999).

According to the Multiprocess Theory (McDaniel & Einstein, 2000), successfully performing a PM task is either supported by an automatic spontaneous retrieval or by a controlled strategic monitoring of the environment. The implicit selection of either process depends on a variety of parameters, including (but not limited to) the cognitive load of the ongoing activity and the intention as well as the properties of the target cue paired to the intention. Many have specifically investigated the relative effect of target cue perceptual

distinctiveness (or salience) on PM performance (Barban et al., 2014; Brandimonte & Passolunghi, 1994; Cohen, Dixon, Lindsay, & Masson, 2003; Dagenais et al., 2016b; Drolet, 2015; Einstein, McDaniel, Manzi, Cochran, & Baker, 2000; Lecomte et al., 2010; Mahy et al., 2014; McDaniel et al., 1999; West, Herndon, & Crewdson, 2001). Intuitively, results suggest that detection accuracy benefits from perceptually salient cues as opposed to non-perceptually salient ones. Additionally, Cohen et al. (2003) demonstrated that manipulating perceptual salience of PM cues enhanced the efficiency of the PC while having no reliable effect on the RC.

As cognitive resources gradually decline with the advancement in age (Craik, 1986; Craik & McDowd, 1987), the older aged community frequently complain of PM failures (i.e. forgetting to take medication) and its consequences on everyday life (Crovitz & Daniel, 1984; Kliegel & Martin, 2003; Maylor, 1990; McDaniel & Einstein, 2007; Smith, Della Sala, & Logie, 2000; Terry, 1988). The effects of aging on PM have gained a considerable amount of interest, especially among patients diagnosed with neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease (AD) (Huppert & Beardsall, 1993; Huppert et al., 2000; Jones, Livner, & Bäckman, 2006; Kazui et al., 2005; Kinsella, Ong, Storey, Wallace, & Hester, 2007; Lee, Shelton, Scullin, & McDaniel, 2016; Martins & Damasceno, 2008; Maylor, Smith, Della Sala, & Logie, 2002; van den Berg et al., 2012) and Parkinson's disease (PD) (Kliegel, Altgassen, Hering, & Rose, 2011). In comparison to healthy older adults, significant PM deficits have been consistently reported in PD patients without dementia (Altgassen et al., 2007; Costa, Caltagirone, & Carlesimo, 2017; Costa, Carlesimo, & Cartagirone, 2012; Costa et al., 2008b; Costa et al., 2008a; Costa et al., 2008; de Vito et al., 2012; Foster et al., 2009; Foster et al., 2013; Katai et al., 2003; Kliegel et al., 2011; Kliegel, Philips, Lemke, & Kopp, 2005; Pagni et al., 2011; Raskin et al., 2011; Rose et al., 2010; Rose et al., 2011; Smith, Souchay, & Moulin, 2011; Unti et al., 2009; Whittington et al., 2006) as well as in those presenting a concomitant mild cognitive impairment (MCI) (Costa et al., 2015), an intermediate condition between normal and pathological cognitive aging

regarded as an important risk factor for the development of dementia (Gauthier et al., 2006). It is suggested that the neurobiological alterations in frontal-striatal brain circuitry in PD along with the resulting cognitive deficits, predominantly in attention and executive functioning, consequently disrupts PM's integrity. PM impairment has also been reported in individuals with an idiopathic form of MCI (Blanco-Campal, Coen, Lawlor, Walsh, & Burke, 2009; Cardenache, Burguera, Acevedo, Curiel, & Loewenstein, 2014; Costa, Caltagirone, & Carlesimo, 2011; Costa, Perri, Serra et al., 2010; Costa et al., 2010; Delprado, Kinsella, Ong, & Pike, 2013; Delprado et al., 2012; Karantzoulis, Troyer, & Rich, 2009; Kazui et al., 2005; Lee et al., 2016; Niedzwienska, Kvavilashvili, Ashaye, & Neckar, 2017; Schmitter-Edgecombe, Woo, & Greenly, 2009; Tam & Schmitter-Edgecombe, 2013; Thompson, Henry, Rendell, Withall, & Brodaty, 2010; Troyer & Murphy, 2007; van den Berg et al., 2012; Wang et al., 2012; Zhou et al., 2012) and has been regarded as a culprit to their daily functional limitations (Schmitter-Edgecombe et al., 2009). Furthermore, studies have demonstrated that a PM assessment is seen as more sensitive in discriminating MCI than traditional retrospective memory measures (Blanco-Campal et al., 2009; Duchek, Balota, & Cortese, 2006; Huppert & Beardsall, 1993; McDaniel, Shelton, Breneiser, Moynan, & Balota, 2011). Taken together, given MCI's high risk of transitioning to dementia, it is suggested that PM impairment in MCI may represent an early indicator of pathological cognitive decline (McDaniel & Einstein, 2007).

Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) is a parasomnia characterized by abnormal and undesirable motor activity due to a loss of muscle atonia that normally accompanies rapid eye movement sleep state (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Recent compelling evidence of anatomical and functional anomalies in iRBD similar to those observed in PD and dementia with Lewy bodies have led many to consider this sleep disorder as a major risk factor and important precursor for neurodegenerative disease (Howell & Schenck, 2015). The estimated risk to conversion from iRBD to synucleinopathies has been shown to gradually increase from 25 to 90 % in

the span of 5 to 12 years upon iRBD diagnosis (Iranzo et al., 2006; Iranzo et al., 2013; Postuma et al., 2015; Schenck, Boeve, & Mahowald, 2013). Numerous potential markers of neurodegeneration have also been identified in iRBD patients, including altered cognitive performance in attention, executive functions, episodic memory and visuospatial abilities (Fantini et al., 2011; Ferini-Strambi et al., 2004; Gagnon et al., 2009; Marques et al., 2010; Massicotte-Marquez et al., 2008; Terzaghi et al., 2008; Terzaghi et al., 2013). Moreover, MCI is a common feature in iRBD (Gagnon et al., 2009; Iranzo et al., 2006; Molano et al., 2010; Terzaghi et al., 2013), affecting 50 % of patients. The most predominant cognitive domain impaired in RBD is attention and executive functions (Gagnon, Bertrand, & Génier Marchand, 2012; Génier Marchand et al., 2017). A recent study has further reported that iRBD patients presenting a concomitant MCI are more vulnerable to neurodegeneration and have an increased risk of developing dementia in later years (Génier Marchand et al., 2017).

Despite the known PM impairment in PD and MCI, equally investigating the state of PM functioning in iRBD has been disregarded by the literature. Indeed, a significant proportion of iRBD patients report cognitive complaints that specifically interfere with daily functioning (e.g. difficulty multitasking, forgetting to do something important), yet these are rarely assessed and detected through routine clinical evaluations (Boeve, 2010). Due to the high risk of dementia associated to iRBD, documenting PM functioning in patients could serve to better characterize their cognitive profile, to further understand the functional impact of any underlying cognitive alterations, and ultimately, to determine if it could be a useful predictive marker of neurodegeneration in clinical settings. The primary aim of the present study was to assess PM in a sample of iRBD patients using various measures, two of which can be easily administered in a clinical setting: a self-reported questionnaire and an envelope test. The third was a laboratory task specifically designed to investigate the impact of target perceptual salience on PM performance. Predictions were that iRBD patients with concomitant MCI (iRBD-MCI) would perform poorly on all PM

measures, especially in those demanding greater cognitive resources (i.e. detecting low salient cues) in comparison to cognitively intact iRBD patients (iRBD-nMCI) and healthy controls (HC). A second objective was to identify the underlying cognitive dysfunctions that may contribute to PM failures in iRBD-MCI patients. Given the similarities in cognitive profiles between iRBD-MCI and PD-MCI patients, we expected the former's PM impairment to be attributed to significant frontal executive dysfunction (and not to hippocampal function known to be less impaired in iRBD).

### 3.3 Method

#### 3.3.1 Participants

Forty-two RBD patients were recruited from the Center for Advanced Research in Sleep Medicine of the *Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*. iRBD diagnosis was established by a sleep specialist (J.M.) according to the International Classification of Sleep Disorders – Third Edition criteria and a baseline polysomnographic recording (American Academy of Sleep Medicine, 2005; Montplaisir et al., 2010). For inclusion, francophone or fluently bilingual patients were required to be between 40 and 85 years of age and to have completed at least 5 years of formal education. In addition, all patients underwent a neurological exam performed by a movement disorders specialist (R.B.P.), which included a motor symptom severity evaluation using Part III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (Fahn et al., 1987), as well as a systematic neuropsychological assessment (J.-F.G., C.D. or A.-C.D.). Patients were excluded if presenting any of the following: (a) sleep apnea syndrome defined as an apnea index  $> 10$  or a combined apnea-hypopnea index  $> 20$  per hour of sleep; (b) parkinsonism according to the Unified Kingdom Brain Bank criteria (Gibb & Lees, 1988) or any other neurological disorder; (c) dementia according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000) criteria and the neuropsychological assessment; (d) major psychiatric disorders (major depression, schizophrenia, bipolar disorder)

according to the DSM-IV-TR; (e) history of diabetes, unstable hypertension, traumatic brain injury, brain tumour, stroke, encephalitis, chronic obstructive pulmonary disease or EEG abnormalities suggestive of epilepsy. For comparative purposes, 23 healthy controls (HC) were recruited from the community through newspaper advertisements or by word of mouth and underwent the same selection protocol as iRBD patients. All participants completed self-administered questionnaires to assess depression and anxiety symptom severity using the Beck Depression Inventory – Second Edition (BDI; Beck, Steer, & Brown, 1996) and the Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck, 1990), respectively. Hospital and university ethic committees approved the present study, and all subjects provided written informed consent prior to participation.

### 3.3.2 Neuropsychological Assessment and MCI Diagnosis

All cognitive assessments were conducted in an ON-medication status. A neurologist (R.B.P.) briefly screened participants for dementia using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Nasreddine, 2005). In addition, a systematic battery of cognitive tests (Table 1) was administered and scored by a neuropsychologist (J.-F.G., C.D. or A.-C.D.) according to standard procedures (Strauss et al., 2006). Similar to a previous study (Gagnon et al., 2009), three cognitive domains were assessed, namely attention and executive functions, episodic learning and memory as well as visuospatial abilities. Language skills (other than verbal fluency) and agnosia (other than visuospatial abilities) were not systematically assessed since they are generally preserved in iRBD and in early PD or dementia with Lewy bodies.

The neurologist and neuropsychologists held a consensus meeting in order to attribute a cognitive status to each participant: normal cognition, MCI, or dementia. MCI diagnosis was determined using the following criteria: (1) subjective cognitive concern or complaint from the participant, spouse or other informant during the structured interview or on the

Cognitive Failures Questionnaire (Broadbent, Cooper, Fitzgerald, & Parkes, 1982) (total score > 24, or responses of 3 (quite often) or 4 (very often) given on at least one item; (2) objective evidence of cognitive decline characterized by a performance  $\geq 1.5$  standard deviation below the standardized mean on at least two variables pertaining to the same cognitive domain; (3) a general preservation of functional daily living activities (i.e., taking medication, continued ability to perform household chores, managing finances, running errands); (4) absence of dementia; and (5) absence of medication-induced or other medical/psychiatric conditions that may better explain the observed cognitive decline (Gagnon et al., 2009; Petersen & Morris, 2005).

### 3.3.3 Prospective Memory Assessment

Participants first completed the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ) (Smith et al., 2000), a 16-item self-report measure designed to rate the frequency of PM and retrospective memory (RM) failures in everyday life using a 5-point scale: (1) never, (2) rarely, (3) sometimes, (4) often and (5) very often. A higher total score on the PRMQ reflects frequent memory errors in daily life.

As a second PM measure, the envelope test (Huppert et al., 2000) was embedded in the neuropsychological assessment. Quick and simple to administer, it was developed to individually assess the prospective and retrospective memory components. Instructions and scoring are detailed in a recent publication (Marcone et al., 2017). In this task, the participant is instructed to spontaneously perform two actions after having written a dictated name and address on a blank envelope provided by the evaluator: (1) to seal and (2) to write their own initials along the envelope's flap. Prompts are given if the participant initiates a partial or no response. Performance on the PC is scored as follows: spontaneously completing both or either one of the two intended actions (envelope sealed and/or initials written on the flap) represents a score of 2 or 1, respectively. In absence of response or when intentions are incomplete (PC score of 0 or 1, respectively), a point is

given for each recalled intention upon prompting (RC) with scores ranging from 0 (both intentions are forgotten) to 2 (both intentions are remembered). This informs the evaluator if prompting is beneficial to retrieval of the encoded intentions. According to Huppert et al.'s (2000) previously described scoring instructions, the performance of each PM component is then dichotomized. A successful PC performance is defined as the ability to execute at least one (PC score = 1) or both (PC score = 2) intentions without a prompt, whereas an unsuccessful PC performance represents failure to respond without a prompt (PC score = 0). Regarding the RC, performance is defined as successful if the participant remembers, with or without a prompt, the contents of both intentions (RC score = 2) and unsuccessful if the contents of either one (RC score = 1) or both (RC score = 0) intentions are forgotten.

Later in the assessment, participants were informed that the following test would quiz their general knowledge on a variety of topics, like pop culture, sports, geography, and science to name a few. This laboratory computerized task, adapted from previous studies (Einstein, McDaniel, Richardson, Guynn, & Cunfer, 1995b; McDaniel et al., 1999), included 65 multiple choice questions that were selected from a popular French Canadian trivia game (*Le Docte Rat*) or suggested by colleagues (i.e. *Combien d'étages avaient les deux tours jumelles du World Trade Center de New York?* How many floors did each World Trade Center twin tower in New York have? and *Quel est le titre de la chanson thème du film Titanic, interprétée par Céline Dion?* What is the title of the blockbuster film Titanic's theme song, recorded by Celine Dion?). Each question, varying from one to two sentences long, along with three possible answers was presented on a laptop screen for 15 seconds. The controlled time exposed to each question was established on the basis of a pilot study in order to accommodate for slower processing observed in older adults. Participants were instructed to carefully read each question and select their answer by pressing one of the three response keys on the keyboard marked with the labels A, B and C. To further increase ongoing task absorption, participants were also instructed to rate their degree of confidence

after each response (i.e. How certain are you of your answer? 1 = not at all certain to 5 = very certain). To implement event-based PM, participants were also instructed at the onset to press the spacebar (marked by a red sticker) whenever the word *premier* (translated as *first*) was included in a trivia question. Target distinctiveness was manipulated so that the cues were either written in uppercase (PREMIER; high salient condition) or in lowercase letters (*premier*; low salient condition) while all other words in the sentence were written in lowercase letters. A total of ten target cues (five for each condition) were randomly embedded in the ongoing trivia task. Two sets of the task were designed in order to counterbalance which type of target cue would appear first during the course of the ongoing task, either high salient (Set 1) or low salient (Set 2). To enhance the task's complexity, ten semantic distractors varying in perceptual distinctiveness were also embedded in the ongoing trivia task (i.e. *dernier* translated as *last* or *petit* translated as *small*) but did not require any action to be performed (no associated intention). Two practice items, one depicting each condition, were administered and response feedback was provided in order to ensure full understanding of the task instructions. The ongoing trivia questionnaire began 10 minutes later and lasted a total of twenty minutes. Scoring included counting the number of high and low target cues correctly detected (0 to 5 points for each condition) for a maximum total of 10 points. We then dichotomized scores on each condition into high ( $\geq 4$  points) and low ( $\leq 3$  points) PM performance. Once the task was completed, participants were queried on their memory for the task instructions by asking: "In the task you've just completed, you were instructed to answer multiple choice trivia questions as well as rate your level of certainty following each given answer. What other action was required during this task?" Prompts were given in case of difficulty retrieving information or forgetfulness. Finally, participants were also questioned on the type of approach used to aid their search and detection of target cues during the ongoing activity. While this was a more qualitative measure, answers to the open-ended question were classified in two different categories: (1) those who admitted to using no particular strategy and claimed that the target cues stood out from the rest of the words in the sentence (pop-out effect) were considered as using an

automatic spontaneous retrieval (automatic process category) and (2) those who described using some sort of strategy (e.g. scanning the phrase to check if the target word was included in the sentence before answering the trivia question) seemed to allude that they were adopting a strategic monitoring of the environment (strategic process category).

#### 3.3.4 Statistical Analysis

Raw data was analysed using SPSS 24. Preliminary analyses were performed to explore assumptions and transformations were computed when necessary. The total sample was divided into subgroups according to medical and cognitive status: HC vs. iRBD-nMCI vs. iRBD-MCI. Group comparisons on normally distributed demographic, clinical, and selected cognitive continuous variables were calculated using one-way analyses of variance (ANOVA), followed by post hoc tests using Gabriel's procedure for unequal sample sizes. Analyses of covariance or with repeated-measures designs were followed by planned contrasts when necessary (e.g. PM and RM failures on the PRMQ). Chi-square tests ( $\chi^2$ ) were used for categorical demographic variables (e.g. gender) as well as certain PM performances, specifically in order to compare proportions of participants that succeeded or failed on the prospective and retrospective components of the envelope test (based on dichotomized scores) as well as on the reported approach used for target cue detection on the laboratory task. Non-parametric Mann-Whitney U tests followed by Wilcoxon Signed Rank tests were conducted for abnormally distributed continuous variables (e.g. PM laboratory task). When necessary, effect size using Cohen's criteria (1988) was calculated to determine the strength of between-group differences. When contingency tables ( $\chi^2$ ) were performed, effect sizes were determined using the phi coefficient ( $\phi$ ) or Cramer's V ( $\phi_c$ ) for 2 x 2 contingency tables or larger, respectively. Results were considered significant at an alpha level of .05. Pearson and Spearman correlations were also computed in order to investigate any possible association between demographic or clinical variables (i.e. education, BAI and BDI scores) and performance on PM measures.

*Generated cognitive indexes.* The contribution of episodic memory and executive systems to the performance on the PM laboratory task was evaluated using scores obtained from the neuropsychological assessment that were reduced to smaller indexes of cognitive functioning. Raw scores were first converted to z scores, then grouped according to their respective cognitive domain, selected on an a priori theoretical and clinical basis, and finally averaged to generate distinct composite cognitive indexes. Factor and reliability analyses were performed in order to verify the quality and internal validity of each index. Thus, two cognitive indexes were obtained, one for memory functioning (Cronbach's  $\alpha = .86$ ) and another for executive functioning (Cronbach's  $\alpha = .71$ ). Neuropsychological tests selected to represent each cognitive index are listed in Table 1. Controlling education, ANCOVAs were conducted in order to compare the memory and executive functioning between groups. Spearman correlations were then used in iRBD patients to look for possible associations between the generated cognitive indexes and performance on each condition of the PM laboratory task.

---

Insert Table 1 here.

---

*Multiple regression analyses.* Multiple hierarchical regression analyses were executed to examine the impact of cognitive functioning indexes on the experimental PM performance among all iRBD patients. Age and level of education variables were entered into the first block, followed by the memory functioning index and finally the executive functioning index. F-test variance was specifically examined in order to determine if predictors substantially contributed to the model's ability to predict PM performance. More precisely, standardized b-values were analysed as they indicated the relative contribution of each predictor to the model.

## 3.4 Results

### 3.4.1 Demographic and Clinical Characteristics

From our initial sample of participants, seven were excluded: two HC due to age beyond the inclusion range, another HC for not undergoing a PSG recording and four iRBD patients (1 iRBD-nMCI and 3 iRBD-MCI) due to an incomplete PM assessment. Analyses were performed on the remaining 25 iRBD-nMCI and 13 iRBD-MCI patients (including 8 with amnesic MCI and 5 with non-amnesic MCI) as well as on 20 HC. Demographic and clinical characteristics are presented in Table 2. The three groups were similar in age,  $F(2, 57) = 1.02, p = .37$  as well as on BAI and BDI scores,  $F(2, 39) = 1.84, p = .17$  and  $F(2, 39) = 2.41, p = .10$ , respectively. Gender,  $\chi^2(1, N = 58) = 13.63, p = .001$ , education,  $F(2, 57) = 7.31, p = .002$ , and scores on the MoCA,  $F(2, 47) = 8.04, p = .001$ , differed significantly between groups. A higher proportion of men were observed in the iRBD-MCI group and iRBD patients with and without MCI were less educated than HC ( $p = .036$  and  $p = .001$ , respectively). We found lower scores on the MoCA in iRBD-nMCI and iRBD-MCI patients in comparison to HC ( $p = .043$  and  $p < .001$ , respectively). When both iRBD groups were compared, patients with MCI also had lower scores than patients without MCI ( $p = .022$ ). Furthermore, both patient groups had similar duration of RBD since symptom onset,  $F(1, 36) = .36, p = .55$ , and severity of motor manifestations,  $F(1, 34) = 2.75, p = .11$ . No significant difference was observed between the proportions of iRBD-nMCI and iRBD-MCI patients taking antidepressants or anxiolytics,  $\chi^2(1, N = 37) = .02, p = .89$  and  $\chi^2(1, N = 37) = .66, p = .42$ , respectively.

---

Insert Table 2 here.

---

### 3.4.2 Prospective Memory Performance

PRMQ: Scores on the PRMQ were significantly related to BAI and BDI and therefore considered in the following analyses. There was no significant main effect or Group x Condition (PM, RM) interaction when controlling for education as well as depression and anxiety symptoms. Frequency of PM and RM errors in everyday life were similarly reported by HC and iRBD patients (nMCI and MCI patients combined), PM:  $F(1, 32) = .024, p = .877, \text{partial } \eta^2 = .001$ , and RM:  $F(1, 32) = .748, p = .394, \text{partial } \eta^2 = .023$ , respectively. No further differences regarding PM ( $F(2, 31) = .368, p = .695, \text{partial } \eta^2 = .023$ ) and RM ( $F(2, 31) = .593, p = .559, \text{partial } \eta^2 = .037$ ) errors were found when cognitive impairment was taken into account (HC vs. iRBD-nMCI vs. iRBD-MCI).

Envelope test: There was missing data for one HC. Scores on each component of the envelope test were not correlated to education (PC:  $r_s = .245, n = 58, p = .064$  and RC:  $r_s = -.203, n = 58, p = .126$ ), BAI (PC:  $r_s = .070, n = 42, p = .661$  and RC:  $r_s = .253, n = 42, p = .106$ ) or BDI scores (PC:  $r_s = .139, n = 42, p = .380$  and RC:  $r_s = .259, n = 42, p = .098$ ). No differences were found between groups (HC vs. iRBD-nMCI vs. iRBD-MCI) regarding dichotomized performance on the envelope test's prospective and retrospective components,  $\chi^2(2, N = 57) = .663, p = .718, \phi_c = .108$ , and  $\chi^2(2, N = 57) = 2.036, p = .361, \phi_c = .189$ , respectively (Table 2). Results remained similar when comparing iRBD-nMCI and iRBD-MCI patients on both PM components.

Laboratory task: As expected, high salient targets were easier to detect than low salient targets for HC,  $z = -2.697, p = .007, r = -.60$ , and iRBD-nMCI patients,  $z = -1.998, p = .046, r = -.40$ , while a trend was observed for iRBD-MCI patients,  $z = -1.930, p = .054, r = -.53$ . Nonetheless, HC outperformed all iRBD patients combined on both the high and low conditions of the task,  $z = -3.66, p < .001, r = -.48$  and  $z = -3.420, p = .001, r = -.44$ , respectively. When iRBD cognitive status was considered, HC's detection accuracy was

better than that of iRBD-nMCI and iRBD-MCI patients on both high salient,  $z = -3.214$ ,  $p = .001$ ,  $r = -.48$ ,  $z = -3.578$ ,  $p = .001$ ,  $r = -.62$  respectively and low salient targets,  $z = -2.589$ ,  $p = .010$ ,  $r = -.39$ ,  $z = -3.492$ ,  $p < .001$ ,  $r = -.61$  respectively (Figure 1). While iRBD-nMCI and iRBD-MCI patients performed similarly on the high salient condition of the task,  $z = -1.529$ ,  $p = .141$ ,  $r = -.25$ , iRBD-MCI patients demonstrated more difficulty than iRBD-nMCI patients when detecting for low salient targets,  $z = -2.213$ ,  $p = .027$ ,  $r = -.36$ . A small iRBD-MCI sample size limited our efforts to investigate possible PM deficits in amnesic vs. non-amnesic MCI patients. BAI scores were negatively correlated with the performance on the low salient condition in iRBD-MCI patients,  $r_s = -.709$ ,  $n = 9$ ,  $p = .032$ . A positive correlation was also found between education and performance on the high and low salient condition in iRBD patients,  $r_s = .355$ ,  $n = 38$ ,  $p = .029$  and  $r_s = .376$ ,  $n = 38$ ,  $p = .020$ , respectively.

---

Insert Figure 1 here.

---

Moreover, groups differed concerning the approach used (strategic vs. automatic) throughout the task to detect cues,  $\chi^2(2, N = 58) = 8.520$ ,  $p = .014$ . Differences were specifically found between proportions of HC (65 %) and iRBD-MCI patients (15 %) who adopted a strategic monitoring approach (i.e. scanning the phrase for the cue prior to answering the trivia question),  $\chi^2(1, N = 33) = 7.823$ ,  $p = .005$ , while a trend was found when comparing HC and iRBD-nMCI patients (36 %),  $\chi^2(1, N = 45) = 3.740$ ,  $p = .053$ . Meanwhile, the rest of the sample admitted that cue detection was rather spontaneous (i.e. target word automatically noticed while reading the trivia question). Since no difference was reported between iRBD-nMCI and iRBD-MCI patients regarding type of approach used during the trivia task,  $\chi^2(1, N = 38) = 1.767$ ,  $p = .184$ , groups were combined for further analyses. After dichotomizing scores on each condition of the PM task according to the median, the proportion of iRBD patients who used either approach (strategic vs automatic) was comparable between high ( $\geq 4$  points) and low ( $\leq 3$  points) scores on the

high salient condition,  $\chi^2(1, N = 38) = 1.643, p = .200, \phi_c = -.208$ , while a trend was found regarding the low salient condition,  $\chi^2(1, N = 38) = 3.779, p = .052, \phi_c = -.315$ . In fact, the difference was particularly evident on the low scores of the latter condition where 55.3% of patients were engaged in an automatic approach in comparison to 13.2% of those who used a strategic approach. Proportion of patients who used either approach was exactly the same on the high scores (15.8 %). Regarding results on free recall of task instructions, HC differed from all iRBD patients,  $z = -2.457, p = .014, r = -.32$ , whereas iRBD-nMCI and iRBD-MCI patients were comparable,  $z = -.60, p = .548, r = -.10$ .

### 3.4.3 Cognitive Indexes

Controlling for education, group differences were noted on the memory and executive functioning indexes,  $F(2, 48) = 12.632, p < .001, \text{partial } \eta^2 = .345$ , and  $F(2, 50) = 37.136, p < .001, \text{partial } \eta^2 = .598$ , respectively (Table 3). For the memory functioning index, iRBD-MCI patients performed worse in comparison to iRBD-nMCI patients ( $p < .001$ ) and to HC ( $p < .001$ ). Meanwhile, HC and iRBD-nMCI patients performed similarly ( $p = .279$ ). For the executive functioning index, iRBD-MCI and iRBD-nMCI patients performed worse than HC (both at  $p < .001$ ), but iRBD-MCI also showed poorer performance than iRBD-nMCI patients. ( $p = .019$ ). The executive functioning index was also related to detection accuracy on the low salient condition in iRBD patients,  $r_s = .381, n = 36, p = .022$ , but not on the high salient condition,  $r_s = .196, n = 36, p = .252$ . In addition, memory functioning was not associated to the performance on both conditions of the laboratory PM task in iRBD patients,  $r_s = .117, n = 33, p = .517$  and  $r_s = .193, n = 33, p = .282$ .

---

Insert Table 3 here.

---

#### 3.4.4 Multiple Regression Analyses

Results obtained from the multiple hierarchical regression analyses conducted as a mean to predict performance on each condition of the PM task are presented in Table 4. Age and education (model 1) accounted for only 13.2 % of the variance observed on the high salient condition of the task. When the other two predictors of cognitive indexes were then included, the memory and executive functioning indexes (models 2 and 3, respectively), this value hardly increased and stayed at below-significant levels, 13.3 % and at 22.2 %, respectively. Therefore, inclusion of the two new predictors explained a very minimal amount of variation in high salient target detection scores among iRBD patients. Similarly, age and education (model 1 at 13.8 %) as well as the memory functioning index (model 2 at 15.8 %) explained very little variation in low salient target detection scores. However, when the executive functioning index was added to the model, this value increased significantly from 15.8 to 30.2 %. Taken together, results suggest that memory functioning did not significantly relate to either condition of the PM task, whereas executive functioning performance seemed to be associated to the more complex condition of the task (i.e. low salient condition).

---

Insert Tables 4 and 5 here.

---

#### 3.5 Discussion

This study sought to investigate PM functioning in iRBD patients. The results first indicated that iRBD patients, with or without MCI, considered possessing good memory skills in everyday life. Indeed, they did not report substantially more prospective nor retrospective memory failures than HC on the PRMQ. An objective assessment of PM revealed that all groups performed comparably on a simple clinical task (envelope test), but differed significantly on a more complex, attention-demanding laboratory task. Compared

to HC, PM deficits observed in iRBD patients were characterized by difficulties detecting high and low salient cues, with the iRBD-MCI group being disproportionately impaired on the latter condition. Executive functioning was the only determining factor capable of predicting iRBD's PM performance on the low salient condition, lending support to a suggested executive dysfunction attributing to compromised prospective remembering in iRBD, at least in regard to intentions that need to be carried out under complex conditions. To our knowledge, this is the first study to report altered PM functioning in patients diagnosed with iRBD, irrespective of their cognitive status. PM impairment in this clinical population may appear subtly, unnoticed or overlooked by the patient and undetected by simple tasks.

Contrary to our expectations, the observed ceiling effect on the envelope test is a clear indication that both iRBD groups easily executed intentions. Although limited, previous studies have regarded the envelope test as an excellent clinical measure in discriminating between HC and mildly demented AD patients (Huppert et al., 2000; Marcone et al., 2017) as well as amnesic MCI (aMCI) individuals (Delprado et al., 2012; Lee et al., 2016), while its diagnostic properties in non-amnesic MCI (naMCI) remained undetermined. According to our recent published findings (Marcone et al., 2017), although the envelope test was specific in distinguishing MCI individuals from healthy older adults, its sensitivity was modest, especially in patients presenting a naMCI subtype. Extrapolating from these results, it is possible that the low attention-demanding nature of this task (i.e. low cost on strategic monitoring) may be less adapted and less sensitive to iRBD's subtle cognitive difficulties. Due to a lack of studies on PM in iRBD, further research is required to support our reasoning. Previous researchers have observed a beneficial impact of high salient cues on PM performance in younger and older adults (Barban et al., 2014; Brandimonte & Passolunghi, 1994; Cohen et al., 2003; Einstein & McDaniel, 1990b; Einstein et al., 2000; McDaniel et al., 1999; West et al., 2001), in individuals presenting aMCI and naMCI (Thompson et al., 2017; Drolet, 2015) as well as in patients suffering from multiple

sclerosis (Dagenais et al., 2016b). Although results could not be controlled for between group differences on years of formal education, our present study similarly noted that perceptually distinctive PM cues improved detection accuracy for all participants. In other words, cues that weren't strikingly noticeable from the rest of the background stimulus (low salient condition) were generally harder to detect. However, in comparison to HC, iRBD patients (nMCI and MCI) demonstrated clear signs of PM impairment characterized by an overall difficulty in detecting cues, whether visually salient or not. As expected, performance on only one of the task's conditions distinguished iRBD-nMCI from iRBD-MCI: both groups performed similarly (but poorly compared to HC) on the high salient condition, but only MCI patients presented an additional difficulty detecting low salient cues.

According to a recent review (Gagnon et al., 2012), iRBD's cognitive profile typically includes a predominant alteration of attention and executive domains. As a second objective to our study, we provide initial evidence that these faulty underlying cognitive systems may have contributed to iRBD's PM impairment. In comparison to HC, the neuropsychological assessment revealed that, although considered "clinically" normal, iRBD-nMCI patients displayed poor executive functioning (with preserved hippocampal functioning) and iRBD-MCI patients had an even poorer executive functioning with additional altered memory functioning. Considering the results yielded from the multiple regression analyses, it is important to note that none of the entered variables in the model (age, education, memory and executive functioning) could significantly explain the variance in high salient target detection among iRBD patients (MCI and MCI combined), while it was only the executive functioning index that could do so in the low salient condition.

According to McDaniel & Einstein (2000), distinct parameters of the PM task may increase the likelihood of soliciting a strategic as opposed to an automatic process. Our laboratory

PM task's paradigm included non-distinctive PM cues and a high engaging ongoing activity, parameters known to depend heavily on attention and executive resources in order to strategically monitor the environment to prompt intention execution (Burgess & Shallice, 1997). As expected, iRBD-MCI patients' difficulty in detecting low salient cues was attributed to significant executive dysfunction, but it was surprising to discover that this also seemed to be the case for iRBD-nMCI patients (albeit to a lesser degree). Interestingly, the latter suggests that PM deficits could be included among the cognitive processes that may have already silently begun their pathological decline in iRBD patients still considered clinically "normal". Hypothetically, compromised detection accuracy for low salient PM cues in iRBD may be specifically due to a limited ability to monitor the environment, consequently leading both groups (even more so the MCI group) to overlook or to ignore cues in passing. Our study gave us some leads to consider this aspect as a majority (55.3 %) of low scoring iRBD patients (nMCI and MCI) admitted to adopting an automatic approach to cue detection throughout the ongoing activity. Weakened cognitive resources probably lead them to implicitly favor an automatic detection (i.e. "pop-out" effect), a mechanism known to implicate an associative memory system and to pose less cognitive strain as opposed to strategic monitoring (Einstein & McDaniel, 1990a) and thus hindering their ability to identify low salient cues. Alternatively, difficulty detecting the latter could also be explained by the fact that iRBD patients were deeply absorbed in the ongoing activity, rendering them incapable of temporarily disengaging from it in order to execute intentions. This seems plausible since all iRBD patients performed lower on neuropsychological tests assessing switching and inhibitory mechanisms. According to our qualitative observations, the trivia questionnaire indeed seemed to sufficiently grasp participants' interest (high degree of absorption) in testing their general knowledge, as many were curious to know their global score once the task was completed. Further studies are required in order to support this subjective statement (e.g. analyzing reaction times).

While the previous remarks strengthen the premise that the integrity of executive functions greatly influences iRBD's performance on challenging PM tasks, it is important to highlight that what may be causing iRBD-nMCI and iRBD-MCI to perform poorly on the high salient condition of the task remains unclear. According to our results, neither executive nor memory functioning could significantly predict performance on this condition. Further, while most iRBD patients adopted a typical automatic scanning approach, almost half (42.1 %) still had a low scoring performance. Along the same lines as to what has been recently mentioned by Thompson et al. (2017), since tasks that are lower in strategic demands (i.e. distinctive PM cues) were also poorly detected by all iRBD patients, it is possible that an even rudimentary level of PM function is the cause for impairment. One thought could be that PM impairment in iRBD may be partly associated to retrospective memory difficulties since significant differences were noted between HC and all iRBD patients when briefly questioned on task instructions upon completion. Pairing this result with that of the neuropsychological assessment, it appears more plausible for iRBD-MCI than for iRBD-nMCI to have simply forgotten the intended action to perform given their low score on tests of memory functioning.

Many agree that PM should be routinely assessed in clinical practice since it may uniquely contribute to the prediction of dementia onset (van den Berg et al., 2012). In studies on AD patients, PM impairment has been detected in the disease's early stages and considered more predominant than retrospective memory difficulties (Driscoll, McDaniel, & Guynn, 2005; Duchek et al., 2006; Huppert & Beardsall, 1993; Maylor, 1995; McKittrick, Camp, & Black, 1992). Some PM tasks have been able to significantly discriminate healthy older adults from those with AD (Duchek et al., 2006; Huppert & Beardsall, 1993; Huppert et al., 2000) as well as have been considered sensitive to the earliest cognitive changes associated with AD up to three years before dementia diagnosis (Jones et al., 2006). Studies investigating the predictive value of PM measures in MCI are limited, but indicate nonetheless an ability to distinguish healthy older adults from individuals with aMCI

(Delprado et al., 2012; Lee et al., 2016) as well as MCI patients from AD patients (Troyer et Murphy, 2007). We therefore encourage clinicians to take interest in assessing PM among individuals diagnosed with RBD. In doing so, selecting more complex PM measures already available on the market such as the MIST (Raskin, 2009) or the CAMPRMPT (Wilson et al., 2005) is preferred given iRBD's heterogeneous cognitive profile. If detected, PM impairment should not be overlooked considering that iRBD is often accompanied by a MCI, which increases the risk of developing a synucleinopathy, like PD and dementia with Lewy bodies (Génier Marchand et al., 2017). According to a review (Kliegel et al., 2011), significant PM decline has been observed among non-demented patients with PD, especially on tasks requiring elevated demands on attention and executive resources (Costa, Peppe, Caltagirone, & Carlesimo, 2008; Raskin et al., 2011) and self-generated strategies to accomplish intentions (Smith, Souchay, & Moulin, 2011). Some have attributed PM impairment to an isolated alteration on the prospective component of PM, while the retrospective component remained relatively preserved (Costa et al., 2008b; Pagni et al., 2011; Rose et al., 2010). Others have further suggested that patients' difficulties were particularly present during the formation and initiation phases of PM requiring planning and monitoring capacities (Kliegel et al., 2011; Kliegel et al., 2005), cognitive functions known to show early decline in PD (Cools, 2006). Moreover, a recent study has noticed that patients presenting a concomitant MCI in PD show greater PM impairment in comparison to cognitively intact PD patients (Costa et al., 2015). Most studies attribute PM difficulties to the dysexecutive syndrome brought on by frontal-subcortical circuit abnormalities associated to PD. Similarities can be drawn when interpreting our results on iRBD. While further longitudinal studies are required, the present study provides strong clinical implications and offers a window of opportunity in considering PM deficits as an additional marker for neurodegeneration.

We acknowledge a number of limitations in the present study, starting with the small sample sizes, especially in regard to the iRBD-MCI group. In increasing the number of

participants and response variability, data analysis using parametric tests would control for any potential confounding variables (i.e. education, anxiety, medication use) and potentially clarify our interpretations regarding PM impairment in iRBD. Furthermore, along the same lines as McDaniel et al. (1999), we caution that our support for frontal involvement in PM is indirect since we rely on the assumption that our frontal cognitive index scores reflect the functioning of the corresponding brain regions. Although neuropsychological tests used to create the executive functioning index are thought to be sensitive to frontal dysfunction, it is quite possible that they may be associated to other cognitive processes subserved by other brain regions. Additionally, this index was limited in tasks assessing attention and monitoring capacities as well as working memory, functions known to have an influence on prospective remembering.

In conclusion, with the notion that PM could be a unique and valuable cognitive marker fostering early detection and treatment of pathological cognitive decline in older adults (McDaniel & Einstein, 2007), it is warranted to conduct further studies on iRBD, seeing as it is now a well-known risk factor for the development of neurodegenerative diseases like PD. Results indicate the presence of PM impairment, specifically in regard to detection accuracy of perceptual distinctiveness of target events, in iRBD patients with concomitant MCI as well as in patients otherwise labelled as cognitively normal. This suggests that an underlying pathological process may already be subtly hindering independent functioning of iRBD patients, even in those with unsuspecting or subclinical cognitive decline. One may generalize our preliminary findings to everyday settings and foresee PM impairment having a detrimental effect on many different aspects of iRBD patients' life, such as maintaining social and health status as well as functional autonomy. We therefore suggest that the functional impact of PM deficits should be routinely assessed in RBD as it may consequently cause great strain on quality of life in patients and their caregivers.

### 3.4 Acknowledgments

This research was supported in part by grants from the Canadian Institutes of Health Research, Fonds de recherche du Québec – Santé, and Quebec Network for Research on Aging.

### 3.5 Disclosures

No potential conflict of interest was reported by the authors.

## 3.6 References

- Altgassen, M., Zolig, J., Kopp, U., Mackinlay, R., & Kliegel, M. (2007). Patients with Parkinson's disease can successfully remember to execute delayed intentions *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*, 888-892
- American Academy of Sleep Medicine, T. F. C. H., P. J., Chairman. (2005). *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual* (Second ed.). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine Association, A. P. (2000). *DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (4th ed. Text revision. ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Beck, A. T. (1990). *Beck Anxiety Inventory* (Vol. 56).
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bisiacchi, P. S. (1996). The neuropsychological approach in the study of prospective memory. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and applications* (pp. 297-318). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Brandimonte, M. A., & Passolunghi, M. C. (1994). The effect of cue-familiarity, cue-distinctiveness, and retention interval on prospective remembering. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *47*(3), 565-587. doi: 10.1080/14640749408401128
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates *British Journal of Clinical Psychology*, *21*, 1-16
- Burgess, P., & Shallice, T. (1997). The relationship between prospective and retrospective memory: Neuropsychological evidence. . In M. A. Conway (Ed.), *Cognitive Models of Memory* (pp. 247-272). Cambridge, MA: MIT Press.
- Cohen, A.-L., Dixon, R. A., Lindsay, D. S., & Masson, M. E. J. (2003). The effect of perceptual distinctiveness on the prospective and retrospective components of prospective memory in young and old adults. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, *57*(4), 274-289
- Cohen, A. L., & O'Reilly, R. C. (1996). A preliminary theory of the interactions between prefrontal cortex and hippocampus that contribute to planning and prospective memory. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and applications* (pp. 199-225). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Cools, R. (2006). Dopaminergic modulation of cognitive function - implications for L-DOPA treatment in Parkinson's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* *30*, 1-23
- Costa, A., Carlesimo, G. A., & Caltagirone, C. (2012). Prospective memory functioning: a new area of investigation in the clinical neuropsychology and rehabilitation of Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Review of evidence. *Neurol Sci*, *33*(5), 965-972. doi: 10.1007/s10072-012-0935-y

- Costa, A., Peppe, A., Brusa, L., Caltagirone, C., Gatto, I., & Carlesimo, G. A. (2008). Levodopa improves time-based prospective memory in Parkinson's disease *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*, 601-610
- Costa, A., Peppe, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2008). Prospective memory impairment in individuals with Parkinson's disease. *Neuropsychology*, *22*(3), 283-292. doi: 10.1037/0894-4105.22.3.283
- Costa, A., Peppe, A., Zabberoni, S., Serafini, F., Barban, F., Scalici, F., . . . Carlesimo, G. A. (2015). Prospective memory performance in individuals with Parkinson's disease who have mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *29*(5), 782-791. doi: 10.1037/neu0000184
- Craik, F. I. M. (1986). A functional account of age differences in memory. In F. Klix & H. Hagendorf (Eds.), *Human memory and cognitive capabilities : Mechanisms and performances* (pp. 409-422 ). North Holland Elsevier Science Publishers
- Craik, F. I. M., & McDowd, J. M. (1987). Age differences in recall and recognition. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *13*, 474-479
- Crovitz, H. F., & Daniel, W. F. (1984). Measurements of everyday memory: Toward the prevention of forgetting *Bulletin of the Psychometric Society*, *22*, 413-414
- Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Roger, É., Jobin, C., & Duquette, P. (2016). *Prospective memory in multiple sclerosis: the impact of cue distinctiveness and executive functioning*.
- de Vito, S., Gamboz, N., Brandimonte, M. A., Barone, P., Amboni, M., & Della Sala, S. (2012). Future thinking in Parkinson's disease: an executive function? *Neuropsychologia*, *50*(7), 1494-1501. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.03.001
- Delprado, J., Kinsella, G., Ong, B., Pike, K., Ames, D., Storey, E., . . . Rand, E. (2012). Clinical measures of prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, *18*(2), 295-304. doi: 10.1017/S135561771100172X
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *16*, 717-726
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1996). Retrieval processes in prospective memory: Theoretical approaches and some new empirical findings. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and application* (pp. 115-124). Mahwah, New Jersey Lawrence Erlbaum Associates
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Manzi, M., Cochran, B., & Baker, M. (2000). Prospective memory and aging: Forgetting intentions over short delays. *Psychology and Aging*, *15*, 671-683. doi: 10.1037/0882-7974.15.4.671
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Richardson, S. L., Guynn, M. J., & Cunfer, A. R. (1995). Aging and prospective memory: Examining the influences of self-initiated retrieval processes. *Journal of Experimental Psychology*, *21*(4), 996-1007
- Ellis, J. (1996). Prospective memory or the realization of delayed intentions: A conceptual framework for research. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.),

- Prospective memory: Theory and application* (pp. 1-22). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Fahn, S., Elton, R., & Committee, M. o. t. U. D. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale In S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne & M. Goldstein (Eds.), *Recent Developments in Parkinson's Disease* (Vol. 2). Florham Park, NJ.
- Fantini, M. L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S., & Ferini-Strambi, L. (2011). Longitudinal study of cognitive function in idiopathic REM sleep behavior disorder *Sleep*, *34*, 619-625
- Ferini-Strambi, L., Di Gioia, M. R., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M., & Cappa, S. (2004). Neuropsychological assessment in idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): does the idiopathic form of RBD really exist? *Neurology*, *62*, 41-45
- Foster, E. R., McDaniel, M. A., Repovš, G., & Hershey, T. (2009). Prospective memory in Parkinson disease across laboratory and self-reported everyday performance. *Neuropsychology*, *23*(3), 347-358. doi: 10.1037/a0014692
- Foster, E. R., Rose, N. S., McDaniel, M. A., & Rendell, P. G. (2013). Prospective memory in Parkinson disease during a virtual week: Effects of both prospective and retrospective demands. *Neuropsychology*, *27*(2), 170-181. doi: 10.1037/a0031946
- Gagnon, J.-F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *66*, 39-47. doi: 10.1002/
- Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., & Marchand, D. G. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Frontiers in Neurology*, *3*, 1-5. doi: 10.3389/fneur.2012.00082
- 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. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68542-5
- Génier Marchand, D., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S., & Gagnon, J.-F. (2016). Detecting the cognitive prodrome of dementia with Lewy bodies: a prospective study of REM sleep behavior disorder. *Sleep*
- Gibb, W. R. G., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body pathogenesis in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *51*, 745-752
- Glisky, E. L. (1996). Prospective memory and frontal lobes. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective memory: Theory and applications* (pp. 249-266). Hillsdal, NJ: Erlbaum.
- Graf, P., & Uttl, B. (2001). Prospective memory: A New Focus for Research. *Consciousness and Cognition*, *10*(4), 437-450. doi: 10.1006/ccog.2001.0504
- Huppert, F., A., Johnson, T., & Nickson, J. (2000). High prevalence of prospective memory impairment in the elderly and in early-stage dementia: Findings from a population-based study. *Applied Cognitive Psychology*, *14*, S63-S81
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaria, J., M., S., Marti, M. J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). Rapid-eye movement sleep behavior disorder as an early marker for

- neurodegenerative disorder: A descriptive study. *Lancet Neurology*, 5, 572-577. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70476-8.1016/S14744422(06)70476-8
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., . . . Santamaria, J. (2013). Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(5), 443-453. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70056-5
- Katai, S., Maruyama, T., Hashimoto, T., & Ikeda, S. (2003). Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(6), 704-709. doi: 10.1136/jnnp.74.6.704
- Kliegel, M., Altgassen, M., Hering, A., & Rose, N. S. (2011). A process-model based approach to prospective memory impairment in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 49(8), 2166-2177. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.024
- Kliegel, M., & Martin, M. (2003). Prospective memory research: why is it relevant? *International Journal of Psychology*, 38(4), 193-194. doi: 10.1080/00207590244000205
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2002). Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model *Psychologische Beitrage* 44, S303-S318
- Kliegel, M., Phillips, L. H., Lemke, U., & Kopp, U. A. (2005). Planning and realisation of complex intentions in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(11), 1501-1505. doi: 10.1136/jnnp.2004.051268
- Lee, S., Ong, B., Pike, K. E., Mullaly, E., Rand, E., Storey, E., . . . Kinsella, G. J. (2016). The Contribution of Prospective Memory Performance to the Neuropsychological Assessment of Mild Cognitive Impairment. *Clin Neuropsychol*, 30(1), 131-149. doi: 10.1080/13854046.2015.1135983
- Marcone, S., Gagnon, J. F., Lecomte, S., Imbeault, H., Limoges, F., Postuma, R. B., . . . Rouleau, I. (2017). Clinical Utility of the Envelope Task in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Can J Neurol Sci*, 44(1), 9-16. doi: 10.1017/cjn.2016.298
- Marques, A., Dujardin, K., Boucart, M., Pins, D., Delliaux, M., Defebvre, L., . . . Monaca, C. (2010). REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol*, 257(3), 383-391. doi: 10.1007/s00415-009-5328-7
- Massicotte-Marquez, J., Décary, A., Gagnon, J.-F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R., . . . Montplaisir, J. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder *Neurology*, 70, 1250-1257
- Maylor, E. A. (1990). Age and prospective memory. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 42A, 471-493
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework *Applied Cognitive Psychology*, 14(S127-S144)
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective memory: An overview and synthesis of an emerging field* Thousand Oaks, CA: Sage Publications.

- McDaniel, M. A., Guynn, M. J., Glitsky, E. L., Rubin, S. R., & Routhieaux, B. C. (1999). Prospective memory: A neuropsychological study. *Neuropsychology, 13*(1), 103-110
- Molano, J., Boeve, B., Ferman, T., Smith, G., Parisi, J., Dickson, D., . . . Petersen, R. (2010). Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study. *Brain, 133*(Pt 2), 540-556. doi: 10.1093/brain/awp280
- Montplaisir, J., Gagnon, J.-F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., . . . Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord, 25*(13), 2044-2051. doi: 10.1002/mds.23257
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society 53*(4), 695-699
- Pagni, C., Frosini, D., Ceravolo, R., Giunti, G., Unti, E., Poletti, M., . . . Tognoni, G. (2011). Event-based prospective memory in newly diagnosed, drug-naïve Parkinson's disease patients. *J Int Neuropsychol Soc, 17*(6), 1158-1162. doi: 10.1017/S1355617711001214
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology, 62*, 1160-1163
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Génier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology, 84*, 1104-1113
- Raskin, S. A. (2009). Memory for Intentions Screening Test: Psychometric properties and clinical evidence *Brain Impairment, 10*(1), 23-33
- Raskin, S. A., Woods, S. P., Poquette, A. J., McTaggart, A. B., Sethna, J., Williams, R. C., & Tröster, A. I. (2011). A differential deficit in time- versus event-based prospective memory in Parkinson's disease. *Neuropsychology, 25*(2), 201-209. doi: 10.1037/a0020999
- Rose, N. S., Foster, E. T., Rendel, P. G., & McDaniel, M. A. (2010). *Prospective memory in young adults, healthy older adults and individuals with Parkinson's disease during a virtual week*. Third international conference on prospective memory, Vancouver, Canada
- Schenck, C. H., Boeve, B., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series *Sleep Medicine 14*, 744-748
- Smith, G., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2000). Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: A questionnaire study. *Memory, 8*(5), 311-321
- Smith, S. J., Souchay, C., & Moulin, C. J. A. (2011). Metamemory and prospective memory in Parkinson's Disease *Neuropsychology, 25*(6), 734-740
- Terry, W. S. (1988). Everyday forgetting: data from a diary study. *Psychological Reports, 62*, 299-303

- Terzaghi, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Zambrelli, E., Pasotti, C., Rustioni, V., & Manni, R. (2008). Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease? *Sleep Med*, *9*(4), 343-351. doi: 10.1016/j.sleep.2007.06.013
- Terzaghi, M., Zucchella, C., Rustioni, V., Sinforiani, E., & Manni, R. (2013). Cognitive performances and mild cognitive impairment in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: results of a longitudinal follow-up study. *Sleep*, *36*(10), 1527-1532. doi: 10.5665/sleep.3050
- Thompson, C. L., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A., Kochan, N. A., Sachdev, P., & Brodaty, H. (2017). Prospective memory function and cue salience in mild cognitive impairment: Findings from the Sydney Memory and Ageing Study. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1-13. doi: 10.1080/13803395.2017.1281382
- van den Berg, E., Kant, N., & Postma, A. (2012). Remember to buy milk on the way home! A meta-analytic review of prospective memory in mild cognitive impairment and dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, *18*(4), 706-716. doi: 10.1017/S1355617712000331
- West, R., Herndon, R. W., & Crewdson, S. J. (2001). Neural activity associated with the realization of a delayed intention. *Cognitive Brain Research*, *12*, 1-9
- West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychology Bulletin*, *120*, 272-292
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory Deficits in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(5), 738-754. doi: 10.1080/13803390590954236
- Wilson, B. A., Emslie, H., Foley, J., Shiel, A., Watson, P., Hawkins, K., . . . Evans, J. J. (2005). *The Cambridge Prospective Memory Test (CAMPROMPT)*. London: Harcourt Assessment

## Tables

**Table 1.** Neuropsychological Assessment and Composite Cognitive Measures

Neuropsychological Tests	Outcome Variables
<b>Attention and Executive Functions</b>	
Digit Span <sup>a</sup>	scaled score
Trail Making Test <sup>b</sup>	part A, total time (seconds) part B, total time (seconds) <sup>■</sup>
Color-Word Interference Test <sup>c</sup>	inhibition, total time (seconds) <sup>■</sup> inhibition, total errors <sup>■</sup> switching, total time (seconds) <sup>■</sup> switching, total errors <sup>■</sup>
Semantic Verbal Fluency Test <sup>d</sup>	total words in 60 seconds <sup>■</sup>
Letter Verbal Fluency Test <sup>e</sup>	total words in 60 seconds
<b>Episodic Memory</b>	
RAVLT <sup>f</sup>	total sum of trials 1 to 5 <sup>Δ</sup> immediate recall <sup>Δ</sup> delayed recall <sup>Δ</sup> delayed recognition <sup>Δ</sup>
BVMT-R or ROCF <sup>g</sup>	immediate recall <sup>Δ</sup> delayed recall <sup>Δ</sup>
<b>Visuospatial Abilities</b>	
ROCF	copy, total score
Block Design <sup>a</sup>	scaled score
Bells Test <sup>b</sup>	total omission errors

*Note.* RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure; BVMT-R: Brief Visual Memory Test-Revised; D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Functions Scale.

<sup>a</sup> WAIS-III (Wechsler, 1997).

<sup>b</sup> Tombaugh, 2004.

<sup>c</sup> Modified Version (Bohnen, Jolles, & Twijnsta, 1992) or D-KEFS (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001).

<sup>d</sup> Animals, fruits/vegetables (Lucas et al., 1998).

<sup>e</sup> Benton, Sivan, Hansher, Varney, & Spreen, 1983; Tombaugh, Kozak, & Rees, 1999.

<sup>f</sup> Rey, 1964; Schmidt, 1996.

<sup>g</sup> Osterrieth, 1944; Rey, 1941 or Benedict, 2005

<sup>h</sup> Gauthier, Dehaut, & Joannette, 1989.

<sup>■</sup> Cognitive measures included in the executive functioning composite index.

<sup>Δ</sup> Cognitive measures included in the memory functioning composite index.

**Table 2.** Demographic and Clinical Characteristics

Characteristics	HC	iRBD-nMCI	iRBD-MCI	<i>p</i>
	n = 20	n = 25	n = 13	
	A	B	C	
Men, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>	5 (25%)	17 (68%)	11 (85%)	< .05
Age, yr	65.3 ± 8.5	68.8 ± 7.5	66.6 ± 9.4	.37
Education, yr	16.2 ± 1.9	12.6 ± 3.3	13.2 ± 4.5	< .05 <sup>c</sup>
BDI-II scores	5.80 ± 5.44	10.39 ± 7.07	9.67 ± 9.61	.10
BAI scores	4.47 ± 2.90	7.83 ± 4.81	13.33 ± 12.73	.17
MoCA scores	28.17 ± 1.79	26.14 ± 2.08	24.25 ± 3.00	< .05 <sup>c,d</sup>
RBD duration, yr <sup>b</sup>	-	4.08 ± 4.01	5.00 ± 5.21	.55
UPDRS, part III <sup>b</sup>	-	5.00 ± 3.29	7.29 ± 4.86	.11
Antidepressants <sup>a</sup> , <i>n</i> (%)	-	11 (44%)	5 (41.7%)	.89
Anxiolytics <sup>a</sup> , <i>n</i> (%)	-	9 (36%)	6 (50%)	.42
PRMQ, total score	32.95 ± 8.07	37.28 ± 6.55	34.62 ± 12.73	.52
PM errors	16.95 ± 5.17	18.80 ± 4.30	18.38 ± 6.09	.88
RM errors	16.00 ± 4.09	18.64 ± 3.30	17.00 ± 6.42	.39
Envelope Task <sup>a</sup>				
PC success/failure	18/1	24/1	13/0	.72
RC	18/1	25/0	13/0	.36
success/failure				

*Note.* Results are expressed in mean and standard deviation.

HC, healthy controls; iRBD (*n* = 20), Idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (*n* = 38); nMCI, without mild cognitive impairment (*n* = 25); MCI, mild cognitive impairment (*n* = 13); BDI-II, Beck Depression Inventory second edition; BAI, Beck Anxiety Inventory; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; PRMQ, Prospective and Retrospective Memory Questionnaire; PM, Prospective memory; RM, Retrospective memory; PC, Prospective component; RC, retrospective component.

<sup>a</sup> Chi-square test.

<sup>b</sup> Non-parametric Mann-Whitney U test.

<sup>c</sup> HC versus iRBD-nMCI and iRBD-MCI patients.

<sup>d</sup> iRBD-nMCI vs iRBD-MCI patients.

**Table 3.** Cognitive Performance on Neuropsychological Assessment

Composite Scores	HC	iRBD-nMCI	iRBD-MCI	<i>p</i>
	n = 20	n = 25	n = 13	
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	
Memory Functioning	0.90 ± 0.65	0.45 ± 0.73	-0.73 ± 1.04	< .001 <sup>a, b</sup>
Executive Functioning	1.63 ± 0.96	-0.14 ± 0.63	-0.74 ± 0.39	< .001 <sup>a, b, c</sup>

*Note.* Results represent the mean and standard deviation of z scores.

HC, healthy controls (n = 20); iRBD, idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (n = 38); nMCI, no mild cognitive impairment (n = 25); MCI, mild cognitive impairment (n = 13).

<sup>a</sup> HC versus iRBD-MCI patients.

<sup>b</sup> iRBD-nMCI versus iRBD-MCI patients.

<sup>c</sup> HC versus iRBD-nMCI patients.

**Table 4.** Regression Analyses Summary for RBD Patients

Laboratory Task Conditions	$R^2$	$\Delta R^2$	$\Delta F$
<i>Low Salient Target Detection</i>			
Model 1	0.14	0.14	2.24
Model 2	0.16	0.02	0.63
Model 3	0.30	0.14	5.38*
<i>High Salient Target Detection</i>			
Model 1	0.13	0.13	2.13
Model 2	0.13	0.00	0.04
Model 3	0.22	0.09	2.96

*Note.* PM, prospective memory; iRBD, idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; HC, healthy controls (n = 20); iRBD-nMCI (n = 25); iRBD-MCI (n = 13); Model 1 = age and education; Model 2 = memory functioning index; Model 3 = executive functioning index.

\* Statistically significant at  $p < .05$ .

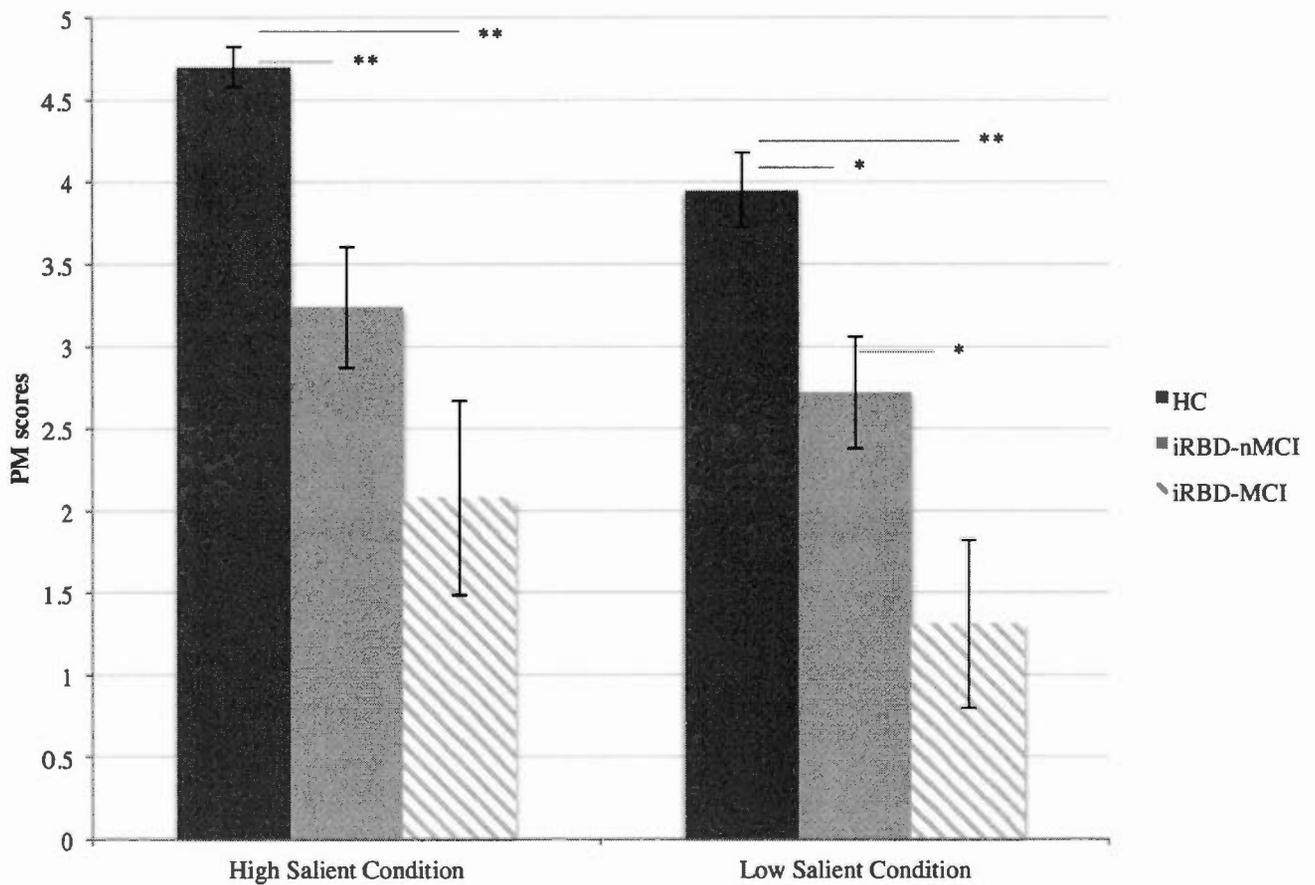
**Table 5.** Regression Coefficients of Model Predictors for iRBD Patients

Laboratory Task Conditions	<i>B</i>	$\beta$	<i>r<sub>s</sub></i>
<i>Low Salient Target Detection</i>			
Age	-0.06	-0.23	-0.19
Education	0.14	0.28	0.34
Memory Functioning Index	0.16	0.09	0.18
Executive Functioning Index	1.10	0.39*	0.38
<i>High Salient Target Detection</i>			
Age	-0.09	-0.31	-0.27
Education	0.12	0.22	0.27
Memory Functioning Index	-0.02	-0.01	0.07
Executive Functioning Index	0.94	0.31	0.26

*Note.* HC, healthy controls (n = 20); iRBD-nMCI (n = 25); iRBD-MCI (n = 13).

\*Statistically significant at  $p < .05$ .

## Figures

**Figure 1. Laboratory Prospective Memory Task Performance**

*Note.* PM scores represent the mean number of high and low salient target cues detected during the ongoing task. Error bars represent the standard error to the mean. PM, prospective memory; HC, healthy controls ( $n = 20$ ); iRBD, idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder ( $n = 38$ ); nMCI, no mild cognitive impairment ( $n = 25$ ); MCI, mild cognitive impairment ( $n = 13$ ).

\*Statistically significant at  $p < .05$ .

\*\*Statistically significant at  $p \leq .001$ .

CHAPITRE IV  
DISCUSSION GÉNÉRALE

La MP suscite un intérêt croissant depuis le début du 21<sup>e</sup> siècle. Selon les données probantes accumulées jusqu'à présent, les troubles de la MP sont fréquemment observés dans le vieillissement pathologique. Ces troubles ont été surtout documentés chez les personnes âgées atteintes d'une MA et d'une PD ainsi que chez celles présentant un TCLa. À l'aube d'une augmentation mondiale de la prévalence de ces conditions neurologiques, plusieurs chercheurs proposent que le déclin du fonctionnement de la MP est un des premiers signes d'un vieillissement cognitif pathologique en début d'installation. Toutefois, l'utilisation de la MP comme indice précoce de déclin cognitif comporte deux principaux obstacles. En premier lieu, les cliniciens sont actuellement peu portés à évaluer la MP, malgré son importance dans la vie quotidienne, et ce, pour plusieurs raisons. D'abord, malgré le récent développement de plusieurs instruments de mesure de la MP (p.ex., *Virtual Week*, *Memory for Intentions Screening Test [MIST]*, *CAMPROMPT*, *Rivermead Behavioral Memory Test [RBMT]*, *Miami Prospective Memory Test*, *Royal Prince Alfred Prospective Memory Test*, *Test Écologique de la Mémoire Prospective*), ceux-ci nécessitent souvent un temps d'administration prolongé et s'insèrent donc difficilement dans un protocole d'évaluation neuropsychologique déjà exhaustif et laborieux en termes de temps et d'effort cognitif. Mentionnons aussi qu'il existe très peu d'épreuves standardisées disponibles commercialement (p.ex., *MIST* et *CAMPROMPT*) avec des normes sur de grands échantillons et disponibles en français (Rouleau et al., 2016). De plus, les propriétés psychométriques des épreuves de la MP sont encore peu connues. Les chercheurs essaient encore à ce jour d'identifier lesquelles des caractéristiques des épreuves permettent une mesure fiable de la MP tout en ayant une bonne capacité à dépister les difficultés précocement auprès des individus atteints de déficits cognitifs, quelle que soit leur sévérité. En deuxième lieu, très peu d'études se sont penchées sur la détection précoce des troubles de la MP dans d'autres populations à risque de développer des maladies neurodégénératives. Les individus atteints d'un TCLna (quatre études) et d'un TCSPi (aucune étude) en sont de bons exemples. De là découle l'idée que nos connaissances sont limitées en ce qui

concerne les possibles effets néfastes que ces derniers troubles pourraient avoir sur le fonctionnement de la MP (atteinte des composantes prospective et/ou rétrospective, atteinte des processus de récupération de l'intention et des mécanismes neuronaux sous-jacents, etc.).

Cette thèse de doctorat visait donc à pallier un certain vide dans la littérature, particulièrement en ce qui a trait aux obstacles mentionnés. Le premier objectif principal était donc de documenter plus amplement le fonctionnement de la MP dans le TCLna et de déterminer s'il se distinguait de celui du TCLa. Parallèlement, on a étudié la valeur discriminante de la tâche de l'enveloppe, un outil de mesure qui pourrait être utile pour les cliniciens cherchant une façon de dépister les difficultés de la MP de manière simple, rapide et peu coûteuse auprès de populations cliniques en phase préclinique (TCLa, TCLna avec étiologie TCSPi et PD) et clinique (MA) de la démence. Le deuxième objectif principal de cette thèse provenait d'une curiosité suscitée par la première étude, soit d'évaluer plus précisément l'intégrité de la MP dans le TCSPi.

Ainsi, dans la première étude, la performance à la tâche de l'enveloppe a été comparée entre 41 patients avec une MA, 64 individus présentant un TCL d'étiologie mixte (incluant 17 de nature idiopathique, 20 avec un TCSPi et 27 avec une PD) et 49 témoins. Comparativement à ces derniers, les patients avec une MA ont présenté des déficits sévères de la MP (atteinte CP et CR significative), suivi des patients avec un TCLa (atteinte CP et CR de moindre degré) et finalement des patients avec un TCLna (atteinte CR seulement). Nos résultats ont aussi révélé que la tâche de l'enveloppe était un excellent outil pour dépister les atteintes de la MP dans la MA alors qu'il était peu sensible (mais très spécifique) à les détecter dans le TCLa et le TCLna.

Dans la seconde étude, nous avons comparé la performance de 38 patients TCSPi, dont 13 avec un TCL concomitant et 25 sans TCL, avec celle de 20 témoins sur un ensemble d'épreuves de MP cliniques et expérimentales. Seule l'épreuve évaluant l'impact de la saillance des indices sur la performance de la MP a permis de détecter des troubles significatifs dans TCSPi. Comparés chacun leur tour au groupe témoin, tant le groupe TCSPi-nTCL que le groupe TCSPi-TCL a obtenu un score significativement inférieur à celui-ci, et ce, autant dans la condition saillante que non saillante de l'épreuve. Plus précisément, les analyses ont révélé que les deux groupes de patients (TCSPi-nTCL et TCSPi-TCL) performaient de manière comparable dans la condition saillante alors qu'ils différaient dans la condition non saillante (TCSPi-TCL < TCSPi-nTCL). Nos résultats ont aussi montré que la performance à cette dernière condition était fortement associée au fonctionnement exécutif (et non au fonctionnement mnésique), ce qui était significativement plus faible chez les TCSPi-TCL. Rappelons que le TCSPi est considéré comme un facteur de risque important pour le développement de la PD (et d'autres synucléinopathies) et que les troubles de la MP peuvent se manifester précocement dans la PD (à déterminer pour les autres synucléinopathies). Cette étude est donc la première à suggérer que les déficits de la MP, attribués à une dysfonction exécutive, peuvent être des marqueurs de neurodégénération prometteurs pour prédire le déclin cognitif dans le TCSPi.

Les sections suivantes présenteront d'abord une synthèse des résultats de chacune des études ainsi qu'une discussion sur leur interprétation. Ensuite, on s'intéressera plus particulièrement à la possible contribution des atteintes cérébrales connues dans le TCSPi sur le fonctionnement de la MP en utilisant un modèle explicatif récent. Après avoir présenté les limites potentielles de cette thèse, nous discuterons des implications cliniques de nos découvertes et proposerons quelques avenues de recherches futures.

## 4.1 Synthèse des résultats

### 4.1.1 Première étude : l'utilité clinique de la tâche de l'enveloppe dans le trouble cognitif léger et la démence

L'objectif de la première étude (article 1, chapitre II) était de documenter la performance à la tâche de l'enveloppe, une épreuve de MP contextuelle simple et rapide à administrer, chez un ensemble de patients présentant différents profils cognitifs (tant par leur nature que par leur sévérité), soit ceux se situant en phase préclinique (TCL) ou clinique de la démence (MA). Précisément, l'étude incluait un échantillon de TCL d'étiologies mixtes (TCL idiopathique, TCSPi et PD) afin de représenter les deux sous-types pouvant être rencontrés en pratique clinique : TCLa et TCLna. Dans le but de décrire la nature relative des déficits prospectifs attendus, il était présumé que les patients avec une MA montreraient des difficultés significatives dans les deux composantes de la MP (CP et CR) alors que les patients avec un TCL auraient des difficultés plus circonscrites en fonction de leur sous-type : ceux présentant un TCLa ou un TCLna performeraient moins bien sur la CR ou sur la CP respectivement (selon la préservation relative des autres domaines cognitifs comme les fonctions exécutives dans le TCLa et la mémoire épisodique rétrospective dans le TCLna). Le rendement obtenu par les participants a par la suite permis d'investiguer l'utilité clinique de la tâche de l'enveloppe afin de promouvoir son utilisation auprès des cliniciens. Ainsi, l'analyse des propriétés psychométriques comme la sensibilité et la spécificité visait à déterminer si la performance à la tâche permettait de discriminer chacun de ces groupes (MA, TCLa, TCLna) des témoins. Pour ce second objectif, il était avancé que la tâche de l'enveloppe serait une mesure sensible et spécifique, capable de distinguer les individus atteints d'un TCL ou d'une MA des personnes âgées saines sur la base de leurs difficultés en MP.

Les hypothèses émises ont été partiellement confirmées. Tel qu'attendu, les patients avec une MA ont manifesté significativement plus de difficulté à réussir la tâche de l'enveloppe comparativement aux témoins et aux individus présentant un TCL (amnésique ou non amnésique). Précisément, près des trois quarts des patients avec une MA (73 %) montraient un échec dans l'exécution spontanée des deux intentions de la tâche (déficit de la CP) et presque la moitié (49 %) étaient incapable de récupérer le contenu de ces dernières même après indiçage (déficit de la CR). Dans la littérature, il n'existe qu'une seule étude à laquelle nous pouvons nous référer à des fins de comparaison. L'équipe de Huppert et al. (2000) ont rapporté que seulement 8 % de leurs patients avec une démence probable (étiologie non spécifiée) réussissaient la tâche de l'enveloppe alors que notre étude a observé une plus grande réussite chez des patients avec une MA (27 %). Cet écart pourrait être attribuable à certaines différences méthodologiques. En premier lieu, les deux études diffèrent dans leur moyen utilisé pour diagnostiquer la démence. Huppert et al. (2000) ont attribué un diagnostic de « démence probable », dérivé d'un algorithme basé sur une entrevue semi-structurée nommée le *Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy* (AGECAT) (Copeland et al., 1986), alors que notre étude s'est fiée à des critères cliniques définis de la MA compatibles avec le DSM-III (McKhann et al., 1984). Il est possible que les critères diagnostiques utilisés par Huppert et al. (2000) font en sorte que l'échantillon de personnes âgées avec une « démence probable » soit sous-représenté. Le faible taux de succès dans leur étude suggère que ces personnes étaient probablement celles qui étaient les plus sévèrement atteintes. À l'inverse, le taux de succès plus élevé s'expliquerait par le fait que nos patients étaient minimalement déments, voire peu avancés dans la maladie, et donc un peu plus outillés en ressources cognitives pour effectuer la tâche. Mentionnons aussi que le AGECAT ne permet pas d'identifier l'étiologie probable de la démence alors que nos critères identifient la présence d'une démence de type Alzheimer. En deuxième lieu, il importe de souligner que le taux de succès plus élevé de notre étude pourrait être attribuable au fait que la tâche de l'enveloppe était insérée dans un contexte

d'évaluation plus simple que celui initialement conçu par Huppert et al. (2000). Dans cette dernière étude, les participants devaient également retenir le nom et l'adresse qu'ils venaient d'écrire sur l'enveloppe, ce qui en soit non seulement ajoute une charge cognitive supplémentaire à la tâche, mais crée une interférence dans la procédure séquentielle de l'épreuve qui pourraient nuire à la performance de leurs participants ayant déjà des capacités cognitives limitées. Somme toute, nos résultats sont concordants avec d'autres études ayant documenté un trouble de la MP dans la MA à l'aide d'autres épreuves variées (Duchek et al., 2006; Eusop-Roussel et Ergis, 2008; Huppert et Beardsall, 1993; Huppert et al., 2000; Kazui et al., 2005; Kinsella et al., 2007; Martins & Damasceno, 2008; Maylor et al., 2002; McDaniel et al., 2011; Thompson et al., 2010; Troyer et Murphy, 2007; van den Berg et al., 2012).

Nos résultats montrent aussi que, comparativement aux témoins, les individus avec un TCLa ont moins bien performé dans les deux composantes de la tâche (CP et CR) alors que ceux avec un TCLna montraient des difficultés seulement sur la CR. L'investigation approfondie de leur profil neuropsychologique respectif a tenté d'expliquer la contribution relative des déficits cognitifs sous-jacents aux résultats inattendus de l'étude. Les analyses ont montré que les deux sous-types de TCL différaient significativement dans leur fonctionnement mnésique (score composite) alors qu'ils étaient comparables dans leur fonctionnement exécutif (score composite). Il est étrange de constater que (1) les patients avec un TCLna avaient de la difficulté avec la CR alors que leur fonctionnement mnésique était comparable aux témoins et que (2) les groupes de TCL différaient significativement dans leur performance sur la CP alors qu'ils fonctionnaient de manière similaire sur le plan exécutif. De plus, nos résultats étaient discordants avec ceux rapportés dans une autre étude qui suggéraient plutôt une difficulté isolée des individus avec TCLa pour la CR. De nouveau, les différences entre ces deux études auraient pu être attribuables (Delprado et al., 2012) aux procédures méthodologiques divergentes (p.ex., procédure de cotation et

échantillonnage). Les analyses corrélationnelles effectuées dans la présente étude ont toutefois permis de constater que les deux composantes de la tâche de l'enveloppe (CP et CR) étaient significativement associées au fonctionnement mnésique. Ainsi, ceci suggère que cette tâche (1) requiert une charge cognitive relativement élevée pour la rétention du contenu des intentions et (2) permet d'identifier un déficit des processus automatiques de récupération des intentions reconnus comme étant préférentiellement sollicités en présence d'indices contextuels simples et modulés par l'hippocampe et les structures avoisinantes du lobe temporal médian (Konkel et Cohen, 2009; Moscovitch, 1994). En effet, les fonctions exécutives semblent peu nécessaires lors de cette tâche, car l'évaluateur exerce un certain contrôle sur le cadre de l'évaluation : l'enveloppe est placée devant le participant (toute activité concurrente est interrompue par l'évaluateur) ce qui en soi est un indice contextuel pour exécuter les deux intentions. Néanmoins, l'étude confirme les résultats antérieurs qui suggèrent que la MP est davantage perturbée dans le TCLa comparativement au TCLna et chez les témoins (Cardenache et al., 2014; Tam et Schmitter-Edgecombe, 2013; Wang et al., 2012).

D'autre part, les hypothèses concernant la valeur discriminante de la tâche de l'enveloppe pour détecter le déclin cognitif pathologique ont également été partiellement confirmées. Tel qu'attendu, cette tâche simple et rapide s'est montrée très sensible et spécifique dans la détection des troubles de la MP auprès de patients atteints d'une MA. Semblables à l'étude de Huppert et al. (2000), nos résultats ont montré que les scores de 0 sur la CP (sensibilité de 73 %, spécificité de 100 %) et de  $\leq 1$  sur la CR (sensibilité de 85 %, spécificité de 98 %) sont des seuils qui permettent une discrimination des plus exactes entre les MA et les témoins. Tel que proposé dans une étude précédente, nos résultats suggèrent que les épreuves de MP contextuelles simples (modulées par le mécanisme de récupération associative réflexive qui ramène automatiquement l'intention à la conscience en présence d'un indice saillant)

sont sensibles à la détection des altérations subtiles des structures du lobe temporal médian dans les stades débutants de la MA. Par ailleurs, contrairement à nos prédictions, ces mêmes seuils n'ont toutefois pas permis de discriminer avec une grande sensibilité entre les témoins et le groupe TCLa (CP : 23 % et CR : 28 %) ni entre les témoins et le groupe TCLna (CP : 4 % et CR : 16 %), bien que la spécificité de la tâche soit très élevée. Réajuster les seuils pour une population TCL s'est avéré peu avantageux puisqu'augmenter la sensibilité réduisait la spécificité de l'épreuve. Considérant l'idée que la tâche de l'enveloppe soit davantage une épreuve mnésique (plutôt qu'exécutive), il semble logique d'observer que la sensibilité de la tâche soit plus élevée pour les patients avec un profil cognitif amnésique (TCLa). Bien qu'une étude antérieure rapporte que la tâche de l'enveloppe soit sensible et spécifique auprès des TCLa lorsque les scores de chacune des composantes sont combinés (Delprado et al., 2012), il semble que calculer deux scores distincts (un pour la CP et un autre pour la CR) soit une approche plus valide en milieu clinique. Du moins dans une population sévèrement atteinte sur le plan cognitif, l'allocation de points pour chacune des composantes de la MP permettrait de signaler si les difficultés paraissent en lien avec la récupération spontanée de l'intention (p.ex., déficit du processus automatique) ou avec le rappel du contenu de celle-ci.

En résumé, la présente étude montre le potentiel clinique intéressant d'une tâche de MP simple, rapide de passation et accessible aux professionnels de la santé pour détecter les troubles de la MP chez des patients atteints de la MA au stade débutant. Son utilité est toutefois plus limitée dans le TCL. Cet outil peut tout de même servir d'instrument de dépistage utile pour caractériser le profil neuropsychologique général et pour guider la poursuite de l'évaluation cognitive.

#### 4.1.2 Deuxième étude : la mémoire prospective dans le trouble comportemental en sommeil paradoxal avec ou sans trouble cognitive léger

L'objectif de la deuxième étude (article 2, chapitre III) était d'investiguer le fonctionnement de la MP dans le TCSPi par l'entremise d'épreuves variées, soit un questionnaire d'auto-évaluation (*Prospective and Retrospective Memory Questionnaire* [PRMQ]), une épreuve clinique utilisée dans la première étude (tâche de l'enveloppe) et une épreuve expérimentale (tâche de saillance informatisée). Selon nos hypothèses, comparativement aux TCSPi-nTCL et aux témoins qui performeraient de manière comparable aux tâches, il était postulé que les TCSPi-TCL rapporteraient plus de plaintes propres à la MP au quotidien et réussiraient moins bien sur l'ensemble des épreuves. En se fiant aux similarités neuropathobiologiques entre le TCSPi et la PD, nous avons également avancé que les difficultés chez les TCSPi-TCL seraient attribuables à une perturbation des mécanismes frontaux (contrairement aux perturbations des mécanismes mnésiques qui devraient être relativement préservés).

Les résultats ont partiellement confirmé les hypothèses émises. En effet, les patients avec un TCSPi (nTCL et TCL) réussissaient la tâche de l'enveloppe aussi bien que les témoins. Cette observation contraste avec celle notée dans deux études précédentes qui ont plutôt rapporté des difficultés significatives à cette épreuve chez les individus avec un TCLa (Delprado et al., 2012; Lee et al., 2016). Même notre première étude a observé des déficits chez les individus avec un TCLa et un TCLna, mais il est probable que l'inclusion des patients avec une PD dans l'échantillon de TCL dans celle-ci explique cette divergence. En concentrant notre étude uniquement sur le TCSPi, nous parviendrons à confirmer que la tâche de l'enveloppe est trop facile à exécuter pour cette population clinique (effet plafond) et donc peu sensible aux difficultés subtiles de la MP qui ont pu être détectées par une tâche de MP contextuelle et focale plus complexe. En effet, l'évaluation de l'impact de la saillance

perceptuelle sur la performance de la MP a permis de révéler des difficultés autant chez les TCSPi avec TCL que chez les TCSPi sans TCL (bien qu'à différents degrés de sévérité). Ce constat allait à l'encontre de nos prédictions empiriques. Bien qu'il était plus facile de détecter les indices prospectifs saillants pour tous les participants (témoins, TSCPi-nTCL, TCSPi-TCL), l'ensemble des patients TCSPi (sans ou avec TCL) présentaient un trouble de la MP caractérisé par une difficulté à détecter les indices, quels soient saillants ou non, comparativement aux témoins. Mentionnons toutefois que les deux groupes TCSPi se différenciaient seulement sur la base de leur capacité à détecter les indices moins évidents sur le plan visuel. Ainsi, les TCSPi-TCL montraient significativement plus de difficultés dans la condition non saillante que les TCSPi-nTCL, une observation semblable à celle notée dans une étude antérieure sur le TCL (Blanco-Campal et al., 2009). Selon nos résultats, les difficultés décelées semblent attribuables à l'utilisation de stratégies inefficaces pour la détection de cibles prospectives. Ainsi, comparativement à la plupart des témoins (65 %), seulement 36 % des TCSPi-nTCL et 15 % des TSCPi-TCL ont utilisé une approche stratégique pour identifier les indices durant la tâche informatisée, un patron de récupération qui est à privilégier surtout pour la détection d'indices non saillants. Bref, contrairement à une étude précédente effectuée dans notre laboratoire sur un échantillon de TCL utilisant cette même épreuve de saillance (Drolet, 2015), celle-ci s'est montrée assez exigeante pour faire ressortir les difficultés subtiles de la MP dans le TCSPi.

L'évaluation neuropsychologique des patients a également permis d'expliquer les déficits sous-jacents pouvant contribuer à leurs difficultés sur cette tâche. En comparaison aux témoins, l'ensemble des individus avec un TCSPi manifestait une dysfonction frontale (davantage chez les TCSPi-TCL que chez les TSCPi-nTCL) alors que seuls les TCSPi-TCL avaient en plus un fonctionnement mnésique déficitaire. Bien que ces deux systèmes puissent avoir contribué aux difficultés

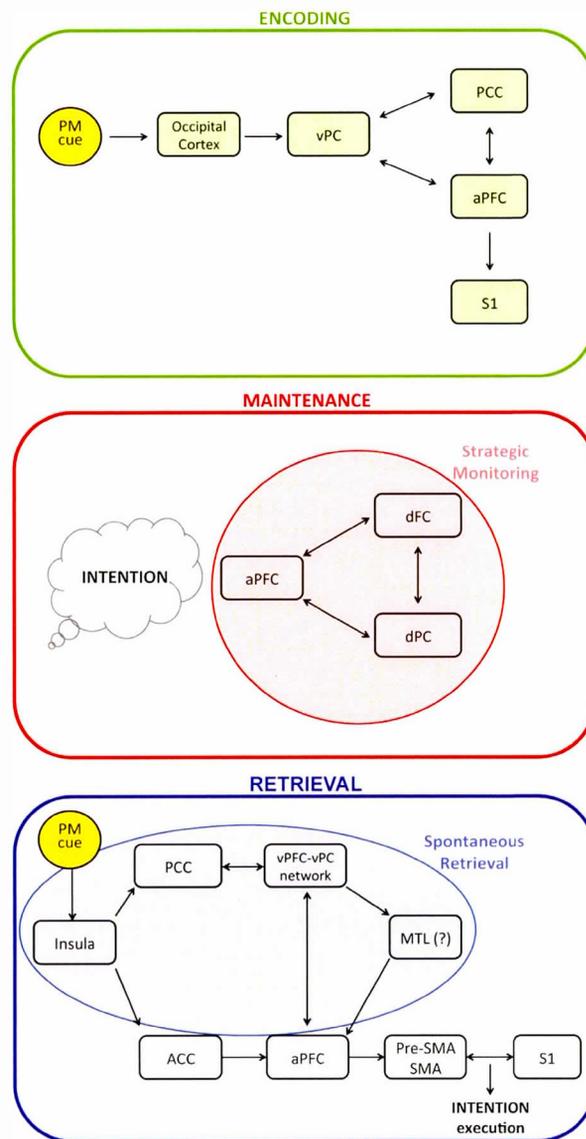
observées à la tâche de saillance, les résultats de la régression logistique ont montré que seul le fonctionnement frontal permettait de prédire la performance sur la condition non saillante. De plus, les individus avec un TCSPi performaient de manière comparable lors du rappel des consignes de la tâche alors qu'ils différaient des témoins. Par ailleurs, il est intéressant de souligner qu'en dépit de la présence de troubles objectifs de la MP, les patients avec un TCSPi (avec ou sans TCL) n'ont pas rapporté plus de plaintes mnésiques (rétrospective et prospective) que les témoins au PRMQ. À la lumière des troubles de la MP notés chez nos patients, leur manque d'autocritique pourrait faire qu'ils sous-estiment leurs difficultés mnésiques. À notre connaissance, cette étude est la première à identifier un trouble de la MP dans cette population clinique.

#### 4.2 Modèle explicatif du trouble de la mémoire prospective dans le trouble comportemental en sommeil paradoxal

Cette thèse introduit la littérature à un nouveau domaine qui n'a jamais été étudié auparavant. Les résultats sur le fonctionnement de la MP dans le TCSPi (article 2, chapitre III) suscitent un intérêt à mieux décrire les troubles décelés et à mieux identifier les mécanismes sous-jacents qui y contribuent. En absence de preuves en neuroimagerie, nous ne pouvons que fournir des hypothèses spéculatives sur la base d'une combinaison d'études récentes concernant l'architecture cognitive de la MP et les anomalies anatomophysiologiques dans le TCSPi.

Telle que décrite précédemment, la théorie des processus multiples d'Einstein et de McDaniel (2000) propose que deux patrons distincts peuvent contribuer à la récupération d'une intention, soit l'un automatique et l'autre stratégique. Les ressources cognitives qui sous-tendent chacun de ces patrons peuvent alterner au sein d'un même épisode, selon les paramètres de la tâche de la MP, la nature de l'activité

concurrente et les caractéristiques individuelles (p.ex., personnalité, motivation de l'individu, l'importance perçue de l'intention). Selon une méta-analyse récente (Cona et al., 2015), les études publiées dans les derniers vingt ans mettent en évidence une ségrégation neuroanatomique et comportementale des processus automatique et stratégique. Dans l'objectif de mieux regrouper les nombreuses régions cérébrales contribuant de façon significative pendant l'exécution de différentes tâches de la MP, Cona et collègues proposent le modèle *Attention to Delayed Intentions* (AtoDI) qui se greffe et s'appuie sur la théorie des processus multiples (figure 1). Ainsi, nous présenterons sommairement les régions cérébrales que les auteurs ont attribuées à chacune des phases distinctes de la MP, soit la formation, le maintien et la récupération de l'intention. Les rôles fonctionnels qui ont été associés à ces phases seront par la suite considérés pour interpréter de manière plus approfondie nos résultats obtenus dans le TCSPi. Nous retiendrons particulièrement les découvertes récentes portant sur les anomalies structurelles (p.ex., l'amincissement de l'épaisseur corticale de la matière grise, l'altération de la matière blanche) et fonctionnelles (p.ex., le ralentissement de l'EEG à l'éveil, les troubles cognitifs) dans le TCSPi, anomalies qui pourraient correspondre aux régions anatomiques impliquées dans les diverses phases de la MP. De cette manière, nous tenterons de cibler les mécanismes cérébraux (ou les régions cérébrales) qui ont pu engendrer les déficits de la MP dans le TCSPi et de fournir des pistes de recherches futures.



**Figure 1.** Le modèle *Attention to Delayed Intentions*

*Note.* Illustration tirée de Cona et al. (2015) décrivant les phases d'encodage, de maintien et de récupération de l'intention. Légende des abréviations : dPC, cortex pariétal dorsal; vPC, cortex pariétal ventral; PCC, cortex cingulaire postérieur; ACC, cortex cingulaire antérieur; aPFC, cortex préfrontal antérieur; vPFC, cortex préfrontal ventral; dFC, cortex frontal dorsal; SMA, aire motrice supplémentaire; S1, aire somatosensorielle primaire; MTL, lobe temporal médian.

#### 4.2.1 Phase de formation de l'intention

La phase initiale de la MP correspond au moment où l'intention est encodée et couplée à un indice précis qui provoquera son rappel dans le futur. Peu d'études se sont intéressées à identifier les régions cérébrales qui s'activent pendant cette phase initiale de la MP. Néanmoins, le modèle AtoDI propose que le cortex préfrontal antérieur latéral gauche (BA10) ainsi que les régions somatosensorielles du gyrus postcentral du cortex pariétal (BA2) contribueraient à organiser et à encoder le contenu de l'intention (quoi faire? à quel moment?). Par ailleurs, le traitement visuel initial de l'indice prospectif couplé à l'intention serait effectué par le cortex pariétal ventral, une région responsable de l'orientation des mécanismes attentionnels ascendants (*bottom-up*) vers les stimuli exogènes (p.ex., indice prospectif) ainsi que vers leur représentation mentale (p.ex., le contenu de l'intention), et le cortex cingulaire postérieur (BA23), une région impliquée dans la capacité à alterner l'attention entre ces derniers (indice prospectif et contenu de l'intention). D'autres régions corticales et sous-corticales semblent également recrutées pendant la phase de formation de l'intention, comme en témoignent les activations cérébrales notées au niveau du lobule pariétal inférieur gauche (BA40), des aires du cortex occipital (BA18, 19), du noyau caudé et du thalamus (Cona et al., 2015; Gilbert, 2011; Poppenk et al., 2010), mais leurs rôles fonctionnels spécifiques sont encore peu connus.

En dépit de l'absence d'études en neuroimagerie portant sur le fonctionnement de la MP dans le TCSPi, il est possible d'inférer à partir des données de la littérature sur les atteintes cérébrales pouvant perturber la phase de formation de la MP. Deux études récentes de notre laboratoire ont montré un patron d'anomalies structurelles de la matière grise chez les patients avec un TCSPi, caractérisé par un amincissement cortical des aires frontales (région frontale supérieure médiane, cortex orbitofrontal,

cortex cingulaire antérieur, cortex moteur primaire dorsolatéral droit) et pariétales (gyrus lingual et gyrus fusiforme) ainsi qu'une réduction volumétrique des lobes frontaux et des gyri cingulaires antérieurs (Rahayel et al., 2015; Rahayel et al., 2017). Ces résultats appuient la présence d'anomalies fonctionnelles retrouvées dans le TCSPi, dont un hypométabolisme dans les lobes frontal (régions circonscrites du lobe frontal, dont une hypoperfusion dans les aires du BA10, 19 et 40 selon Mazza et al. (2006)), pariétal et occipital (Caselli et al., 2006; Fujishiro et al., 2010; Vendette et al., 2011; Vendette et al., 2012), un ralentissement de l'EEG à l'éveil dans les régions frontales, temporales et occipitales (Fantini et al., 2003; Iranzo, Isetta et al., 2010a; Massicotte-Marquez et al., 2005; Rodrigues Brazète et al., 2013) et un déclin cognitif qui diffère significativement de celui associé au vieillissement normal (Gagnon et al., 2012). En effet, les déficits cognitifs dans le TCSPi concernent typiquement les capacités attentionnelles et exécutives qui, par conséquent, perturbent l'intégrité de la mémoire épisodique rétrospective (surtout les mécanismes d'encodage avec sensibilité à l'interférence, mais préservation relative des mécanismes de consolidation et de récupération différée) (Génier Marchand et al., 2017; Massicotte-Marquez et al., 2008).

Dans notre première étude, nous avons considéré que la performance à la tâche de l'enveloppe dépendait principalement sur l'intégrité des capacités mnésiques. Sur la base de ce fondement, la réussite des individus avec un TCSPi (avec ou sans TCL concomitant) à cette épreuve dans notre deuxième étude laisse croire qu'elle était trop facile à réaliser et peu sensible à leurs troubles mnésiques de nature exécutive. En effet, la tâche de l'enveloppe semble recruter minimalement les mécanismes attentionnels qui sont nécessaires pour encoder l'intention (selon le modèle AtoDI). À l'inverse, la tâche de saillance utilisée dans notre deuxième étude semble avoir été assez complexe pour mettre leurs difficultés cognitives en évidence. Ainsi, le déclin significatif du fonctionnement exécutif observé chez les patients atteints d'un TCSPi

avec ou sans TCL pourrait par conséquent, nuire à leur performance dès la phase de formation de l'intention, soit par leur incapacité à organiser les informations en une représentation mentale cohérente et/ou à mettre en place des stratégies efficaces pour favoriser la détection des indices prospectifs plus tard. Soulignons à ce moment une critique importante du modèle AtoDI. Ce dernier aborde peu le rôle exécutif de cette phase initiale de la MP, alors qu'il est connu que les fonctions exécutives comme la planification et la résolution de problèmes jouent un rôle essentiel dans cette phase et influencent la performance de la MP (Mäntylä, 1996). D'après nos résultats, ces habiletés pourraient être atteintes précocement dans le TCSPi, tant auprès des individus cognitivement intacts que ceux présentant un TCL. Cette dernière hypothèse est avancée sur la base d'une étude ayant porté sur l'utilisation de stratégies dans le TCLa (Hutchens et al., 2012). Selon leurs résultats, les patients atteints d'un TCLa montraient une connaissance réduite relative aux stratégies (ou une capacité réduite à y avoir accès) et étaient moins portés à utiliser des stratégies internes efficaces (p.ex., imagerie mentale, regroupement sémantique) pendant l'exécution d'épreuves de mémoire rétrospective et prospective. En revanche, ils ont observé que l'utilisation de stratégies externes dans une épreuve de MP (p.ex., prise de notes pendant le CAMPROMPT) était comparable entre les groupes (témoins vs TCLa) et que celle-ci prédisait la performance des sujets TCLa. Les chercheurs ont donc conclu que les TCLa préféraient l'utilisation de stratégies externes puisque les stratégies internes sont reconnues comme étant plus exigeantes sur le plan cognitif (Lovelace et Twohig, 1990) et plus associées au fonctionnement exécutif (comparativement aux stratégies externes), voire des ressources qui sont limitées dans le TCLa (Bouazzaoui et al., 2010). De façon similaire Delprado et al. (2013), ont également étudié l'utilisation de stratégies par les individus avec un TCLa pendant la réalisation de tâches écologiques de MP. Les déficits importants de la MP observés chez les patients TCLa semblaient attribuables au fait qu'ils utilisaient moins de stratégies et avaient plus tendance à se fier sur une autre personne pour le rappel de choses à faire. En se basant sur ces résultats précédents, nous proposons donc que les

individus TCSPi-TCL dans notre étude avaient une capacité limitée à autogénérer des stratégies internes puisqu'ils présentaient un fonctionnement exécutif réduit. Ceci peut être également possible pour les individus avec un TCSPi n'ayant pas de TCL puisqu'eux aussi manifestaient des déficits exécutifs. Notons que notre épreuve empêchait l'utilisation de stratégies externes qui auraient pu améliorer leurs performances.

De plus, les résultats sur le rappel différé des consignes, à la fin de l'exécution de la tâche de saillance, nous renseignent sur l'intégrité des mécanismes d'encodage de l'intention. En effet, comparativement aux témoins, les deux groupes d'individus atteints de TCSPi montraient une difficulté à rappeler les consignes de l'épreuve sur demande, une observation similaire à celle qui a été notée dans l'étude de Drolet (2015) chez des individus avec un TCL. Or, il est possible que leur performance soit non seulement due à une difficulté à détecter les indices prospectifs, mais surtout à une capacité limitée à mémoriser les consignes de la tâche. Rétrospectivement, même si on s'est assuré que tous les participants avaient bien compris les consignes de la tâche de saillance avant de poursuivre l'évaluation (p.ex., répétitions multiples des consignes et des items de pratique dans le cas d'hésitations ou de compréhension partielle), il est possible que l'information ait été fragilement encodée ou qu'elle soit vulnérable à l'oubli. Bref, les résultats de la seconde étude suggèrent que les anomalies structurelles et fonctionnelles typiquement observées dans le TCSPi pourraient engendrer des déficits au niveau de la phase de formation de l'intention de la MP.

#### 4.2.2 Phase de maintien de l'intention

Durant cette phase, l'intention encodée est temporairement mise de côté pendant un certain moment, un délai qui est nécessairement comblé par une tâche concurrente, qu'il s'agisse d'autres tâches cognitives ou des activités de la vie quotidienne. Cette capacité de *multitasking*, c'est-à-dire de s'engager dans une activité concurrente tout en maintenant l'intention active en mémoire, est typiquement modulée par une activation du cortex préfrontal antérieur latéral (BA10) couplée à une désactivation du cortex préfrontal antérieur médian (BA10) (Burgess, Dumontheil et Gilbert, 2007). Le modèle AtoDI associe ce patron, nommé le *Gateway Hypothesis*, à la phase de maintien de la MP en proposant que les mécanismes attentionnels alternent continuellement pour assurer deux fonctions distinctes, soit (1) de maintenir la représentation mentale de l'intention (processus intrinsèque, associé au cortex préfrontal antérieur latéral, qui dirige l'attention vers les pensées autogénérées), et (2) de surveiller les différents stimuli dans l'environnement afin de détecter l'indice prospectif (processus extrinsèque, associé au cortex préfrontal antérieur médian, qui dirige l'attention vers les stimuli exogènes) (Benoit, Gilbert, Frith et Burgess, 2012; Simons, Scholvinck, Gilbert, Frith et Burgess, 2006). Le cortex préfrontal antérieur serait également lié au réseau dorsal du système attentionnel frontopariétal, comme en témoigne les activations dans les régions du cortex pariétal dorsal (lobule pariétal supérieur et le précuneus (BA7, 19)) ainsi que celles du cortex frontal dorsal (aire préfrontale dorsolatérale (BA9), aire motrice supplémentaire (BA6) et lobe frontal des activations rétinotopiques (BA8)), qui contribuerait à exercer le même contrôle attentionnel descendant (*top-down*) nécessaire pour assurer les fonctions décrites par le *Gateway Hypothesis*. Plusieurs chercheurs considèrent que le recrutement conjugué des mécanismes attentionnels nécessaires pour le traitement du contenu visuel et mnésique associé à l'intention, assuré par les systèmes préfrontal et frontopariétal dorsal, correspondent précisément au processus stratégique du modèle d'Einstein et de McDaniel (Beck et al., 2014; Cabeza et al., 2011; Ciaramello, Grady, Levine,

Ween et Moscovitch, 2010; McDaniel et Einstein, 2007; Scullin et al., 2013; Smith et Bayen, 2004). Tel que décrit préalablement, ce processus serait particulièrement sollicité lors de contextes requérant plus de ressources cognitives (p.ex., tâche de MP non focale, indices prospectifs non saillants, degré d'absorption élevé de l'activité concurrente, forte charge mnésique du contenu à retenir).

De nouveau, les régions cérébrales impliquées dans la phase de maintien semblent être atteintes dans le TCSPi. Parmi les altérations structurelles et fonctionnelles documentées (Rahayel et al., 2015; Rahayel et al., 2017; Vendette et al., 2011), nous retenons celles rapportées par l'étude de Mazza et al. (2006) qui ont noté une hypoperfusion circonscrite des régions du BA 6, 7, 9, 10 et 19. On peut ainsi présumer que ces atteintes produisent un déficit du processus stratégique de la MP. En effet, ce déficit a pu être décelé chez les patients TCSPi-nTCL et TCSPi-TCL grâce à la complexité de notre tâche expérimentale de saillance (article 2, chapitre III). Pour sa part, la tâche de l'enveloppe était trop simple pour détecter ce même déficit. En manipulant la saillance des indices prospectifs, nous parvenons à inférer que les patients TCSPi (nTCL et TCL) possèdent probablement des ressources attentionnelles et exécutives trop limitées pour fournir une surveillance continue de l'environnement, c'est-à-dire pour pouvoir percevoir activement les différents stimuli et de vérifier si ceux-ci s'associent à un contenu mnésique préalablement encodé, et ultimement initier un traitement préférentiel pour ceux étant plus pertinents que d'autres. Conséquemment, ils ignoreraient ou seraient peu attentifs aux indices non saillants. Mentionnons toutefois que cette proposition est avancée avec précaution puisqu'aucune évaluation objective des capacités de surveillance n'a été effectuée auprès de nos patients. Néanmoins, cette étude est la première à considérer l'impact du TCSPi sur les capacités de *multitasking* qui a été initialement soulevé par Boeve (2010), mais jamais exploré davantage. De façon similaire à Blanco-Campal et al. (2009), la condition non saillante de notre épreuve était non seulement efficace pour

distinguer la performance des patients TCSPi (nTCL et TCL) de celle des témoins, mais également pour différencier celle entre les patients TCSPi (nTCL vs TCL). Ainsi, la difficulté plus marquée chez les patients avec un TCL concomitant à détecter les indices prospectifs moins évidents sur le plan visuel suggère une atteinte plus significative des mécanismes impliqués, ce qui est en lien avec les études rapportant des patrons d'anomalies cérébrales distincts chez les patients TCSPi-TCL comparativement aux patients TCSPi-nTCL (Rahayel et al., 2017; Vendette et al., 2012).

La charge cognitive de l'activité concurrente pourrait également avoir eu un effet sur la performance des patients dans la condition non saillante de la tâche de la MP. Rappelons que l'activité concurrente impliquait pour les patients de répondre à des questions sur des connaissances générales et d'exprimer leur degré de certitude par rapport à celles-ci. La majorité des participants de notre deuxième étude ont rapporté qu'ils ont effectué l'activité avec intérêt et que les questions étaient relativement difficiles. Sur la base de leur rétroaction, on peut penser que le degré d'absorption suffisamment élevée de cette activité pourrait avoir empêché les patients à s'engager dans une surveillance stratégique de l'environnement pour la détection simultanée d'indices prospectifs non saillants.

Concernant la charge mnésique du contenu de l'intention, nous croyons que retenir une seule intention en mémoire de travail lors de l'activité concurrente est très peu exigeant. Même si cela est peu probable, nous ne pouvons pas éliminer la possibilité qu'un déclin de la mémoire de travail puisse aussi avoir contribué à la faible performance des patients TCSPi dans la condition non saillante puisque cette fonction n'a pas fait l'objet d'une évaluation précise dans la batterie neuropsychologique administrée.

#### 4.2.3 Phase de récupération de l'intention

La méta-analyse récente de Cona et al. (2015) a révélé que la phase de récupération de l'intention se caractérisait par une activation marquée des aires insulaires (comparativement aux autres régions cérébrales). L'insula, impliquée dans le réseau de saillance (*Saliency Network*), est reconnue comme étant responsable d'intégrer les informations somatosensorielles, autonomiques et cognitivo-affectives pertinentes permettant de guider les pensées et les comportements (Seeley et al., 2007). Le modèle AtoDI attribue donc un rôle crucial à cette structure limbique dans la MP, particulièrement pour la détection d'un indice prospectif et pour la coordination subséquente des réseaux cérébraux (comme le *Cognition Control Network* et le *Default Mode Network*). En d'autres termes, le modèle théorique suggère que l'insula (BA13) participe à la reconnaissance de l'indice prospectif en le percevant comme étant un stimulus important et en signalant aux régions avoisinantes que celui-ci est présent dans l'environnement. Cet avertissement serait relié au cortex cingulaire antérieur et postérieur qui traiterait l'information de manière distincte. La partie antérieure (BA23/32) serait responsable de détecter qu'un conflit existe à cet instant entre deux actions orientées vers un but. Une fois cette compétition pour des ressources attentionnelles entre l'activité concurrente et la tâche de MP détectée, la partie antérieure (BA23/32) relaye l'information au cortex préfrontal latéral (BA10) qui, lui, favoriserait le traitement de l'information liée à l'intention. Cette contribution orchestrée du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal latéral (et du cortex pariétal postérieur) forme le réseau de contrôle cognitif (*Cognitive Control Network*) (Brass, Derrfuss, Forstmann et von Cramon, 2005; Burgess, Quayle et Frith, 2001; Cabeza et Nyberg, 2000; Cole et Schneider, 2007; Duncan et Owen, 2000; Schneider et Chein, 2003). La partie postérieure du gyrus cingulaire (BA23/31), en association avec le réseau ventral du système attentionnel frontopariétal (activations dans les régions préfrontales ventrolatérales (BA45, 47), du lobule pariétal inférieur et du gyrus supramarginal (BA40)), assurera que les

mécanismes attentionnels ascendants (*bottom-up*), impliqués dans la détection de l'indice prospectif, soient recentrés vers la représentation interne de l'intention emmagasinée dans la mémoire à long terme. Ce processus serait en lien avec le système mnésique réflexif et associatif qui est responsable de la récupération du contenu de l'intention (Moscovitch, 1994). Finalement, les aires supplémentaires prémotrice et motrice (BA6), de même que les régions somatosensorielles fourniraient l'information préalablement encodée pour exécuter correctement l'intention.

Plusieurs chercheurs croient que le recrutement conjugué de l'ensemble de ces régions cérébrales (particulièrement les régions pariétales ventrales), responsables de guider les ressources attentionnelles ascendantes vers les stimuli exogènes et de provoquer l'alternance entre ceux-ci et leur représentation mentale, correspondrait au processus automatique du modèle d'Einstein et de McDaniel (Barban et al., 2014; Beck et al., 2014; Cabeza et al., 2011; Ciaramelli et al., 2010; McDaniel et al., 2013). Rappelons que ce processus serait particulièrement sollicité dans des contextes où la récupération de l'intention s'effectuerait spontanément et automatiquement, sans l'implication de ressources exécutives (p.ex., tâche de MP focale, indices prospectifs saillants, faible degré d'absorption de l'activité concurrente, faible charge mnésique du contenu à retenir) (Einstein et al., 2005). Actuellement, peu de données sont disponibles quant à l'effet de la saillance des indices prospectifs sur les mécanismes neuronaux autres que les régions du cortex préfrontal antérieur (Barban et al., 2014). Puisque l'insula est incluse dans le réseau de saillance, lequel est impliqué dans la détection d'événements pertinents et dans le focus attentionnel ascendant, Cona et al. (2015) propose que celle-ci est particulièrement sensible à la saillance des indices prospectifs. Sachant que les indices saillants requièrent davantage un processus automatique pour la récupération de l'intention, ces chercheurs croient qu'on noterait une activation transitoire de l'insula et du réseau frontopariétal ventral plutôt que le

recrutement des régions frontopariétales dorsales durant la phase de maintien de l'intention. Ces prédictions sont fondées sur les résultats d'une étude ayant rapporté une plus grande activation de l'insula antérieure (BA13, 47) lorsque les indices prospectifs étaient plus faciles à identifier (Simons et al., 2006).

Certains ont proposé que la performance de la MP puisse être optimisée dans les contextes où les ressources attentionnelles et la saillance des indices seraient maximisées (Graf et Uttl, 2001). Pourtant, les résultats de notre deuxième étude montrent que même les indices saillants étaient difficiles à détecter pour les patients avec un TCSPi (nTCL et TCL) comparé aux témoins. Alors que Blanco-Campal et al. (2009) mentionnent avoir observé des performances similaires entre les TCL et les témoins sur la condition saillante de leur tâche de MP, l'étude d'une collègue sur le TCL utilisant la même tâche de saillance que celle administrée dans notre deuxième étude montrait une absence d'effet de saillance dans le TCL (Drolet, 2015). De notre côté, on propose que les difficultés dans cette condition observées dans le TCSPi sont dues à une atteinte des mécanismes propres au processus automatique. Selon le modèle AtoDI décrit plus haut, plusieurs régions cérébrales sont impliquées dans cette dernière phase de la MP, ce qui rend difficile d'identifier précisément celle(s) contribuant aux déficits chez nos patients. Nous formulons d'abord l'hypothèse que les déficits de la MP à cette condition soient attribuables aux anomalies structurelles et fonctionnelles des régions frontales et pariétales connues dans le TCSPi (Mazza et al., 2006; Rahayel et al., 2015; Rahayel et al., 2017; Vendette et al., 2011). D'ailleurs, une de ces études décrit une hypoperfusion dans des régions ayant montré une implication significative lors de la phase de récupération de l'intention, dont le BA 6, 10, 13, 40 et 47 (Mazza et al., 2006).

Étant donné l'implication accrue des régions insulaires dans cette phase de la MP et dans celle présumée pour le processus automatique de la récupération de l'intention,

il est également possible que les déficits observés chez nos patients TCSPi dans la détection d'indices saillants soient attribuables à une altération des régions insulaires. D'après quelques études, les lobes insulaires sont parmi les régions du cerveau significativement atrophiées dans la DCL (Zhong, Pan, Dai et Shi, 2014) ainsi que dans ses formes prodromales, comme le trouble neurocognitif léger avec DCL (Blanc et al., 2016; Blanc et al., 2015) et le TCSPi avec TCL (Rahayel et al., 2017; Rahayel et al., sous presse). Le dysfonctionnement insulaire a été associé aux symptômes neurovégétatifs, comme la constipation, l'hypersalivation et l'étourdissement statique (Chiba et al., 2012), ainsi qu'à la fluctuation cognitive (Peraza et al., 2014) fréquemment rapportés par les patients en début de maladie. L'altération de l'insula est également rapportée dans la PD et semble associée aux nombreux symptômes non moteurs observés, comme le déclin cognitif (Christopher, Koshimori, Lang, Criaud et Strafella, 2014; Criaud et al., 2016). En effet, la partie antérieure de l'insula, en association avec le cortex cingulaire antérieur, est impliquée dans les fonctions de plus haut niveau, notamment dans l'alternance entre les différents réseaux neuronaux qui sous-tendent le contrôle exécutif (p.ex., prise de décisions, prise de conscience) (Bauernfeind et al., 2013; Chang, Yarkoni, Khaw et Sanfey, 2013; Craig, 2009; Menon et Uddin, 2010; Seeley et al., 2007). Bref, sachant que le processus neurodégénératif affectant cette région peut perturber le fonctionnement cognitif dans la PD, la DCL et le TCSPi-TCL, il est plausible qu'une altération de celle-ci soit liée aux troubles de la MP et à ce qui explique notamment la performance plus faible de ces derniers dans notre échantillon (comparativement aux groupes TCSPi-nTCL et témoins). D'ailleurs, nous apportons une critique au modèle AtoDI concernant le rôle exécutif dans la phase de récupération de l'intention. En plus de surveiller l'environnement de manière stratégique, Burgess et Shallice (1997) proposent que le système exécutif attentionnel s'occupe également d'interrompre l'activité concurrente une fois que l'indice est détecté, afin de réaliser l'intention. Étant donné que le vieillissement interfère avec le fonctionnement des mécanismes d'inhibition qui sont utiles à supprimer les *off-tasks*, les personnes âgées avec un TCSPi pourraient avoir

des difficultés à détecter les indices, car ils sont profondément absorbés par l'activité concurrente ou, plus directement, en raison d'un déclin de leurs capacités d'inhibition. Les deux semblent plausibles, car l'ensemble des patients avec TCSPi de notre étude montrait un fonctionnement exécutif affaibli comparativement aux témoins lors de l'évaluation neuropsychologique qui incluait des épreuves de flexibilité et d'inhibition. De plus, selon les observations qualitatives, le questionnaire sur les connaissances générales semble avoir été une activité concurrente qui a suffisamment attiré l'attention des participants (degré élevé d'absorption) puisque plusieurs désiraient obtenir leur résultat final une fois que la tâche prospective était terminée. McDaniel et Einstein ont proposé en plus que le déclin du fonctionnement de la MP lié à l'âge devrait être attendu uniquement pour les tâches complexes au niveau de la planification et de l'exécution. Dans notre cas, la tâche de saillance était relativement simple et pourtant des difficultés étaient tout de même observées. En somme, les difficultés de la MP dans le TCSPi pourraient être attribuables à leurs ressources cognitives limitées, particulièrement dans le domaine des fonctions exécutives, et ce en accomplissant même les plus simples des tâches.

Mentionnons, par ailleurs, qu'aucun consensus n'est établi quant à la région cérébrale où siègent les informations associées au contenu de l'intention. Ainsi, certains croient qu'il s'agit d'un rôle géré par les régions ventrolatérales du cortex préfrontal antérieur (Cona et al., 2015; Momennejad et Haynes, 2013) et d'autres plutôt par les régions cérébrales postérieures (Gilbert, 2011). En effet, certains ont noté des activations dans le lobe temporal médian pendant l'exécution de tâches de la MP (Beck et al., 2014; Einstein & McDaniel, 1996b; Okuda et al., 1998; West, Krompinger et Bowry, 2005) alors que d'autres n'en ont pas observé (McDaniel et al., 2013). Dans notre deuxième étude, le rappel des instructions sur demande suite à la tâche de saillance peut nous renseigner sur l'intégrité des mécanismes de récupération de l'information préalablement apprise. Rappelons que la performance de l'ensemble des patients avec

un TCSPi (nTCL et TCL) au rappel différé des consignes était significativement plus faible que celle des témoins. De manière intéressante, le fonctionnement mnésique (score composite) était déficitaire pour le groupe TCSPi-TCL alors qu'il était comparable entre les groupes TCSPi-nTCL et les témoins. Ceci suggère que le rappel des consignes de notre tâche était très facile pour ces premiers et peu sensible à leurs déficits mnésiques qui étaient décelés par d'autres épreuves mnésiques de l'évaluation neuropsychologique. Il reste, toutefois, à déterminer quels sont les mécanismes cognitifs qui ont contribué à la faible performance du groupe TCSPi-nTCL dans le rappel des consignes de la tâche (s'ils ne peuvent être explicables par le faible fonctionnement mnésique). Il est plausible que leurs faiblesses à récupérer le contenu de l'intention soient en lien avec leurs déficits exécutifs. Ainsi, l'atteinte des mécanismes d'encodage connue dans le TCSPi pourrait entraver leur capacité à apprendre le contenu de l'intention (lors de la phase de formation de la MP), ce qui influencerait par conséquent la récupération de celle-ci plus tard.

#### 4.2.4 Synthèse

Pour résumer, des troubles significatifs de la MP dans le TCSPi ont été mis en évidence par l'entremise d'une tâche contextuelle focale. Nous postulons que ces derniers sont attribuables aux changements structurels et fonctionnels associés au TCSPi. Plus précisément, nous attribuons la difficulté à identifier les indices prospectifs saillants à un déficit du processus automatique de la MP qui dépend de l'implication coordonnée de nombreuses régions cérébrales atteintes dans le TCSPi, dont l'insula, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et postérieur, le lobule pariétal inférieur, le lobe temporal médian et l'hippocampe. De plus, l'atteinte du processus automatique ne semble pas être compensée par le recrutement de mécanismes alternatifs, voire ceux impliqués dans le processus stratégique de la récupération de l'intention, puisque les régions cérébrales sous-jacentes à ce dernier

semblent également perturbées par la pathologie associée au TCSPi. Ceci pourrait donc également expliquer les difficultés à identifier les indices prospectifs non saillants, et ce davantage pour les patients avec un TCL concomitant. Dernièrement, nous avançons que la dysfonction exécutive décrite dans le TCSPi pourrait également nuire à l'encodage de l'intention et par conséquent engendrer des troubles de récupération différée de celle-ci au moment de son exécution. Nous tenons toutefois à souligner que les phases décrites par le modèle AtoDI ne correspondent pas en tous points aux phases antérieurement décrites par certains chercheurs, soit les phases de formation, de rétention, d'initiation et d'exécution de l'intention (Kliegel, Martin, McDaniel et Einstein, 2002). Ainsi, ce modèle théorique devrait être revisité afin de mieux distinguer les différentes phases de la MP et leurs mécanismes cognitifs sous-jacents.

Les difficultés des patients avec un TCSPi rapportées dans notre étude s'apparentent à celles observées dans la PD qui ont été attribuées à la perturbation du circuit fronto-sous-cortical. Celles-ci ont été mises en évidence dans des tâches à faible charge cognitive (Foster et al., 2013) et ciblées lors des phases de la MP nécessitant des capacités de surveillance de l'environnement et d'alternance attentionnelle (Kliegel et al., 2011; Kliegel et al., 2005). D'autres études seront nécessaires afin de déterminer si les troubles de la MP dans le TCSPi pourraient être un nouveau marqueur de neurodégénérescence.

### 4.3 Limites de la thèse

Bien que les résultats des deux études contribuent à améliorer les connaissances dans le domaine de la MP, certaines limites méthodologiques doivent être signalées. L'une des premières à considérer concerne l'échantillonnage. Dans la première étude, l'inclusion de patients présentant un TCL d'étiologies hétérogènes empêchait une interprétation claire des résultats obtenus. Généraliser nos observations propres à chacun des sous-types de TCL (amnésique et non amnésique) était délicat étant donné que la pathologie sous-jacente (TCL idiopathique, PD, TCSP) pouvait contribuer à la performance de la MP de manière unique. Les résultats étaient également difficiles à généraliser étant donné l'hétérogénéité des sous-types de TCL à l'intérieur des groupes amnésiques et non amnésiques (sous-type à domaine simple et à domaines multiples). Malgré nos efforts pour tenter de créer un échantillon représentatif de ce qui peut être rencontré en milieu clinique, nous n'avons pas pu inclure d'autres populations qui se retrouvent plus fréquemment en consultation (p.ex., TCLna de nature vasculaire) en raison du bassin de patients disponibles pour nos études. Dans la deuxième étude, effectuée au Centre d'Études Avancées en Médecine du Sommeil, l'échantillon de participants était relativement petit ( $n = 58$ ), surtout pour le groupe TCSPi-TCL ( $n = 13$ ). Nous considérons aussi que le nombre inégal de patients avec un TCLa et un TCLna a rendu l'interprétation et la généralisation de nos résultats plus difficile.

Ensuite, l'évaluation objective du profil cognitif des individus atteints de maladies neurodégénératives ou de leur prodrome, le TCL, possède également ses propres limites. En effet, il y a peu de consensus quant à l'utilisation de critères fiables pour diagnostiquer le TCL en clinique. Selon McKhann et al. (2011), la limite entre le TCL et la conversion en démence est difficile à établir. Ainsi, le diagnostic est basé sur le jugement clinique du clinicien, une décision sensible aux erreurs, aux biais et

aux interprétations erronées. Cela dit, une évaluation neuropsychologique demeure la mesure la plus utile en clinique pour améliorer la fiabilité du diagnostic de TCL.

Mentionnons aussi que certains facteurs confondants ont pu contribuer aux performances des participants aux épreuves administrées. Ainsi, il est connu que le profil cognitif de certains patients peut fluctuer d'une visite à l'autre, ce qui laisse à croire que les résultats sur les tâches de MP peuvent différer d'un temps de mesure à l'autre. Notons aussi l'influence de la fatigue mentale dans le cas où les patients venaient de passer une nuit complète au laboratoire ainsi qu'une batterie neuropsychologique de trois heures avant de subir l'évaluation de la MP. Par ailleurs, nous n'avons pas analysé le temps de réponse à la tâche de saillance, ce qui est connu comme étant un indicateur du type de processus sollicité pendant une tâche de la MP (automatique vs stratégique). Finalement, nous n'avons pas fait de corrélations entre le fonctionnement de la MP chez les patients ayant un TCSPi et leurs atteintes anatomiques.

#### 4.4 Implications cliniques

Les troubles de la MP observés chez les individus avec un TCL risquent de réduire leur autonomie fonctionnelle et de créer une plus grande dépendance envers leur entourage pour le maintien des activités de la vie quotidienne. Par exemple, les problèmes liés à la MP pourraient engendrer des oublis importants (p.ex., prendre un médicament, aller à un rendez-vous médical) et même avoir un impact sur les relations interpersonnelles (p.ex., individus perçus comme moins fiables ou peu intéressés en raison de leurs oublis).

L'importance cruciale de la MP dans la vie quotidienne donne raison de l'évaluer plus systématiquement en clinique. Dans l'attente de développement de meilleurs

outils standardisés avec de bonnes propriétés psychométriques, la tâche de l'enveloppe demeure tout de même une mesure de MP intéressante pour les cliniciens qui cherchent un moyen efficace et peu coûteux pour dépister les troubles et mieux caractériser le profil cognitif chez des patients soupçonnés d'être atteints d'une maladie neurodégénérative ou de leur prodrome. Dans certains cas (p.ex., dans le TCSPi), nous tenons à souligner que la réussite à cette épreuve n'est pas toujours signe d'une préservation de la MP. En raison de sa simplicité et de sa charge mnésique peu élevée, il est possible qu'elle soit peu sensible à détecter des troubles de la MP subtils, comme c'est le cas chez des patients avec un TCSPi. Sachant que cette parasomnie est fréquemment associée aux synucléinopathies et que les troubles de la MP sont présents dans la PD, une évaluation plus raffinée des difficultés de MP dans le TCSPi pourraient améliorer le diagnostic des stades précoces d'une maladie neurodégénérative.

En cas de perturbation de la MP (p.ex., plaintes rapportées et/ou objectivées par l'évaluation neuropsychologique), des programmes d'intervention pourraient être mis en place afin d'aider les patients à compenser pour leurs déficits. Ceci assurerait une meilleure qualité de vie pour ces derniers et leur entourage. De plus, l'étude systématique des effets des diverses stratégies utilisées à cette fin (p.ex., améliorer la surveillance de l'environnement, *implimentation intention strategy*) pourraient également révéler les causes sous-jacentes aux troubles de la MP dans le TCSPi (p.ex., systèmes attentionnels et exécutifs).

#### 4.5 Futures directions de recherche

Les limites méthodologiques susmentionnées font en sorte que nous ne pouvons pas nous prononcer clairement sur le degré de l'atteinte de la MP dans le TCSPi. Ainsi, d'autres études plus contrôlées et plus systématiques sont nécessaires pour mieux

décrire le fonctionnement de la MP dans cette population clinique. D'abord, il serait intéressant de reproduire nos études avec un plus grand échantillon de participants de sorte que chacune des populations cliniques soit mieux représentée. Ainsi, à titre d'exemple, les cliniciens seraient mieux outillés s'ils connaissaient le portrait distinct du fonctionnement de la MP dans le TCSPi et la PD selon le statut cognitif (avec ou sans TCLa ou TCLna concomitant). De plus, des études longitudinales au sujet de l'évolution des déficits de la MP auprès de ces populations cliniques pourraient nous éclairer sur leur possible lien avec la démence.

Ensuite, même si les objectifs principaux de ce projet doctoral ont été atteints, plusieurs autres avenues de recherches demeurent à être explorées concernant le fonctionnement de la MP dans le TCSPi. Les troubles observés étant très subtils, des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux les décrire en tenant compte du statut cognitif (TCL concomitant ou non). Selon les données de la littérature, plusieurs caractéristiques des épreuves autres que la saillance de l'indice prospectif peuvent avoir un impact sur la performance de la MP. La nature temporelle des indices prospectifs, le degré d'association entre l'intention et l'indice prospectif ainsi que l'importance de l'intention à effectuer sont parmi les différents paramètres qui pourraient être explorés davantage dans une population clinique de TCSPi. Parallèlement, la contribution relative des fonctions mnésiques et exécutives dans chacun de ces paramètres pourrait être étudiée dans le but de dresser un portrait global des troubles de la MP dans le TCSPi.

En lien avec nos interprétations spéculatives, il serait important d'obtenir des preuves empiriques sur le lien entre les atteintes structurelles connues dans le TCSPi et les déficits fonctionnels propres à la MP. L'investigation plus attentive du rôle de l'insula dans la MP chez les patients avec un TCSPi serait une piste de recherche innovatrice et intéressante puisque c'est une structure cérébrale particulièrement

vulnérable au processus dégénératif (p.ex., TCSPi-TCL, PD, DCL). D'ailleurs, il serait intéressant d'étudier la MP chez d'autres populations cliniques, notamment dans la DCL. Sachant que les individus avec un TCSPi sont à risque de développer une PD ou une DCL, surtout les patients avec un TCL concomitant, les connaissances sur l'intégrité de la MP dans la DCL permettra de combler un certain vide dans la littérature et aiderait à mieux caractériser le lien entre ces maladies et leur prodrome.

## CONCLUSION

Les études antérieures sur le lien entre les troubles de la mémoire épisodique rétrospective et la démence ont longtemps prédominé sur celles portant sur la MP. Dans les dernières années, il y a eu une augmentation de la sensibilisation à la présence de troubles de la MP dans la population vieillissante, ce qui s'est traduit par une augmentation des études dans le domaine, quoique plusieurs questions demeurent. Puisque la MP joue un rôle crucial dans la vie quotidienne des personnes âgées, il est impératif de ne pas négliger les plaintes et/ou les troubles objectifs liés à la MP puisque ces derniers ont un impact majeur sur l'autonomie fonctionnelle et la qualité de vie. Contrairement à certains chercheurs qui croient que l'atteinte de la MP n'est pas très utile à la détection d'un processus neurodégénératif en début d'installation (Kazui et al., 2005; Martins et Damasceno, 2008; Maylor, 2002), nous sommes d'avis que les troubles de la MP apparaissent très tôt dans le TCL et sont utiles au diagnostic. Bien que subtile, la détection de difficultés propres à la MP dès les phases prodromales de la démence, comme dans le TCLa, le TCLna et le TCSPi, ont une implication clinique potentiellement très importante concernant l'évolution de la maladie. Étant donné son importance, il serait souhaitable que la MP s'ajoute aux autres domaines cognitifs traditionnellement et systématiquement évalués en neuropsychologie afin de mieux caractériser le profil cognitif des individus avec un TCL (amnésique et non amnésique) et/ou un TCPSi. Même si elle est peu sensible auprès de ces populations cliniques, la tâche de l'enveloppe pourrait tout de même être utile pour des fins de dépistage en milieu clinique. Quant aux individus avec un TCSPi, ce projet doctoral suggère que ces individus sont précocement vulnérables à un déclin cognitif pathologique qui pourrait apparaître de manière très subtile, sous la forme de difficultés de la MP. Les troubles de la MP pourraient donc constituer un marqueur prédictif précoce prometteur en milieu clinique, mais qui demeure cependant à être exploré davantage afin d'en déterminer la réelle valeur pronostique.

APPENDICE A

APPROBATIONS DES COMITES D'ETHIQUES

**UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL**
**Comité départemental d'éthique**
Conformité à l'éthique en matière de recherche impliquant la participation de sujets humains

Le Comité d'éthique du département de psychologie, mandaté à cette fin par l'Université du Québec à Montréal, a examiné le protocole de recherche suivant:

Étudiante : Sonia Marcone

Directrice : Isabelle Rouleau

Département : Psychologie

Titre : *La mémoire prospective dans le vieillissement normal et pathologique.*

Ce protocole de recherche est jugé conforme aux pratiques habituelles et répond entièrement aux normes établies par la "Politique institutionnelle de déontologie" de l'UQAM.

Le projet est jugé recevable sur le plan éthique.

Membres du Comité:

<i>NOM</i>	<i>POSTE OCCUPÉ</i>	<i>DÉPARTEMENT</i>
Catherine Amiot	Professeure	Psychologie
Jacques Forget	Professeur	Psychologie
Véronique Lussier	Professeure	Psychologie
Maryvonne Merri	Professeure	Psychologie

1<sup>er</sup> octobre 2012  
Date

  
Catherine Amiot  
Présidente du comité départemental

**APPROBATION D'UN PROJET DE RECHERCHE**

**NO DE DOSSIER DU CÉR : 2003-07-149**

**TITRE:** Étude polygraphique du sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson  
- (version du 30 octobre 2000)

**LIEU:** Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400, boul. Gouin Ouest, Montréal (Québec) H4J 1C5

**CHERCHEUR:** Jean-François Gagnon, Ph. D., Jacques Montplaisir, M.D.

**PROVENANCE DES FONDS:** FRSQ – Réseau provincial en santé mentale: axes troubles du sommeil et Instituts de Recherche en Santé du Canada

**PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE:** Étude du sommeil paradoxal et du trouble comportemental en sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson

**TYPE DE RECHERCHE:** Clinique

**ADMISSIBILITÉ DES SUJETS:** 30 sujets atteints de la maladie de Parkinson, âgés de 50 à 80 ans

**LES CONSÉQUENCES ÉTHIQUES:**  
Liberté de participer: oui      Consentement éclairé : oui  
Confidentialité: oui      Liberté d'en sortir sans contrainte : oui

**FORMULAIRES (2) DE CONSENTEMENT:** Étude principale pour les sujets et pour les sujets témoins  
requis: oui  
approuvés: oui      Le 12 décembre 2000

**DATE DE RÉCEPTION :** 30 octobre 2000

**DATE DE L'ÉTUDE PAR LE COMITÉ :** 22 novembre 2000

- 2 octobre 2002 (renouvellement)
- 9 juillet 2003 (modification au protocole et au formulaire d'information et de consentement, version du 9 juillet 2003)
- 4 novembre 2003 (renouvellement)
- 10 novembre 2004 (modification au formulaire d'information et de consentement, version du 8 novembre 2004)
- 30 novembre 2004 (renouvellement)
- 18 avril 2005 (modification au protocole et au formulaire d'information et de consentement, version du 11 avril 2005)
- 1<sup>er</sup> novembre 2005 (renouvellement)
- 16 novembre 2005 (modification au protocole, novembre 2005 et modification au formulaire d'information et de consentement, version du 8 novembre 2005)
- 8 novembre 2006 (renouvellement)
- 20 décembre 2006 (modification au protocole et au formulaire d'information et de consentement en date du 15 décembre 2006)
- 18 janvier 2007 (ajout d'un formulaire d'information et de consentement pour sujets témoins en date du 16 janvier 2007)
- 30 mai 2007 (modification au protocole et aux formulaires d'information et de consentement en date du 28 mai 2007)
- 11 décembre 2007 (modification aux formulaires d'information et de consentement, en date du 3 décembre 2007)
- 27 décembre 2007 (renouvellement)
- 12 novembre 2008 (Modification au formulaire d'information et de consentement, en date du 5 novembre 2008)
- 15 décembre 2008 (renouvellement)
- 2 février 2009 (Modification aux formulaires d'information et de consentement (pour les sujets et les sujets témoins), en date du 29 janvier 2009)
- 30 mars 2009 (modification au formulaire d'information et de consentement, en date du 30 mars 2009)
- 31 août 2009 (modification au formulaire d'information et de consentement, en date du 31 juillet 2009)
- 1<sup>er</sup> décembre 2009 (renouvellement accepté jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2010)
- 12 janvier 2010 (Ajout d'un formulaire d'information et de consentement, en date du 8 janvier 2010, version anglaise)
- 1<sup>er</sup> décembre 2010 (renouvellement accepté jusqu'au 1<sup>er</sup> décembre 2011)
- 1<sup>er</sup> décembre 2011 (renouvellement accepté du 1<sup>er</sup> décembre 2011 au 1<sup>er</sup> décembre 2012)

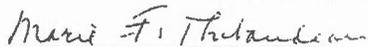
NO DE DOSSIER DU CÉR : 2003-07-149

TITRE: Étude polygraphique du sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson

**MEMBRES DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE ET DE L'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ**

**AVIS FAVORABLE :**

- Dre Chantal Lambert, scientifique non-médecin, présidente
- Mme Marie-France Thibodeau, scientifique non-médecin, vice-présidente
- M. Guy Beauregard, personne spécialisée en éthique
- Me Marie Boivin, juriste
- M. Jean Caillé, membre non affilié représentant la collectivité
- Mme Henriette Bourassa, membre non affilié représentant la collectivité
- Dr Roberto Castaño, scientifique médecin
- Mme Isabelle Larouche, scientifique non-médecin
- Dre Jadranka Spahija, scientifique non-médecin
- Dr Marcio Stürmer, scientifique médecin
- Dr Colin Verdant, scientifique médecin

  
Marie-France Thibodeau

**N.B. :** Le Comité d'éthique de la recherche de l'HSCM poursuit ses activités en accord avec *Les bonnes pratiques cliniques (Santé Canada)* et tous les règlements applicables

Cette approbation est valable pour une période d'un an seulement. Une demande de renouvellement doit être faite après cette période.

**APPROBATION D'UN PROJET DE RECHERCHE**

**NO DE DOSSIER DU CÉR : 2003-04-84**

**TITRE:** Diagnostic et pathophysiologie du trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique et (volet clinique)

**LIEU:** Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400, boul. Gouin Ouest, Montréal (Québec) H4J 1C5

**CHERCHEUR:** Jacques Montplaisir, M.D.; Jean-François Gagnon, M.D.

**PROVENANCE DES FONDS:** Instituts de recherche en santé du Canada, Fonds de la recherche en Santé du Québec

**PROBLÉMATIQUE et OBJECTIF DE L'ÉTUDE:** Vérifier la possibilité d'un ralentissement de l'activité cérébrale dans le TCSP idiopathique d'une hypoperfusion cérébrale et d'une atteinte cognitive associée, en tant que signes précoces de maladie neurodégénérative

**TYPE DE RECHERCHE:** Recherche expérimentale dans une population clinique

**ADMISSIBILITÉ DES SUJETS:** Soixante sujets, hommes et femmes, âgés entre 50 et 79 ans, avec un diagnostic de TCSP et soixante sujets contrôles appariés pour le sexe, l'âge et le niveau de scolarité

**CONSÉQUENCES ÉTHIQUES:** Liberté de participer: oui      Consentement éclairé: oui  
Confidentialité: oui      Liberté d'en sortir sans contrainte: oui

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT:** requis: oui      (version initiale du 2 avril 2003)  
approuvé: oui      Le 4 avril 2003

**DATE DE L'ÉTUDE PAR LE COMITÉ : 17 mars 2003**

- 11 février 2004 (renouvellement)
- 3 août 2004 (modification au protocole et 2<sup>e</sup> formulaire d'information et de consentement en fonction de cette modification, en date du 30 juillet 2004 / Diagnostic et pathophysiologie du trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (volet clinique)
- 13 décembre 2004 (modification au protocole et au formulaire d'information et de consentement, version du 7 décembre 2004 / Diagnostic et pathophysiologie du trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (volet clinique)
- 20 décembre 2004 (modification au protocole et au formulaire d'information et de consentement, version du 15 décembre 2004/ Diagnostic et pathophysiologie du trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique (volet clinique)
- 1<sup>er</sup> mars 2005 (renouvellement)
- 16 novembre 2005 (modifications au protocole, novembre 2005, au formulaire d'information et de consentement, version du 8 novembre 2005 et au formulaire d'information et de consentement – volet clinique, version du 9 novembre 2005)
- 1<sup>er</sup> mars 2006 (renouvellement)
- 27 juin 2007 (renouvellement)
- 31 janvier 2008 (modification au formulaire d'information et de consentement en date du 21 janvier 2008)
- 27 juin 2008 (renouvellement)
- 10 décembre 2008 (modification au formulaire d'information et de consentement, en date du 9 décembre 2008)
- 30 mars 2009 (modification d'un formulaire d'information et de consentement, en date du 26 mars 2009)
- 4 mai 2009 (Ajout d'un 2<sup>e</sup> formulaire d'information et de consentement (et d'autres maladies neurodégénératives) en date du 30 avril 2009)
- 20 juillet 2009 (renouvellement autorisé rétroactivement du 27 juin 2009 au 20 juillet 2010)
- 3 août 2009 (modification au formulaire d'information et de consentement, en date du 31 juillet 2009)
- 26 novembre 2009 (Ajout d'un formulaire d'information et de consentement, version anglaise, en date du 23 novembre 2009)
- 7 septembre 2010 (renouvellement accepté rétroactivement au 20 juillet 2010 jusqu'au 7 septembre 2011)
- 23 novembre 2010 (Modification au formulaire d'information et de consentement, versions française et anglaise, en date du 15 novembre 2010)
- 7 septembre 2011 (renouvellement accepté jusqu'au 7 septembre 2012)

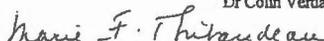
NO DE DOSSIER DU CÉR : 2003-04-84

Titre : Diagnostic et pathophysiologie du trouble comportemental en sommeil paradoxal idiopathique

MEMBRES DU COMITÉ D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE ET DE L'ÉVALUATION DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ

AVIS FAVORABLE :

- Dre Chantal Lambert, scientifique non-médecin, présidente
- Mme Marie-France Thibaudeau, scientifique non-médecin, vico-présidente
- M. Guy Beauregard, personne spécialisée en éthique
- Me Marie Boivin, juriste
- M. Jean Caillé, membre non affilié représentant la collectivité
- Mme Henriette Bourassa, membre non affilié représentant la collectivité
- Dr Roberto Castaño, scientifique médecin
- Mme Isabelle Larouche, scientifique non-médecin
- Dre Jadranka Spahija, scientifique non-médecin
- Dr Marcio Stürmer, scientifique médecin
- Dr Colin Verdant, scientifique médecin

  
Marie-France Thibaudeau

N.B. : Le Comité d'éthique de la recherche de l'HSCM poursuit ses activités en accord avec *Les bonnes pratiques cliniques (Santé Canada)* et tous les règlements applicables

Cette approbation est valable pour une période d'un an seulement. Une demande de renouvellement doit être faite après cette période.

**APPENDICE B**

**FORMULAIRES DE CONSENTEMENT**



## FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

### Titre du projet de recherche

La mémoire prospective dans le vieillissement normal et pathologique

### Responsable du projet de recherche

Isabelle Rouleau, Ph.D.

Département de psychologie, Université de Québec à Montréal  
 CP 8888, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3P8  
 514.987.3000 poste 8915  
[rouleau.isabelle@uqam.ca](mailto:rouleau.isabelle@uqam.ca)

Jean-François Gagnon, Ph.D.

Département de psychologie, Université de Québec à Montréal  
 CP 8888, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3P8  
 514.987.3000 poste 2498  
[gagnon.jean-francois.2@uqam.ca](mailto:gagnon.jean-francois.2@uqam.ca)

Sonia Marcone, étudiante au doctorat

Département de psychologie, Université de Québec à Montréal  
 CP 8888, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3P8  
 514.987.3000 poste 3349  
[marcone.sonia@courrier.uqam.ca](mailto:marcone.sonia@courrier.uqam.ca)

### Introduction

C'est une question d'éthique médicale que le sujet qui participe à une étude de recherche soit informé sur la nature, le but de l'étude de même que les risques possibles reliés à cette étude. Les renseignements qui suivent serviront à décrire l'étude clinique et votre rôle, à titre de participant(e). Veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement ce formulaire avant d'accepter de participer à ce projet de recherche. Nous vous invitons à poser toutes questions jugées pertinentes relativement aux renseignements contenus dans ce document.

### Présentation du projet de recherche et de ses objectifs

Les troubles cognitifs dans le vieillissement sont un enjeu social majeur. Considérant les statistiques démographiques récentes qui soulignent l'accroissement mondial d'une population vieillissante, il est essentiel d'étudier les personnes âgées plus systématiquement et d'identifier celles à risque de développer des maladies chroniques, comme les maladies neurodégénératives, afin de leur offrir des soins médicaux adéquats.

Selon les études récentes, le trouble cognitif léger (TCL) serait un stade intermédiaire dans le vieillissement normal et les maladies neurodégénératives. Le TCL est principalement caractérisé par de légers troubles de mémoire, incluant parfois la mémoire prospective, une fonction cognitive utilisée dans la vie quotidienne, consistant au rappel après un délai d'une intention préalablement formée.

Le but de cette étude est de comparer l'intégrité de la mémoire prospective entre une population de personnes âgées entre 50 et 79 ans en bonne santé et plusieurs populations cliniques. D'autres

fonctions cognitives seront également évaluées telle que la mémoire épisodique, le langage, les fonctions exécutives, l'attention, les capacités visuospatiales et visuoconstructives.

Pour ce faire, 25 sujets sans troubles cognitifs, âgés entre 50 et 79 ans, seront recrutés afin de participer à ce projet de recherche. La performance de ces sujets sera par la suite comparée à celles des patients de divers populations cliniques (ex. : maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, etc.).

#### Déroulement de l'étude

Votre participation à cette étude comprendra la passation d'une batterie neuropsychologique composée de divers tests papier-crayons et informatisés évaluant la mémoire, le langage, l'attention, les fonctions exécutives et les capacités visuospatiales et visuoconstructives, qui sont parfois chronométrés. Vous aurez également des questionnaires à compléter. Ceux-ci permettront d'évaluer vos habitudes de sommeil et la présence ou l'absence des conditions suivantes : insomnie, somnolence, anxiété, dépression et petites erreurs de la vie quotidienne.

La durée de l'étude sera d'environ trois heures et demie (incluant les pauses) et se déroulera à l'UQAM ou à domicile, selon vos préférences et vos disponibilités.

#### Risques, effets indésirables et désagréments

Les tests neuropsychologiques ne comportent aucun risque ou inconvénient et se basent sur des procédures couramment utilisées dans la pratique clinique courante. Cependant, certains sujets peuvent éprouver de l'anxiété face à leur performance dans les tâches cognitives. Il est également possible qu'une fatigue survienne au cours de la rencontre. Dans ce cas, il vous sera tout à fait possible de prendre une pause de quelques minutes ou de fixer une autre rencontre pour poursuivre l'évaluation.

#### Bénéfices et avantages

Il n'y a aucun bénéfice direct pouvant découler de votre participation au projet de recherche. Cependant, les résultats acquis permettront de contribuer à l'avancement des connaissances scientifiques dans le domaine.

#### Tirage

Si vous le désirez, vous pourrez participer au tirage d'une somme d'argent comptant qui sera effectué à la fin de l'étude parmi l'ensemble des participants. Trois prix de 50\$ sont offerts.

#### Participation volontaire et droit de retrait

Vous pouvez participer à cette étude si vous remplissez tous les critères d'admissibilité. Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de ce projet à n'importe quel moment, sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur responsable de ce projet.

Votre décision de ne pas participer à ce projet de recherche ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur la qualité des soins et des services auxquels vous avez droit ou sur votre relation avec le chercheur responsable du projet.

Le chercheur responsable du projet de recherche pourrait décider de vous retirer de l'étude si vous ne vous conformez pas au protocole ou s'il croit que cela est dans votre intérêt.

Si vous vous retirez ou être retiré du projet, l'information déjà obtenue dans le cadre de ce projet sera conservée aussi longtemps que nécessaire pour rencontrer les exigences réglementaires.

Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement du projet qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai verbalement ou par écrit.

#### Confidentialité

Tous les renseignements recueillis à votre sujet au cours de l'étude demeureront strictement confidentiels, dans les limites prévues par la loi, et vous ne serez identifié(e) que par un code afin de préserver l'anonymat.

Les données seront conservées pour une période de cinq ans après la fin de l'étude et seront détruites par la suite.

Les données pourront être publiées dans les revues ou les communications scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

#### Indemnisation en cas de préjudice

Si vous deviez subir quelque blessure ou dommage que ce soit, par suite d'une procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins nécessaires, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs impliqués de leurs responsabilités légales et professionnelles.

#### Personnes ressources

Si vous avez des questions ou commentaires concernant le projet de recherche, les responsabilités des chercheurs, vos droits en tant que sujet de recherche ou si vous vouliez formuler une plainte, vous pouvez communiquer avec Dre Isabelle Rouleau, directrice responsable du projet de recherche. Les coordonnées se trouvent sur la première page du présent formulaire de consentement.

#### Résultats de recherche

Les résultats de la présente étude seront présentés dans des revues spécialisées et dans des congrès scientifiques. Les participants qui désirent recevoir un résumé de ces résultats sont invités à laisser leurs coordonnées au chercheur responsable du projet.

#### Études ultérieures

Acceptez-vous qu'un membre de l'équipe de recherche reprenne contact avec vous pour vous proposer de participer à d'autres projets de recherche?

Oui

Non

Il s'agirait alors de projets similaires à celui-ci, c'est-à-dire des projets qui portent sur la caractérisation des profils cognitifs chez les participants âgés. La caractérisation des profils cognitifs concerne l'étude des fonctions mentales telles que la mémoire et le langage. Vos coordonnées ne seraient pas gardées plus que cinq ans et le délai de rappel ne dépasserait donc pas cette période. Bien sûr, lors de cet appel, vous serez libre d'accepter ou de refuser, en tout temps, de participer aux projets de recherche proposés.

## CONSENTEMENT

**Titre du projet de recherche : La mémoire prospective dans le vieillissement normal et pathologique**

### Consentement du sujet

J'autorise le chercheur à transmettre à mon médecin traitant les informations pertinentes si ces informations peuvent avoir une utilité clinique :

Oui

Non

Nom et adresse du médecin traitant :

---

J'autorise le chercheur à me recontacter l'an prochain :

Oui

Non

J'ai pris connaissance du formulaire d'information et de consentement. Je reconnais qu'on m'a expliqué le projet, qu'on a répondu à mes questions et qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre une décision.

Je consens à participer à ce projet de recherche et aux conditions qui y sont associées. Une copie signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

---

Nom du sujet (lettres moulées)	Signature	Date
--------------------------------	-----------	------

### Signature et engagement du chercheur responsable du projet

Je, soussigné, \_\_\_\_\_, certifie avoir expliqué au participant de recherche les termes du présent formulaire de consentement et avoir répondu aux questions qu'il/elle m'a posées à cet égard.

---

Nom du chercheur responsable (lettres moulées)	Signature	Date
--	-----------	------



**HÔPITAL DU SACRÉ-COEUR  
DE MONTRÉAL**

Centre d'étude du Sommeil  
5400 Boul. Gouin Ouest  
Montréal, (Québec)  
H4J 1C5

**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT POUR LES SUJETS**

**ÉTUDE POLYGRAPHIQUE DU SOMMEIL PARADOXAL  
DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

**Chercheur: Dr. Jean-François Gagnon, Ph.D. Centre  
d'étude du sommeil et des rythmes biologiques de  
l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
Téléphone: (514) 338-2222 poste 3747**

**Organismes subventionnaires : Fonds de la Recherche en Santé du Québec et  
Instituts de Recherche en Santé du Canada**

**BUT DU PROJET DE RECHERCHE**

Le but de cette recherche est de mieux comprendre les différentes caractéristiques du sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson. Plusieurs personnes souffrant de cette maladie présentent des comportements moteurs complexes des membres et du tronc durant le sommeil. Ce désordre porte le nom de trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP). Ce trouble peut avoir des conséquences désagréables sur la qualité du sommeil et même causer des blessures à la personne concernée ainsi qu'à son conjoint(e). Les mécanismes en cause demeurent mal connus et il n'existe actuellement aucun moyen à notre disposition afin de traiter ce trouble. Une meilleure compréhension du problème pourrait éventuellement améliorer notre connaissance des mécanismes associés à ce trouble et permettre le développement ultérieur d'un traitement.

Spécifiquement, cette étude vise à évaluer les caractéristiques polygraphiques (méthode qui consiste à reproduire sur un graphique les ondes du cerveau) du sommeil paradoxal et à déterminer celles qui pourraient distinguer les personnes souffrant de la maladie de Parkinson avec un trouble comportemental en sommeil paradoxal de ceux qui ne présentent pas un tel désordre. Une meilleure connaissance de ces caractéristiques pourrait nous renseigner sur les mécanismes responsables de ce trouble. Soixante sujets atteints de la maladie de Parkinson, dont 30 présentant également un TCSP, participeront à cette étude. Ils seront appariés à 30 sujets contrôles sains.

## DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Vous aurez à passer une nuit au Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, sous la supervision du docteur Jacques Montplaisir, MD, PhD et ce, à trois reprises (au début et après un intervalle de 2 ans et de 4 ans). Les enregistrements s'effectuent dans une chambre sombre, insonorisée et à température contrôlée. Vous disposerez d'une chambre privée, mais en tout temps, il vous sera possible de communiquer avec la personne qui sera en fonction pendant la nuit. L'activité électrique de votre cerveau et de vos muscles sera enregistrée par des électrodes collées à votre peau (sur le cuir chevelu, le visage, les bras et les jambes).

Vous serez également filmé(e) sur vidéo pendant l'enregistrement de nuit. En plus de servir à évaluer votre condition pendant la nuit, ces vidéos pourraient servir à des fins d'enseignement médical ou lors de congrès scientifiques, si vous l'autorisez. Ils seront détruits au plus tard 3 ans après la fin de l'étude. La pose et le retrait des électrodes de même que les enregistrements seront effectués par une technicienne en électrophysiologie médicale.

On vous demandera d'arriver au laboratoire vers 11:00. Un dîner vous sera offert à 12:00. Après le dîner, vous aurez une série de tests neuropsychologiques qui aura une durée globale de trois heures. Il s'agit de tests papier-crayon, évaluant la mémoire, le langage, l'attention, la perception visuo-spatiale, qui sont parfois chronométrés. Vous aurez également des questionnaires à compléter. Ceux-ci permettront d'évaluer vos habitudes de sommeil (y compris les mouvements périodiques des jambes en sommeil) et la présence ou absence des conditions suivantes : insomnie, somnolence, anxiété, dépression et petites erreurs de la vie quotidienne. Un souper vous sera offert à 17:00. La pose des électrodes suivra le souper et le reste du temps vous sera accordé afin de vous détendre avant le coucher. Les urines de la nuit (matin) et celles de jour seront recueillies afin d'évaluer les taux nocturne et diurne de mélatonine. De plus, des échantillons de salive seront recueillis aux demi-heures en soirée de 19h00 à minuit à l'aide de salivettes pour déterminer le début de sécrétion de mélatonine. Un enregistrement à l'éveil de 10 minutes sera réalisé à 22:00. Les enregistrements du sommeil commenceront à minuit et seront interrompus à votre réveil spontané définitif ou à 08:00 au plus tard. Un enregistrement à l'éveil de 10 minutes suivra et le déjeuner vous sera offert à 08:30. Un enregistrement à l'éveil d'environ 40 minutes sera effectué par la suite pendant que vous effectuez des tâches simples à l'ordinateur.

Vous aurez également une rencontre avec le neurologue Ronald Postuma afin d'évaluer votre condition motrice. Cette rencontre se déroulera à l'Hôpital général de Montréal si Dr Postuma est votre neurologue traitant ou à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal le lendemain de votre nuit de sommeil dans le cas contraire.

Vous aurez également deux tests d'imagerie cérébrale à passer. 1- L'étude en résonance magnétique nucléaire, qui dure de 45 à 60 minutes, sera faite au Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal peu de temps après votre séjour au laboratoire du sommeil. L'examen consiste en la prise d'images très détaillées de votre cerveau au moyen d'un champ magnétique à l'intérieur d'un appareil cylindrique. Cette technique n'emploie pas de rayons X ni

d'injection de produit.

2- Le lendemain de votre nuit au laboratoire, on vous demandera de passer à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal un examen en imagerie cérébrale sous la direction du docteur Jean-Paul Soucy. La perfusion cérébrale régionale (SPECT) permet de visualiser les régions les plus actives du cerveau par la quantité de sang qui y circule. Pour mesurer cette perfusion, une faible dose de radiotracer vous sera injectée par voie intraveineuse. Trente minutes plus tard, vous serez placé(e) sur le dos dans une caméra de détection pour une durée d'environ 30 minutes. Cet appareil tournera autour de vous sans vous toucher. Les examens en imagerie cérébrale seront répétés de nouveau après un intervalle de 2 ans et de 4 ans.

### **RISQUES ET BÉNÉFICES**

Les enregistrements ne comportent aucun risque sauf la possibilité d'une irritation temporaire aux sites des électrodes ; les électrodes d'enregistrement sont des disques de métal collés au cuir chevelu, au visage, et aux jambes (non pas des aiguilles). Il n'y a pas de bénéfice direct relié à l'étude sauf l'obtention d'information sur la qualité de votre sommeil.

Lors de l'examen en imagerie cérébrale, on vous demandera si vous avez déjà manifesté une allergie aux substances de contraste utilisées. Les sujets qui présentent une hypersensibilité ne seront pas inclus dans l'étude. Pour chaque étude, la dose de radiotracer utilisée n'est pas associée à une augmentation mesurable des risques à court ou à long termes. Si vous participez aux tests en imagerie cérébrale, vous ne pourrez participer en même temps à un autre protocole de recherche impliquant une exposition à de la radioactivité. Vous pourrez cependant vous soumettre à tout examen de radiologie ou de médecine nucléaire requis pour votre santé à tout moment.

Comme pour toute injection ou prélèvement, vous pourriez ressentir de la douleur ou avoir une ecchymose (bleu) lors de l'injection.

### **VERSEMENT D'UNE INDEMNITÉ**

Vous recevrez, par courrier, un montant d'argent (voir description ci-dessous) afin de compenser pour les inconvénients et certains frais encourus pour votre participation à l'étude. Si vous décidez de vous retirer avant que l'étude ne soit complétée ou ne faites qu'une portion de l'étude, vous recevrez un montant proportionnel à votre participation à l'étude.

Enregistrements électrophysiologiques (Nuit et EEG à l'éveil) et tests neuropsychologiques.....	50\$
Imagerie cérébrale (SPECT).....	50\$
Résonance magnétique.....	50\$

(+ mêmes montants pour les suivis 2 ans et 4 ans plus tard)

Cueillette d'urine et de salive

Aucune rémunération

## **CONFIDENTIALITÉ**

Il est attendu que toutes les observations effectuées au laboratoire du sommeil vous concernant demeureront strictement confidentielles et que votre nom n'apparaîtra dans aucune publication. En ce qui concerne les vidéos, nous devons obtenir votre consentement afin de pouvoir les utiliser. Dans l'affirmative, vous pourrez décider librement que votre visage soit brouillé afin de ne pas être reconnaissable. Les données et les vidéos ne seront utilisées qu'à des fins scientifiques et médicales et pourront être présentées lors de congrès scientifiques ou de séances d'enseignement médical. Dans tous les cas, la confidentialité sera préservée.

## **INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE**

Si vous deviez subir quelque blessure ou dommage que ce soit, nous verrons à ce que vous obteniez les soins nécessaires sans frais de votre part. En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs, les organismes ou les institutions impliqués de leurs responsabilités légales et professionnelles.

## **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET RETRAIT DE L'ÉTUDE**

Votre participation à cette étude est volontaire. Vous êtes libre de refuser d'y participer. Vous pouvez également vous retirer de l'étude à n'importe quel moment sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur ou à l'un de ses assistants. Votre décision de ne pas participer à l'étude ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur les soins qui vous seront fournis par la suite ou sur vos relations avec votre médecin et les autres intervenants.

## **PERSONNES À CONTACTER**

Vous pouvez contacter en tout temps :

Dr. Jean-François Gagnon (chercheur)

Téléphone: (514) 338-2222 poste 3747

Dr. Jacques Montplaisir (directeur du laboratoire)

Téléphone: (514) 338-2693

- Si vous avez des questions à poser au sujet de cette étude ou au sujet des soins médicaux qui vous sont offerts,
- S'il survient un incident quelconque,
- Si vous désirez vous retirer de l'étude.

Si vous voulez poser des questions à un professionnel ou à un chercheur qui n'est pas impliqué dans cette étude, vous pouvez communiquer avec le Dr Marie Dumont (chercheure) au : (514) 338-2222 poste 2246.

Si vous avez des questions à poser concernant vos droits en tant que sujet de recherche ou si vous avez des plaintes ou commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec la direction générale de l'hôpital, au (514) 338-2222, poste 3581.

## CONSENTEMENT

La nature de l'étude, les procédés à utiliser, les risques et les bénéfices que comporte ma participation à cette étude ainsi que le caractère confidentiel des informations qui seront recueillies au cours de l'étude m'ont été expliqués.

J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et de recevoir des réponses qui m'ont satisfait(e).

Je reconnais qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre ma décision.

J'accepte volontairement de participer à *[Veuillez apposer vos initiales devant les tests que vous acceptez de faire]* :

	<b>L'ensemble des tests ou...</b>
	Enregistrements électrophysiologiques (Nuit et EEG à l'éveil) et tests neuropsychologiques
	Imagerie cérébrale (SPECT)
	Résonance magnétique
	Suivi après deux ans
	Suivi après quatre ans
	Cueillette d'urine
	Cueillette de salive

Je peux m'en retirer en tout temps sans que cela nuise aux relations avec mon médecin et les autres intervenants et sans préjudice d'aucune sorte.

Je recevrai une copie signée de ce formulaire d'information et de consentement.

Nom du sujet (lettre moulées)	Signature	Date
-------------------------------	-----------	------

Nom du témoin (lettres moulées)	Signature	Date
---------------------------------	-----------	------

Je, soussigné, \_\_\_\_\_, certifie avoir expliqué au signataire intéressé le déroulement de l'étude et les tests impliqués et avoir répondu aux questions qu'il/elle m'a posées à cet égard.

Nom de la personne ayant expliqué l'étude (lettres moulées)	Signature	Date
--	-----------	------

Jean-François Gagnon

Chercheur (lettre moulées)	Signature	Date
----------------------------	-----------	------





**HÔPITAL DU SACRÉ-COEUR  
DE MONTRÉAL**

Centre d'étude du Sommeil  
5400 Boul. Gouin Ouest  
Montréal, (Québec)  
H4J 1C5

Réserve au Comité d'éthique de la recherche Protocole N° : <b>2003-04-84</b> Date : Le 23 novembre 2010 Approuvé : <i>Andrée Gagnon</i>
--

**FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT POUR LES SUJETS**

**DIAGNOSTIC ET PATHOPHYSIOLOGIE DU TROUBLE COMPORTEMENTAL EN  
SOMMEIL PARADOXAL IDIOPATHIQUE**

**Chercheurs: Dr. Jacques Montplaisir, psychiatre et  
Dr. Jean-François Gagnon, neuropsychologue**  
**Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal**  
**Téléphone: (514) 338-2693**

**Commanditaires : Instituts de recherche en santé du Canada et  
Fonds de la Recherche en Santé du Québec**

**INTRODUCTION**

C'est une question d'éthique médicale que le sujet qui participe à une étude de recherche soit informé sur la nature, le but de l'étude de même que les risques possibles reliés à cette étude. Les renseignements qui suivent serviront à décrire l'étude clinique et votre rôle, à titre de participant(e). L'investigateur et le personnel de recherche répondront à toutes vos questions concernant ce formulaire et l'étude. Veuillez lire ce formulaire attentivement et ne pas hésiter à poser toutes questions jugées nécessaires relativement aux renseignements contenus dans ce formulaire.

**NATURE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE**

Le but de cette recherche est d'évaluer l'évolution neurologique (fonctions motrices et sensorielles) ainsi que l'activité électrique cérébrale à l'éveil et en sommeil des sujets atteints de trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP). De plus, nous évaluerons leurs fonctions cognitives telles que la mémoire, l'attention, le langage, la perception visuospatiale. Au total 120 sujets participeront à l'étude, dont un groupe de 60 patients atteints de TCSP et un groupe contrôle de 60 sujets sains, tous recrutés au Centre d'étude du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur.

## DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE ET MÉTHODES UTILISÉES

Si vous acceptez de participer à l'étude, on vous demandera de passer une nuit et une journée (24 heures) au laboratoire du Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.

On vous indiquera à quelle heure vous devez arriver au laboratoire. Pour l'enregistrement de nuit, on vous posera des électrodes: cette procédure prendra environ 1 heure. L'enregistrement de votre électroencéphalogramme (EEG) durant la nuit commencera à minuit et sera interrompu à 08:00 du matin suivant au plus tard. Vous serez également filmé(e) sur vidéo pendant l'enregistrement de nuit, ces vidéos pourraient servir à des fins d'enseignement médical ou lors de congrès scientifiques, si vous l'autorisez. Ils seront détruits au plus tard 3 ans après la fin de l'étude. Vous disposerez alors d'une chambre privée mais en tout temps il vous sera possible de communiquer avec la personne qui sera en fonction. Après le réveil, on vous demandera d'effectuer un enregistrement EEG de dix minutes en position assise ainsi qu'un enregistrement de 40 minutes qui sera effectué pendant que vous effectuez des tâches simples à l'ordinateur. Les électrodes vous seront enlevées par la suite. La pose et le retrait des électrodes de même que les enregistrements seront effectués par un(e) technicien(ne) en électrophysiologie médicale.

Au cours de votre sommeil, l'activité électrique de votre cerveau et de vos muscles sera enregistrée par des électrodes collées à votre peau (sur le cuir chevelu, le visage et les jambes). On mesurera également votre respiration par une sangle thoracique, par une thermistance oronasale et un capteur au doigt (sous forme de pince) qui mesure l'oxygénation de votre sang.

À 10h vous commencerez la session de tests neuropsychologiques qui aura une durée globale de trois heures, incluant les pauses. Il s'agit de tests papier-crayon, évaluant la mémoire, le langage, l'attention, la perception visuospatiale, qui sont parfois chronométrés.

De 14h30 à 16h00 un examen neurologique incluant l'évaluation de la force et du tonus musculaire, de la sensibilité, des réflexes, de la coordination et de l'équilibre, de la dextérité manuelle, sera effectuée. Après cette dernière évaluation l'expérimentation sera terminée.

Au cours de votre séjour au laboratoire, les repas principaux (souper, déjeuner, dîner) vous seront offerts ainsi qu'une petite collation au cours de la matinée. Si vous prenez des médicaments, il se peut qu'on vous demande de cesser de prendre certains d'entre eux avant de commencer à participer à l'étude. Les urines de la nuit (matin) et celles de jour seront recueillies afin d'évaluer les taux nocturne et diurne de mélatonine. De plus, des échantillons de salive seront recueillis aux demi-heures en soirée de 19h00 à minuit à l'aide de salivettes pour déterminer le début de sécrétion de mélatonine.

La nuit d'enregistrement du sommeil et la passation des tests neuropsychologiques seront répétées à tous les 2 ans. L'examen neurologique sera quant à lui répété à chaque année dans le cadre du suivi médical.

Vous aurez également deux tests d'imagerie cérébrale à passer dans les jours suivant votre visite au Centre d'étude du sommeil:

1- L'étude en résonance magnétique nucléaire, qui dure de 45 à 60 minutes, sera faite à l'Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle du Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal sous la direction des chercheurs Sven Joubert et Oury Monchi. Ceci consiste en la prise d'images très détaillées de votre cerveau au moyen d'un champ magnétique à l'intérieur d'un appareil cylindrique. Cette technique n'emploie pas de rayons X ni d'injection de traceur.

2- À une date ultérieure, on vous demandera de revenir au Centre d'étude du sommeil pour un examen en imagerie cérébrale sous la direction du docteur Jean-Paul Soucy. La perfusion cérébrale régionale (SPECT) permet de visualiser les régions les plus actives du cerveau par la quantité de sang qui y circule. Pour mesurer cette perfusion, une faible dose de radiotraceur vous sera injectée par voie intraveineuse. Trente minutes plus tard, vous serez placé(e) sur le dos dans une caméra de détection pour une durée d'environ 30 minutes. Cet appareil tournera autour de vous sans vous toucher. Tout comme pour l'enregistrement de sommeil et les tests neuropsychologiques, les examens en imagerie cérébrale seront répétés de nouveau à des intervalles de 2 ans.

### **RISQUES, EFFETS INDÉSIRABLES ET DÉSAGRÈMENTS**

L'enregistrement nocturne ne comporte aucun risque sauf la possibilité d'une irritation temporaire aux sites des électrodes; celles-ci sont des petits disques de métal collés au cuir chevelu, au visage et aux jambes (et non pas des aiguilles). Les tests neuropsychologiques, les mesures de vigilance et l'examen neurologique ne comportent aucun risque ou inconvénient et se basent sur des procédures souvent utilisées dans la pratique clinique courante.

Lors des examens en imagerie cérébrale, on vous demandera si vous avez déjà manifesté une allergie aux substances de contraste utilisées. Les sujets qui présentent une hypersensibilité ne seront pas inclus dans l'étude. Pour chaque étude, la dose de radiotraceur utilisée n'est pas associée à une augmentation mesurable des risques à court ou à long termes. Si vous participez aux tests en imagerie cérébrale, vous pourrez participer en même temps à un autre protocole de recherche impliquant une exposition à de la radioactivité. Vous pourrez cependant, sans restriction autre que celle d'une bonne pratique médicale, vous soumettre à tout examen de radiologie ou de médecine nucléaire requis pour votre santé à tout moment.

Comme pour toute injection ou prélèvement, vous pourriez ressentir de la douleur ou avoir une ecchymose (bleu) lors de l'injection.

Si vous recevez du clonazepam comme traitement pour vos symptômes de TCSP, vous devrez cesser ce traitement pour une période d'une semaine avant chacune des deux évaluations en laboratoire. L'arrêt du traitement peut s'accompagner de l'apparition de comportements indésirables au cours du sommeil. Vous serez informé(e) des mesures à prendre pour limiter les risques d'accidents associés aux mouvements au cours du SP.

## **BÉNÉFICES ET AVANTAGES**

Il n'y a pas de bénéfice personnel direct relié à l'étude sauf l'obtention d'information sur la qualité de votre sommeil et sur vos fonctions cognitives, en plus que de pouvoir contribuer à l'avancement des connaissances sur le trouble comportemental en sommeil paradoxal.

## **VERSEMENT D'UNE COMPENSATION FINANCIÈRE**

Vous recevrez, par courrier, un montant d'argent (voir description ci-dessous) afin de compenser pour les inconvénients et certains frais encourus pour votre participation à l'étude. Si vous décidez de vous retirer avant que l'étude ne soit complétée ou ne faites qu'une portion de l'étude, vous recevrez un montant proportionnel à votre participation à l'étude.

Nuit d'enregistrement polygraphique et EEG à l'éveil	100 \$ pour 1 <sup>ère</sup> année
Tests neuropsychologiques	25 \$ pour 1 <sup>ère</sup> année
Examen neurologique annuel	25 \$ par visite
Imagerie cérébrale (SPECT)	50 \$ pour 1 <sup>ère</sup> année
Résonance magnétique	50 \$ pour 1 <sup>ère</sup> année
(+ mêmes montants pour le suivi 2 ans plus tard)	
Cueillette d'urine et de salive	aucune rémunération

## **CONFIDENTIALITÉ**

Tous les renseignements recueillis à votre sujet au cours de l'étude demeureront strictement confidentiels, dans les limites prévues par la loi, et vous ne serez identifié(e) que par un code afin de préserver l'anonymat. Aucune publication ou communication scientifique résultant de cette étude ne renfermera quoi que ce soit qui puisse permettre de vous identifier.

Cependant, à des fins de contrôle du projet de recherche, votre dossier pourra être consulté par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur.

## **INDEMNISATION EN CAS DE PRÉJUDICE**

Il ne vous en coûtera rien pour participer à cette étude. Vous n'aurez pas à payer pour les examens et interventions prévus. Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit par suite d'une procédure reliée à l'étude, vous recevrez tous les soins médicaux nécessaires, sans frais de votre part. Toutefois, ceci ne vous empêche nullement d'exercer un recours légal en cas de faute reprochée à toute personne impliquée dans l'étude.

En acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez le chercheur ou l'Hôpital de leurs responsabilités légales et professionnelles.

## **PARTICIPATION VOLONTAIRE ET RETRAIT DE L'ÉTUDE**

Vous pouvez participer à cette étude si vous remplissez tous les critères d'admissibilité. Votre participation à cette étude est entièrement volontaire et vous avez le droit de vous retirer de l'étude à n'importe quel moment sans avoir à donner de raisons, en faisant connaître votre décision au chercheur ou à l'un des membres de l'équipe de recherche. Toute nouvelle connaissance acquise durant le déroulement de l'étude qui pourrait affecter votre décision de continuer d'y participer vous sera communiquée sans délai.

Votre décision de ne pas participer à l'étude ou de vous en retirer n'aura aucune conséquence sur les soins qui vous seront fournis par la suite ou sur vos relations avec votre médecin et les autres intervenants. Le chercheur responsable de l'étude pourrait décider de vous retirer de l'étude sans votre consentement si vous ne vous conformez pas au protocole ou s'il croit que cela est dans votre intérêt.

## **PERSONNES A CONTACTER**

Vous pouvez contacter en tout temps :

Dr. Jacques Montplaisir (chercheur) :

Téléphone: (514) 338-2693

Dr. Jean-François Gagnon (chercheur) :

Téléphone: (514) 338-2693

- Si vous avez des questions à poser au sujet de cette étude ou au sujet des soins médicaux qui vous sont offerts,
- S'il survient un incident quelconque,
- Si vous désirez vous retirer de l'étude.

Si vous voulez poser des questions à un professionnel ou à un chercheur qui n'est pas impliqué dans cette étude, vous pouvez communiquer avec le Dr. Toré Nielsen (chercheur)  
au : (514) 338-2222 poste 3350

Si vous avez des questions à poser concernant vos droits en tant que sujet de recherche ou si vous avez des plaintes ou commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec la direction générale de l'hôpital, au (514) 338-2222, poste 3581.

### CONSENTEMENT

#### Titre de l'étude : DIAGNOSTIC ET PATHOPHYSIOLOGIE DU TROUBLE COMPORTEMENTAL EN SOMMEIL PARADOXAL IDIOPATHIQUE

La nature de l'étude, les procédés à utiliser, les risques et les bénéfices que comporte ma participation ainsi que le caractère confidentiel des informations qui seront recueillies au cours de l'étude m'ont été expliqués. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et on y a répondu à ma satisfaction.

Je reconnais qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre ma décision.

J'accepte volontairement de participer à *[Veuillez apposer vos initiales devant les tests que vous acceptez de faire]* :

	<b>L'ensemble des tests ou...</b>
	Nuit d'enregistrement et EEG à l'éveil
	Tests neuropsychologiques
	Suivi médical annuel
	Imagerie cérébrale (SPECT)
	Résonance magnétique
	Cueillette d'urine
	Cueillette de salive

Je demeure libre de m'en retirer en tout temps sans que cela nuise aux relations avec mon médecin et les autres intervenants et sans préjudice d'aucune sorte.

*[Veuillez également apposer vos initiales devant l'un des deux énoncés suivants]*

J'ACCEPTÉ que les films vidéo enregistrés pendant la nuit pour évaluer ma condition soient utilisés à des fins d'enseignement médical ou lors de congrès scientifiques.

Je N'ACCEPTÉ PAS que les films vidéo enregistrés pendant la nuit pour évaluer ma condition soient utilisés à des fins d'enseignement médical ou lors de congrès scientifiques.

Je recevrai une copie signée de ce formulaire d'information et de consentement. En signant ce consentement, je ne renonce à aucun droit que j'ai comme sujet participant à une étude.

Nom du sujet (lettres moulées)	Signature	Date
--------------------------------	-----------	------

Nom du témoin (lettres moulées)	Signature	Date
---------------------------------	-----------	------

Nom de la personne expliquant l'étude	Signature	Date
---------------------------------------	-----------	------

Jacques Montplaisir, MD, PhD.

Chercheur (si différent de ci-dessus)	Signature	Date
---------------------------------------	-----------	------

APPENDICE C

QUESTIONNAIRE D'ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

**Questionnaire d'antécédents médicaux****Informations générales**

1. Âge : \_\_\_\_\_
2. Sexe : \_\_\_\_\_
3. Langue maternelle : \_\_\_\_\_
4. Scolarité : \_\_\_\_\_
5. Occupation (actuelle ou passée): \_\_\_\_\_
6. Dominance manuelle : \_\_\_\_\_

**Histoire médicale**

1. Avez-vous présentement ou avez-vous déjà eu un problème neurologique ou psychiatrique? Si oui, décrivez la problématique.

---

---

---

---

2. Avez-vous déjà été victime d'un accident automobile ou autre nécessitant une hospitalisation ?

---

---

---

---

3. Avez-vous déjà été victime d'un AVC (accident vasculaire cérébrale) ?

---

---

4. Avez-vous déjà connu des pertes de conscience et si oui, en connaissez-vous la durée ?

---

---

5. Avez-vous déjà connu des épisodes d'abus d'alcool et/ou de drogues ?

---

---

6. Avez-vous un ou des problèmes de santé (diabète/cholestérol/hypertension)?

---

---

7. Avez-vous un problème visuel et/ou auditif (port de verres correcteurs/ prothèse auditive)?

---

---

8. Prenez-vous une médication sur base régulière ? Si oui, depuis combien de temps ?

---

---

---

---

APPENDICE D

PROTOCOLES DES TÂCHES PROSPECTIVES

**Tâche de l'enveloppe**

(Huppert, Jonhson, &amp; Nickson, 2000; Marcone et al, 2016)

matériel: enveloppe et crayonConsigne :

- Montrez l'enveloppe et demander au patiente de la nommer
- Dire : «Tout à l'heure, je vais vous demander d'écrire un nom et une adresse sur cette enveloppe (la montrer). Quand vous aurez terminé, je voudrais, sans que je vous le rappelle, que vous fassiez ceci (montrer les actions à mesure) : tourner l'enveloppe, la cacheter (ou la coller) et écrire vos initiales sur le rabat. Pouvez-vous me rappeler ce que vous devrez faire après avoir écrit l'adresse sur l'enveloppe? Bien, n'oubliez pas de faire ça après avoir écrit l'adresse sans que je vous le rappelle ?»

*(délai 10 minutes)*

- Dire : « écrivez le nom et l'adresse suivante sur l'enveloppe : Jean Picard, 42 rue Des Roses, Brossard, H2V 3P8.»
- Attendre 5 sec après que l'adresse ait été écrite
- Si le participant ne fait rien ou s'il ne fait qu'une des deux actions: Dire : «Deviez-vous faire quelque chose d'autre avec l'enveloppe ? »
- Si une seule des 2 actions, répéter «Deviez-vous faire quelque chose d'autre avec l'enveloppe ? »

S'il manque une des 2 actions, faire reconnaissance (n'est pas calculé pour la composante rétrospective)

- pour cacheter :
  - o mettre un timbre
  - o cacheter
  - o me donner l'enveloppe
- pour écrire initiales sur le rabat
  - o écrire votre adresse dans le coin gauche
  - o mettre votre signature au verso
  - o mettre vos initiales sur le rabat

Cotation :**Composante prospective**Cacheter + initiales sans indice = 2 (Après avoir écrit l'adresse, il cache et écrit ses initiales sur l'enveloppe spontanément) ! vaut aussi 2 pour la composante rétrospectiveCacheter OU initiales sans indice = 1 (Après avoir écrit l'adresse, il cache OU écrit ses initiales sur l'enveloppe spontanément) : vaut aussi 1 pour la composante rétrospectiveNe fait rien sans indice = 0 (Après avoir écrit l'adresse, ne fait rien)**Composante rétrospective**

Cacheter + initiales avec ou sans indice = 2

Cacheter OU initiales avec ou sans indice = 1

Pas d'action avec ou sans indice = 0

Nom : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

**Questionnaire de mémoire prospective et rétrospective**  
(traduit de Smith et al. 2000)

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. Est-ce que ça vous arrive de décider de faire quelque chose quelques minutes plus tard, puis d'oublier de le faire?	1	2	3	4	5
2. Vous arrive-t-il de ne pas reconnaître un endroit que vous aviez déjà visité auparavant?	1	2	3	4	5
3. Est-ce que ça vous arrive d'oublier de faire quelque chose que vous aviez décidé de faire quelques minutes auparavant, même si les choses à faire sont en face de vous, comme prendre un médicament ou éteindre la bouilloire?	1	2	3	4	5
4. Oubliez-vous des choses que l'on vous a dites quelques minutes plus tôt?	1	2	3	4	5
5. Oubliez-vous des rendez-vous si quelqu'un ou quelque chose (agenda, calendrier) ne vous les rappelle pas?	1	2	3	4	5
6. Vous arrive-t-il de ne pas reconnaître un personnage (d'un film ou à la télévision) d'une scène à l'autre?	1	2	3	4	5
7. Est-ce que ça vous arrive d'oublier d'acheter quelque chose que vous aviez l'intention d'acheter (comme une carte de fête), même quand vous voyez le magasin?	1	2	3	4	5
8. Vous arrive-t-il de ne pas vous rappeler de choses qui vous sont arrivées au cours des derniers jours?	1	2	3	4	5
9. Répétez-vous la même histoire à la même personne à des occasions différentes?	1	2	3	4	5

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
10. Vous arrive-t-il d'avoir l'intention d'apporter quelque chose avec vous, avant de quitter une pièce ou de sortir et, quelques minutes plus tard, d'oublier de le prendre, même s'il est en face de vous?	1	2	3	4	5
11. Égarez-vous des choses que vous venez juste de déposer comme des lunettes ou un magazine?	1	2	3	4	5
12. Oubliez-vous de faire les messages (dire ou de donner quelque chose à quelqu'un) qu'on vous a demandés de faire?	1	2	3	4	5
13. Cherchez-vous des choses sans réaliser que vous les avez vues peu de temps auparavant?	1	2	3	4	5
14. Si vous essayez de rejoindre un ami ou un membre de la famille qui est absent, oubliez-vous de réessayer plus tard?	1	2	3	4	5
15. Oubliez-vous ce que vous avez regardé à la télévision?	1	2	3	4	5
16. Oubliez-vous de dire quelque chose à quelqu'un alors que vous aviez eu l'intention de le faire quelques minutes auparavant?	1	2	3	4	5

	Sujet / Patient	Conjoint / Enfant / Ami
<b>Mémoire prospective:</b>		
STM: auto:	1,16	_____
environ:	3,10	_____
LTM auto:	5,14	_____
environ:	7,12	_____
<b>Mémoire rétrospective:</b>		
STM: auto:	4,11	_____
environ:	6,13	_____
LTM auto:	8,15	_____
environ:	2,9	_____

## TÂCHE DE SAILLANCE (MODIFIÉE PAR V.DROLET ET S.MARCONE, 2011)

Consignes :

«La prochaine tâche consiste à répondre à un questionnaire de connaissances générales. Vous verrez apparaître à l'écran des questions ainsi que 3 choix de réponses. Dans un premier temps, vous devez indiquer la réponse correspondant à votre choix en appuyant sur la touche A, B ou C du clavier.»

«De plus, lorsque le mot «premier» sera présent dans l'énoncé de la question, vous devrez appuyer sur la barre d'espace du clavier»

«Il se peut que vous ne connaissiez pas la réponse aux questions ou que vous trouviez certaines questions difficiles. Nous vous encourageons à choisir une réponse, même si vous n'êtes pas certain. Vous devrez d'ailleurs indiquer, après chacune de vos réponses, votre niveau de certitude (de 1 - très incertain à 5 très certain) par rapport à la réponse que vous avez fournie.»

«Les questions demeureront présentées sur l'écran pendant un certain laps de temps. Même si vous répondez rapidement, le délai de présentation sera le même.»

«En résumé vous devez :

- a. Répondre aux questions posées en indiquant le choix qui correspond à votre réponse (a b ou c)
- b. Appuyer sur la barre d'espace chaque fois que le mot «premier» est présent dans l'énoncé de la question
- c. Indiquer de 1 à 5, votre niveau de certitude par rapport à la réponse que vous avez fournie»

«Avez- vous des questions? »

Faisons un exemple

Exemple sur e-prime. Si erreur, reprendre la consigne

[Délai de 10 à 15 minutes]

«Commençons»

Passation du protocole sur ordinateur.

Nom : \_\_\_\_\_

Date : \_\_\_\_\_

**Questionnaire à effectuer tout de suite après la fin du protocole**

1. «Pendant l'épreuve, vous deviez répondre aux questions et donner votre niveau de certitude. Vous deviez également faire autre chose. De quoi s'agissait-il ?»

---

---

**Si réussi :**

Pensez-vous avoir identifié tous les énoncés de la question ayant le mot « premier » ?

---

**En cas d'échec ou de réponse incomplète :**

2. «Y avait-il un mot auquel vous deviez réagir ?»

---

Si réussi, passez à la question 4.

**Si échec ou réponse incomplète:**

3. «Est-ce que c'était dernier, premier ou principal ?».

---

4. «Que deviez-vous faire lorsque ce mot était présent dans l'énoncé de la question».

---

**Si échec**

**ou réponse incomplète :**

5. « Est-ce que vous deviez me le dire, vous deviez appuyer sur 1 ou bien appuyer sur la barre d'espacement ?».

---

**Stratégies utilisées lors de la tâche :**

---

APPENDICE E

PREUVES D'ACCEPTATION DES ARTICLES 1 ET 2

31-May-2016

Dear Miss Marcone:

We are pleased to inform you that we have accepted your manuscript for publication in The Canadian Journal of Neurological Sciences. We will likely make some minor changes, but otherwise we plan to publish the revised manuscript as submitted. You will next hear from our Production Editor regarding PDF proofing and other issues in processing.

If you have not yet done so, please complete and return the Journal's copyright transfer form as soon as possible.

The Journal's copyright transfer form can be downloaded here:  
<http://journals.cambridge.org/action/displayMoreInfo?id=CJNS&type=tc>

Your completed form is required for the publication of your manuscript.

The Canadian Journal of Neurological Sciences offers authors the option to publish their article through an Open Access model upon payment of a one-off fee. This allows authors to make their articles freely available to everyone, immediately upon publication. In addition, this new service reflects Cambridge's commitment to further the dissemination of published academic information. Please see <http://journals.cambridge.org/cambridgeopen> for details. If you wish to do this, please send an e-mail stating this choice to our Managing Editor, Lisa Arrington, at [larrington@cambridge.org](mailto:larrington@cambridge.org), and complete and return the alternative copyright transfer and order form, which can be accessed by going to the link listed above.

If you choose to publish your manuscript as Open Access, you will be contacted shortly by CCC- Rightslink, who is acting on our behalf to process the Article Processing Charges (APCs). Please follow their instructions in order to avoid any delay in the publication of your article.

PLEASE NOTE: If your work was funded by the NIH and you have indicated this during submission, your accepted manuscript will be automatically sent to the NIH Manuscript System for deposit in PubMed Central. If this applies to your manuscript, you will be contacted separately to approve the PubMed Central records and version of your article before it is deposited.

Your manuscript will not enter the Production workflow until we have received the signed standard Copyright Transfer Form or Open Access Copyright Transfer Form. Once we have received this, your manuscript will enter the Production process and you will receive the proofs in due course.

After you complete your copyright form, whether you decide to make your manuscript an Open Access document or not, you can submit it to our production group or Lisa Arrington directly.

Again, congratulations on this good work and many thanks for submitting this manuscript to the Journal

Sincerely,  
Dr. Robert Chen  
Associate Editor, The Canadian Journal of Neurological Sciences  
[robert.chen@uhn.ca](mailto:robert.chen@uhn.ca)

The Clinical Neuropsychologist <onbehalf@manuscriptcentral.com>  
To: marcone.sonia@courrier.ugam.ca  
Cc: yana.suchy@psych.utah.edu  
Reply-To: sarah.raskin@trincoll.edu  
TCN-PRM 17-96.R3 Decision Letter

29 December, 2017 8:13 AM

29-Dec-2017

RE: TCN-PRM 17-96.R3

Title: 'Prospective Memory in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder with or without Mild Cognitive Impairment : a preliminary study'  
Authors: Marcone, Sonia; Gagnon, Jean-François; Desjardins, Catherine; David, Annie-Claude; Postuma, Ron; Montplaisir, Jacques; Joubert, Sven; Rouleau, Isabelle

Dear Miss Marcone,

Thank you for submitting your revised manuscript to the Clinical Neuropsychologist. I have reviewed your paper in consultation with the Editor in Chief.

We would like to commend you for being very responsive to the feedback provided in the last round of reviews. We continue to feel that your manuscript has merit and will make an important contribution to the literature. Therefore, I will accept your paper tentatively, pending your completion of some remaining minor revisions, as outlined in my comments below. I believe that thoroughly addressing these few remaining points will strengthen your paper and thereby increase its impact on the field.

In Table 1 the "check marks" in the last two columns from your word document do not appear on the PDF. Please use some other notation instead. For example, a much more economical method would be to provide a mark (e.g., \*) next to the outcome variables in column 2 and then provide an explanation in the table note. Please note that it is the responsibility of the authors to review the PDF during the submission process to ensure that all aspects of the manuscript converted correctly.

Your revised manuscript is due in 30 days from today, although if possible I would like to receive your manuscript sooner to facilitate timely publication of your important work. If you are unable to meet this deadline, please make sure to let me know.

**IMPORTANT:** When you revise your manuscript please indicate any new text by using red font. Please make sure that your resubmitted manuscript does NOT contain edits in TrackChanges. Also, please provide a letter that details your response to me. If there are requested changes that you do not agree with, please provide a detailed explanation.

To start the revision, please click on the link below:

\*\*\* PLEASE NOTE: This is a two-step process. After clicking on the link, you will be directed to a webpage to confirm. \*\*\*

[https://mc.manuscriptcentral.com/ntcn?URL\\_MASK=932b8c7c0aaf466c9c181ede93d6ec66](https://mc.manuscriptcentral.com/ntcn?URL_MASK=932b8c7c0aaf466c9c181ede93d6ec66)

This will direct you to the first page of your revised manuscript.

This link will remain active until you have submitted your revised manuscript. If you begin a revision and intend to finish it at a later time, please note that your draft will appear in the "Revised Manuscripts in Draft" queue in your Author Center.

Your original files are available to you when you upload your revised manuscript. Please delete any redundant files before completing the submission.

Once again, thank you for your submission to The Clinical Neuropsychologist and I look forward to receiving your revision in the near future.

Sincerely,

Sarah A Raskin  
Guest Editor  
The Clinical Neuropsychologist  
sarah.raskin@trincoll.edu

## RÉFÉRENCES

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Kragh-Sorensen, P. (2003). Prevalence And Characteristics Of Dementia In Parkinson Disease: An 8-Year Prospective Study. *Archives Of Neurology*, *60*, 387-392
- Aarsland, D., Bronnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild Cognitive Impairment In Parkinson's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *11*(4), 371-378. Doi: 10.1007/S11910-011-0203-1
- Aarsland, D., Bronnick, K., Willams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., . . . Emre, M. (2010). Mild Cognitive Impairment In Parkinson Disease: A Multicenter Pooled Analysis. *Neurology*, *75*(21), 1062-1069
- Albin, R. L., Koeppe, R. A., Chervin, R. D., Consens, F. B., Wernette, K., Frey, K. A., & Aldrich, M. S. (2000). Decreased Striatal Dopaminergic Innervation In Rem Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, *55*, 1410-1412
- Alexopoulos, P., Grimmer, T., Pernecky, R., Domes, G., & Kurz, A. (2006). Progression To Dementia In Clinical Subtypes Of Mild Cognitive Impairment. *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders*, *22*, 27-34
- Altgassen, M., Zolig, J., Kopp, U., Mackinlay, R., & Kliegel, M. (2007). Patients With Parkinson's Disease Can Successfully Remember To Execute Delayed Intentions *Journal Of The International Neuropsychological Society*, *13*, 888-892
- Alves, G., Forsaa, E. B., Pedersen, K. F., Gjerstad, M. D., & Larsen, J. P. (2008). Epidemiology Of Parkinson's Disease. *J Neurol*, *255 Suppl 5*, 18-32. Doi: 10.1007/S00415-008-5004-3
- American Academy Of Sleep Medicine, T. F. C. H., P. J., Chairman. (2005). *The International Classification Of Sleep Disorders: Diagnostic And Coding Manual* (Second Ed.). Westchester, Il: American Academy Of Sleep Medicine
- Anang, J. B. M., Gagnon, J.-F., Bertrand, J.-A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., . . . Postuma, R. B. (2014). Predictors Of Dementia In Parkinson's Disease. *Neurology*, *83*, 1253-1260
- Andrzejewski, S. J., Moore, C. M., Corvette, M., & Herrmann, D. (2001). Prospective Memory Skill. *Bulletin Of The Psychometric Society*, *29*, 304-306
- Arnulf, I., Bonnet, A. M., Damier, P., Bejjani, B. P., Seilhean, D., Derenne, J. P., & Agid, Y. (2000). Hallucinations, Rem Sleep And Parkinson's Disease: A Medical Hypothesis *Neurology*, *55*, 281-288
- Association, A. P. (2000). *Dsm-Iv-Tr. Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders*. (4th Ed. Text Revision. Ed.). Washington, Dc: American Psychiatric Association.
- Bailey, P. E., Henry, J. D., Rendell, P. G., Phillips, L. H., & Kliegel, M. (2010). Dismantling The "Age-Prospective Memory Paradox": The Classic Laboratory Paradigm Simulated In A Naturalistic Setting. *The Quarterly Journal Of Experimental Psychology*, *63*(4), 646-652. Doi: 10.1080/17470210903521797

- Barban, F., Carlesimo, G. A., Macaluso, E., Caltagirone, C., & Costa, A. (2014). Functional Interplay Between Stimulus-Oriented And Stimulus-Independent Attending During A Prospective Memory Task. *Neuropsychologia*, *53*, 203-212
- Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The Projected Effect Of Risk Factor Reduction On Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurology*, *10*, 819-828. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2
- 10.1016/S14744422(11)70072-2
- Bauernfeind, A. L., De Sousa, A. A., Avasthi, T., Dobson, S. D., Raghanti, M. A., Lewandowski, A. H., . . . Sherwood, C. C. (2013). A Volumetric Comparison Of The Insular Cortex And Its Subregions In Primates. *Journal Of Human Evolution*, *64*, 263-279
- Beaudet, L., Beauvais, C., Chouinard, S., Desjardins, M., Panisset, M., Pourcher, E., & Soland, V. (2010). *La Maladie De Parkinson Et Ses Traitements* Retrieved From [Http://Www.Parkinsonquebec.ca/ Fr/Pdf/Guide Infoparkinson Fr-Chap1.Pdf](http://www.parkinsonquebec.ca/fr/pdf/guide_infoparkinson_fr-chap1.pdf)
- Beck, A. T. (1990). *Beck Anxiety Inventory* (Vol. 56).
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory-Ii*. San Antonio, Tx: Psychological Corporation.
- Beck, S., Ruge, H., Walser, M., & Goschke, T. (2014). The Functional Neuroanatomy Of Spontaneous Retrieval And Strategic Monitoring Of Delayed Intentions *Neuropsychologia*, *52*, 37-50
- Benarroch, E. E., & Schmeichel, A. M. (2002). Depletion Of Cholinergic Mesopontine Neurons In Multiple System Atrophy: A Substrate For Rem Behavior Disorder? *Neurology*, *59*(6), 944-946
- Benoit, R. G., Gilbert, S. J., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2012). Rostral Prefrontal Cortex And The Focus Of Attention In Prospective Memory. *Cerebral Cortex*, *22*(8), 1876-1886
- Bisiacchi, P. S. (1996). The Neuropsychological Approach In The Study Of Prospective Memory. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. Mcdaniel (Eds.), *Prospective Memory: Theory And Applications* (Pp. 297-318). Hillsdale, Nj: Erlbaum.
- Bisiacchi, P. S., Cona, G., Schiff, S., & Basso, D. (2011). Modulation Of A Fronto-Parietal Network In Event-Based Prospective Memory: An Rtms Study. *Neuropsychologia*, *49*(8), 2225-2232
- Bisiacchi, P. S., Schiff, S., Ciccola, A., & Kliegel, M. (2009). The Role Of Dual-Task And Task-Switch In Prospective Memory: Behavioural Data And Neural Correlates. *Neuropsychologia*, *47*, 1362-1373
- Blanc, F., Colloby, S. J., Cretin, B., De Sousa, P. L., Demuynck, C., O'brien, J. T., . . . Taylor, J.-P. (2016). Grey Matter Atrophy In Prodromal Stage Of Dementia With Lewy Bodies And Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, *8*(1). Doi: 10.1186/S13195-016-0198-6
- Blanc, F., Colloby, S. J., Philippi, N., De Pétigny, X., Jung, B., Demuynck, C., . . . Taylor, J.-P. (2015). Cortical Thickness In Dementia With Lewy Bodies And

- Alzheimer's Disease: A Comparison Of Prodromal And Dementia Stages. *Plos One*, 10(6)
- Blanco-Campal, A., Coen, R. F., Lawlor, B. A., Walsh, J. B., & Burke, T. E. (2009). Detection Of Prospective Memory Deficits In Mild Cognitive Impairment Of Suspected Alzheimer's Disease Etiology Using A Novel Event-Based Prospective Memory Task. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 15(01), 154. Doi: 10.1017/S1355617708090127
- Boeve, B. (2010). Rem Sleep Behavior Disorder: Updated Review Of The Core Features, The Rem Sleep Behavior Disorder-Neurodegenerative Disease Association, Evolving Concepts, Controversies, And Future Directions. *Ann N Y Acad Sci*, 1184, 15-54. Doi: 10.1111/J.1749-6632.2009.05115.X
- Boeve, B., Silber, M., Ferman, T., Lucas, J., & Parisi, J. (2001). Association Of Rem Sleep Behavior Disorder And Neurodegenerative Disease May Reflect An Underlying Synucleinopathy. *Movement Disorder*, 16, 622-630
- Boeve, B. F., Silber, M. H., & Ferman, T. J. (2003). Melatonin For Treatment Of Rem Sleep Behavior Disorder In Neurologic Disorders: Results In 14 Patients. *Sleep Med*, 4, 281-284
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Kokmen, E., Smith, G. E., Ivnik, R. J., . . . Petersen, R. C. (1998). Rem Sleep Behavior Disorder And Degenerative Dementia: An Association Likely Reflecting Lewy Bodies Disease. *Neurology*, 51, 363-370
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., . . . Braak, H. (2007). Pathophysiology Of Rem Sleep Behaviour Disorder And Relevance To Neurodegenerative Disease. *Brain*, 130(Pt 11), 2770-2788. Doi: 10.1093/Brain/Awm056
- Boissard, R., Fort, P., Gervasoni, D., Barbagli, B., & Luppi, P. H. (2003). Localization Of The Gabaergic And Non-Gabaergic Neurons Projecting To The Sublaterodorsal Nucleus And Potentially Gating Paradoxical Sleep Onset. *European Journal Of Neuroscience*, 18, 1627-1639
- Boissard, R., Gervasoni, D., Schmidt, M., Barbagli, B., Fort, P., & Luppi, P. H. (2002). The Rat Ponto-Medullary Network Responsible For Paradoxical Sleep Onset And Maintenance: A Combined Microinjectio And Functional Neuroanatomical Study. *European Journal Of Neuroscience*, 16, 1959-1973
- Boot, B. P., Boeve, B. F., Roberts, R. O., Ferman, T. J., Geda, Y. E., Pankratz, V. S., . . . Petersen, R. C. (2012). Probable Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Increases Risk For Mild Cognitive Impairment And Parkinson Disease: A Population-Based Study. *Ann Neurol*, 71(1), 49-56. Doi: 10.1002/Ana.22655
- Bouazzaoui, B., Isingrini, M., Fay, S., Angel, L., Vanneste, S., Clarys, D., & Tacонат, L. (2010). Aging And Self-Reported Internal And External Memory Strategy Use: The Role Of Executive Functioning. *Acta Psychologica*, 135, 59-66
- Bozoki, A., Giordani, B., Heidebrink, J. L., Berent, S., & Foster, N. L. (2001). Mild Cognitive Impairments Predict Dementia In Non-Demented Elderly Patients With Memory Loss. *Archives Of Neurology*, 68, 411-416

- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging Of Brain Pathology Related To Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiology Of Aging* 24, 197-211
- Brandimonte, M., A.; Ferrante, Donatella; Feresin, Catina; Delbello, Raffaella. (2001). Dissociating Prospective Memory From Vigilance Processes. *Psicologica*, 22, 97-113
- Brandimonte, M. A., & Passolunghi, M. C. (1994). The Effect Of Cue-Familiarity, Cue-Distinctiveness, And Retention Interval On Prospective Remembering. *The Quarterly Journal Of Experimental Psychology Section A*, 47(3), 565-587. Doi: 10.1080/14640749408401128
- Brass, S., Derrfuss, J., Forstmann, B., & Von Cramon, D. Y. (2005). The Role Of The Inferior Frontal Junction Area In Cognitive Control. *Trends In Cognitive Sciences*, 9(7), 314-316
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., Fitzgerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The Cognitive Failures Questionnaire (Cfq) And Its Corelates *British Journal Of Clinical Psychology*, 21, 1-16
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K., & Arrighi, H. M. (2007). Forecasting The Global Burden Of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*, 3, 186-191
- Brown, R. G., & Marsden, C. D. (1991). Dual Task Performance And Processing Ressources In Normal Subjects And Patients With Parkinson's Disease. *Brain*, 114, 215-231
- Burgess, P., & Shallice, T. (1997). The Relationship Between Prospective And Retrospective Memory: Neuropsychological Evidence. . In M. A. Conway (Ed.), *Cognitive Models Of Memory* (Pp. 247-272). Cambridge, Ma: Mit Press.
- Burgess, P. W., Gonen-Yaacovi, G., & Volle, E. (2011). Functional Neuroimaging Studies Of Prospective Memory: What Have We Learnt So Far? *Neuropsychologia*, 49(8), 2246-2257. Doi: 10.1016/J.Neuropsychologia.2011.02.014
- Burgess, P. W., Quayle, A., & Frith, C. D. (2001). Brain Regions Involved In Prospective Memory As Determined By Positron Emission Tomography. *Neuropsychologia*, 39, 545-555
- Burgess, P. W., Scott, S. K., & Frith, C. D. (2003). The Role Of The Rostral Frontal Cortex (Area 10) In Prospective Memory: A Lateral Versus Medial Dissociation. *Neuropsychologia*, 41(8), 906-918. Doi: 10.1016/S0028-3932(02)00327-5
- Burgess, P. W., Veitch, E., De Lacy Costello, A., & Shallice, T. (2000). The Cognitive And Neuroanatomincal Correlates Of Multitasking. *Neuropsychologia*, 38, 848-863
- Buter, T. C., Van Den Hout, A., Matthews, F. E., Larsen, J. P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia And Survival In Parkinson's Disease: A 12-Year Population Study. *Neurology*, 70(13), 1017-1022
- Cabeza, R., Mazuz, Y. S., Stokes, K., Kragel, J. E., Woldorff, M. G., Ciaramelli, E., . . . Moscovitch, M. (2011). Overlapping Parietal Activity In Memory And

- Perception: Evidence For The Attention To Memory Model. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, 23(11), 3209-3217
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging Cognition Ii: An Empirical Review Of 275 Pet And Fmri Studies. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 1-47
- Caligiuri, M. E., Nistico, R., Arabia, G., Morelli, M., Novellino, F., Salsone, M., . . . Quattrone, A. (2016). Alterations Of Putaminal Shape In De Novo Parkinson's Disease. *Movement Disorder*, 31, 676-683
- Camp, C. J., Foss, J. W., Stevens, A. B., & O'hanlon, A. M. (1996). Improving Prospective Memory Task Performance In Persons With Alzheimer's Disease. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective Memory: Theory And Applications* (Pp. 351-367). Mahwah: Erlbaum.
- Cardenache, R. H., Burguera, L., Acevedo, A., Curiel, R., & Loewenstein, D. A. (2014). Evaluating Different Aspects Of Prospective Memory In Amnesic And Nonamnesic Mild Cognitive Impairment. *Isrn Neurol*, 2014, 805929. Doi: 10.1155/2014/805929
- Carlesimo, G. A., Di Paola, M., Fadda, L., Caltagirone, C., & Costa, A. (2014). Prospective Memory Impairment And Executive Dysfunction In Prefrontal Lobe Damaged Patients: Is There A Causal Relationship? *Behavioural Neurology*, 2014, 1-12
- Caselli, R. C., Chen, K., Bandy, D., Smilovici, O., Boeve, B. F., Osborne, D., . . . Reiman, E. M. (2006). A Preliminary Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Study In Healthy Adults Reporting Dream-Enactment Behavior. *Sleep*, 29, 927-933
- Chang, L. J., Yarkoni, T., Khaw, M. W., & Sanfey, A. G. (2013). Decoding The Role Of The Insula In Human Cognition: Functional Parcellation And Large-Scale Reverse Inference. *Cerebral Cortex*, 23, 739-749
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006). Non-Motor Symptoms Of Parkinson's Disease: Diagnosis And Management. *The Lancet Neurology*, 5(3), 235-245. Doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., & Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's Disease: The Non-Motor Issues. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17, 717-723
- Cherry, K. E., & Lecompte, D. C. (1999). Age And Individual Differences Influence Prospective Memory. *Psychology And Aging*, 14, 60-76
- Chi, S., Rabin, L. A., Aronov, A., Fogel, J., Kapoor, A., & Wang, C. (2014). Differential Focal And Nonfocal Prospective Memory Accuracy In A Demographically Diverse Group Of Nondemented Community-Dwelling Older Adults. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 20, 1015-1027
- Chiba, Y., Fujishiro, H., Iseki, E., Ota, K., Kasanuki, K., Hirayasu, Y., & Sato, K. (2012). Retrospective Survey Of Prodromal Symptoms In Dementia With Lewy Bodies: Comparison With Alzheimer's Disease. *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders*, 33(4), 273-781

- Chiu, H. F. K. W., Y. K.; Lam, L. C. W.; Li, S. W.; Lum, C. M.; Leung, T.; Ho, C. K. W. . (2000). Sleep-Related Injury In The Elderly-An Epidemiological Study In Hong Kong *Sleep*, 23(4), 1-5
- Christopher, L., Koshimori, Y., Lang, A. E., Craud, M., & Strafella, A. P. (2014). Uncovering The Role Of The Insula In Non-Motor Symptoms Of Parkinson's Disease. *Brain*, 137(Pt 8), 2143-2154. Doi: 10.1093/Brain/Awu084
- Ciaramelli, E., Grady, C., Levine, B., Ween, J., & Moscovitch, M. (2010). Top-Down And Bottom-Up Attention To Memory Are Dissociated In Posterior Parietal Cortex: Neuroimaging And Neuropsychological Evidence *Journal Of Neuroscience*, 30(14), 4943-4956
- Cockburn, J., & Smith, P. T. (1988). Effects Of Age And Intelligence On Everyday Memory Tasks. In M. M. Gruneberg, P. E. Morris & R. N. Sykes (Eds.), *Practical Aspects Of Memory: Current Research And Issues*. (Vol. 2: Clinical And Educational Implications Pp. 132-136). Chichester, Uk: Wiley.
- Cohen, A.-L., Dixon, R. A., Lindsay, D. S., & Masson, M. E. J. (2003). The Effect Of Perceptual Distinctiveness On The Prospective And Retrospective Components Of Prospective Memory In Young And Old Adults. *Canadian Journal Of Experimental Psychology*, 57(4), 274-289
- Cohen, A. L., & O'reilly, R. C. (1996). A Preliminary Theory Of The Interactions Between Prefrontal Cortex And Hippocampus That Contribute To Planning And Prospective Memory. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective Memory: Theory And Applications* (Pp. 199-225). Hillsdale, Nj: Erlbaum.
- Cohen, J. W. (1988). *Statistical Power Analysis For The Behavioral Sciences* (Second Edition Ed.). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Cole, M. W., & Schneider, W. (2007). The Cognitive Control Network: Integrated Cortical Regions With Dissociable Functions. *Neuroimage*, 37(1), 343-360
- Comella, C. L., Nardine, T., Diederich, N. J., & Stebbins, G. T. (1998). Sleep-Related Violence, Injury, And Rem Sleep Behavior Disorder In Parkinson's Disease. *Neurology*, 51, 526-529
- Cona, G., Scarpazza, C., Sartori, G., Moscovitch, M., & Bisiacchi, P. S. (2015). Neural Bases Of Prospective Memory: A Meta-Analysis And The "Attention To Delayed Intention" (Atodi) Model. *Neurosci Biobehav Rev*, 52, 21-37. Doi: 10.1016/J.Neubiorev.2015.02.007
- Cools, R. (2006). Dopaminergic Modulation Of Cognitive Function - Implications For L-Dopa Treatment In Parkinson's Disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 30, 1-23
- Copeland, J. R. M., Mcwilliam, C., Dewey, M. E., Forshaw, D., Shiwach, R., Abed, R. T., . . . Wood, N. (1986). The Early Recognition Of Dementia In The Elderly: A Preliminary Communication About A Longitudinal Study Using The Gms-Agecat Package (Community Version). *International Journal Of Geriatric Psychiatry*, 1, 63-70

- Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2011). Prospective Memory Impairment In Mild Cognitive Impairment: An Analytical Review. *Neuropsychol Rev*, 21(4), 390-404. Doi: 10.1007/S11065-011-9172-Z
- Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2017). Prospective Memory Functioning In Individuals With Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Clin Neuropsychol*, 1-23. Doi: 10.1080/13854046.2017.1407457
- Costa, A., Carlesimo, G. A., & Caltagirone, C. (2012). Prospective Memory Functioning: A New Area Of Investigation In The Clinical Neuropsychology And Rehabilitation Of Parkinson's Disease And Mild Cognitive Impairment. Review Of Evidence. *Neurol Sci*, 33(5), 965-972. Doi: 10.1007/S10072-012-0935-Y
- Costa, A., Peppe, A., Brusa, L., Caltagirone, C., Gatto, I., & Carlesimo, G. A. (2008a). Dopaminergic Modulation Of Prospective Memory In Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology*, 19(1-2), 45-48
- Costa, A., Peppe, A., Brusa, L., Caltagirone, C., Gatto, I., & Carlesimo, G. A. (2008b). Levodopa Improves Time-Based Prospective Memory In Parkinson's Disease *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 14, 601-610
- Costa, A., Peppe, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2008). Prospective Memory Impairment In Individuals With Parkinson's Disease. *Neuropsychology*, 22(3), 283-292. Doi: 10.1037/0894-4105.22.3.283
- Costa, A., Peppe, A., Dell'agnello, G., Carlesimo, G. A., Murri, L., Bonuccelli, U., & Caltagirone, C. (2003). Dopaminergic Modulation Of Visual-Spatial Working Memory In Parkinson's Disease. *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders*, 15, 55-66
- Costa, A., Peppe, A., Zabberoni, S., Serafini, F., Barban, F., Scalici, F., . . . Carlesimo, G. A. (2015). Prospective Memory Performance In Individuals With Parkinson's Disease Who Have Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 29(5), 782-791. Doi: 10.1037/Neu0000184
- Costa, A., Perri, R., Serra, L., Barban, F., Gatto, I., Zabberoni, S., . . . Carlesimo, G. A. (2010). Prospective Memory Functioning In Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 24(3), 327-335. Doi: 10.1037/A0018015
- Costa, A., Perri, R., Zabberoni, S., Barban, F., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2011). Event-Based Prospective Memory Failure In Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychologia*, 49(8), 2209-2216. Doi: 10.1016/J.Neuropsychologia.2011.03.016
- Craig, A. D. (2009). How Do You Feel-Now? The Anterior Insula And Human Awareness. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 59-70
- Craik, F. I. M. (1986). A Functional Account Of Age Differences In Memory. In F. Klix & H. Hagendorf (Eds.), *Human Memory And Cognitive Capabilities : Mechanisms And Performances* (Pp. 409-422 ). North Holland Elsevier Science Publishers
- Craik, F. I. M., & Mcdowd, J. M. (1987). Age Differences In Recall And Recognition. *Journal Of Experimental Psychology: Learning, Memory, And Cognition*, 13, 474-479

- Criaud, M., Christopher, L., Boulinguez, P., Ballanger, B., Lang, A. E., Cho, S. S., . . . Strafella, A. P. (2016). Contribution Of Insula In Parkinson's Disease: A Quantitative Meta-Analysis Study. *Human Brain Mapping, 37*(4), 1375-1392. Doi: 10.1002/Hbm.23109
- Crovitz, H. F., & Daniel, W. F. (1984). Measurements Of Everyday Memory: Toward The Prevention Of Forgetting *Bulletin Of The Psychometric Society, 22*, 413-414
- Csukly, G., Siraly, E., Fodor, Z., Horvath, A., Salacz, P., Hidasi, Z., . . . Szabo, A. (2016). The Differentiation Of Amnesic Type Mci From The Non-Amnesic Types By Structural Mri. *Frontiers In Aging Neuroscience 8*(52), 1-10
- Cuttler, C., & Graf, P. (2009). Sub-Clinical Compulsive Checkers Show Impaired Performance On Habitual, Event- And Time-Cued Episodic Prospective Memory Tasks. *Journal Of Anxiety Disorders, 23*, 813-823
- Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Roger, E., Jobin, C., & Duquette, P. (2016a). Role Of Executive Functions In Prospective Memory In Multiple Sclerosis: Impact Of The Strength Of Cue-Action Association. *J Clin Exp Neuropsychol, 38*(1), 127-140. Doi: 10.1080/13803395.2015.1091063
- Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Roger, É., Jobin, C., & Duquette, P. (2016b). Prospective Memory In Multiple Sclerosis: The Impact Of Cue Distinctiveness And Executive Functioning.
- De Brito-Marques, P. R., De Mello, R. V., & Montenegro, L. (2003). Nightmares Without Atonia As An Early Symptom Of Diffuse Lewy Bodies Disease. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria, 61*(4), 936-941
- De Cock, V. C., Vidailhet, M., Leu, S., Texeira, A., Apartis, E., Elbaz, A., . . . Arnulf, I. (2007). Restoration Of Normal Motor Control In Parkinson's Disease During Rem Sleep. *Brain, 130*, 450-456
- De Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology Of Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology, 5*(6), 525-535. Doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9
- De Marzi, R., Seppi, K., Hogg, B., Müller, C., Scherfler, C., Stefani, A., . . . Poewe, W. (2016). Loss Of Dorsolateral Nigral Hyperintensity On 3.0 Tesla Susceptibility-Weighted Imaging In Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder *Annals Of Neurology, 79*(6), 1026-1030
- De Vito, S., Gamboz, N., Brandimonte, M. A., Barone, P., Amboni, M., & Della Sala, S. (2012). Future Thinking In Parkinson's Disease: An Executive Function? *Neuropsychologia, 50*(7), 1494-1501. Doi: 10.1016/J.Neuropsychologia.2012.03.001
- Del Tredici, K., & Braak, H. (2000). Idiopathic Parkinson's Disease: Staging An Alpha-Synucleinopathy With A Predictable Pathoanatomy. *Madame Curie Bioscience Database. Austin, Texas: Landes Bioscience*
- Del Tredici, K., Rub, U., De Vos, R. A. I., Bohl, J. R., & Braak, H. (2002). Where Does Parkinson Disease Pathology Begin In The Brain? *Journal Of Neuropathology & Experimental Neurology, 61*(5), 413-426

- Delprado, J., Kinsella, G., Ong, B., & Pike, K. (2013). Naturalistic Measures Of Prospective Memory In Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Psychol Aging, 28*(2), 322-332. Doi: 10.1037/A0029785
- Delprado, J., Kinsella, G., Ong, B., Pike, K., Ames, D., Storey, E., . . . Rand, E. (2012). Clinical Measures Of Prospective Memory In Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc, 18*(2), 295-304. Doi: 10.1017/S135561771100172x
- Driscoll, I., Mcdaniel, M. A., & Guynn, M. J. (2005). Apolipoprotein E And Prospective Memory In Normally Aging Adults. *Neuropsychology, 19*, 28-34
- Drolet, V. (2015). *La Mémoire Prospective Dans Le Vieillessement Normal Et Le Trouble Cognitif Léger* (Doctorate), Université Du Québec À Montréal, Montreal, Quebec, Canada.
- Duchek, J. M., Balota, D. A., & Cortese, M. (2006). Prospective Memory And Apolipoprotein E In Healthy Aging And Early Stage Alzheimer's Disease. *Neuropsychology, 20*(6), 633-644. Doi: 10.1037/0894-4105.20.6.633
- Duncan, J., & Owen, A. M. (2000). Common Regions Of The Human Frontal Lobe Recruited By Diverse Cognitive Demands. *Trends In Neuroscience, 23*(10), 475-483
- Ehrminger, M., Latimier, A., Pyatigorskaya, N., Garcia-Lorenzo, D., Leu-Semenescu, S., Vidailhet, M., . . . Arnulf, I. (2016). The Coeruleus/Subcoeruleus Complex In Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder *Brain, 139*, 1180-1188
- Eichenbaum, H. (2006). Remembering: Functional Organization Of The Declarative Memory System. *Current Biology, 16*, 643-645
- Einstein, G. O., & Mcdaniel, M. A. (1990a). Normal Aging And Prospective Memory. *Journal Of Experimental Psychology: Learning, Memory, And Cognition, 16*, 717-726
- Einstein, G. O., & Mcdaniel, M. A. (1990b). Normal Aging And Prospective Memory. *Journal Of Experimental Psychology, 16*(4), 717-726
- Einstein, G. O., & Mcdaniel, M. A. (1996a). Retrieval Processes In Prospective Memory: Theoretical Approaches And Some New Empirical Findings. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. Mcdaniel (Eds.), *Prospective Memory: Theory And Applications* (Pp. 115-142). Hillsdal, Nj: Erlbaum.
- Einstein, G. O., & Mcdaniel, M. A. (1996b). Retrieval Processes In Prospective Memory: Theoretical Approaches And Some New Empirical Findings. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. Mcdaniel (Eds.), *Prospective Memory: Theory And Application* (Pp. 115-124). Mahwah, New Jersey Lawrence Erlbaum Associates
- Einstein, G. O., Mcdaniel, M. A., Manzi, M., Cochran, B., & Baker, M. (2000). Prospective Memory And Aging: Forgetting Intentions Over Short Delays. *Psychology And Aging, 15*, 671-683. Doi: 10.1037/0882-7974.15.4.671  
10.1037//0882-7974.15.4.I
- Einstein, G. O., Mcdaniel, M. A., Richardson, S. L., Guynn, M. J., & Cunfer, A. R. (1995). Aging And Prospective Memory: Examining The Influences Of Self-

- Initiated Retrieval Processes. *Journal Of Experimental Psychology: Learning, Memory, And Cognition*, 21(4), 996-1007
- Einstein, G. O., Mcdaniel, M. A., Thomas, R., Mayfield, S., Shank, H., Morrisette, N., & Breneiser, J. (2005). Multiple Processes In Prospective Memory Retrieval: Factors Determining Monitoring Versus Spontaneous Retrieval. *J Exp Psychol Gen*, 134(3), 327-342. Doi: 10.1037/0096-3445.134.3.327
- Einstein, G. O., Smith, R. E., Mcdaniel, M. A., & Shaw, P. (1997). Aging And Prospective Memory: The Influence Of Increased Task Demands At Encoding And Retrieval. *Psychology And Aging*, 12, 479-488
- Eisensehr, I., Linke, R., Noachtar, S., Schwartz, J., Gildehaus, F. J., & Tatsch, K. (2000). Reduced Striatal Dopamine Transporters In Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder: A Comparison With Parkinson's Disease And Controls. *Brain*, 123, 1155-1160
- Eisensehr, I., Linke, R., Tatsch, K., Kharraz, B., Gildehaus, J. F., Wetter, C. T., . . . Noachtar, S. (2003). Increased Muscle Activity During Rapid Eye Movement Sleep Correlated With Decrease Of Striatal Presynaptic Dopamine Transporters. Ipt And Ibmz Spect Imaging In Subclinical And Clinically Manifest Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder, Parkinson's Disease, And Controls. *Sleep*, 26, 507-512
- Ellis, J. (1996). Prospective Memory Or The Realization Of Delayed Intentions: A Conceptual Framework For Research. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. Mcdaniel (Eds.), *Prospective Memory: Theory And Application* (Pp. 1-22). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Erro, R., Picillo, M., Vitale, C., Amboni, M., Moccia, M., Longo, K., . . . Barone, P. (2013). Non-Motor Symptoms In Early Parkinson's Disease: A 2-Year Follow-Up Study On Previously Untreated Patients. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(1), 14-17
- Eusop-Roussel, E., & Ergis, A.-M. (2008). La Mémoire Prospective Au Cours Du Vieillessement Normal Et Dans La Maladie D'alzheimer *Psychologie, Neuropsychiatrie Et Veillessement*, 6(4), 277-286. Doi: 10.1684/Pnv.2008.0150
- Eusop-Roussel, E., Ergis, A.-M., Saravia, A., Cherni, S., Dieudonné, B., & Verny, M. (2008). Assessing The Nature Of Prospective Memory Deficits In Early Alzheimer's Disease *Neuropsychology*
- Fahn, S., Elton, R., & Committee, M. O. T. U. D. (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale In S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne & M. Goldstein (Eds.), *Recent Developments In Parkinson's Disease* (Vol. 2). Florham Park, Nj.
- Fantini, M. L., Corona, A., Clerici, S., & Ferini-Strambi, L. (2005). Aggressive Dream Content Without Daytime Agressivemenss In Rem Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, 65(7), 1010-1015
- Fantini, M. L., Farini, E., Ortelli, P., Zucconi, M., Manconi, M., Cappa, S., & Ferini-Strambi, L. (2011). Longitudinal Study Of Cognitive Function In Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder *Sleep*, 34, 619-625

- Fantini, M. L., Gagnon, J.-F., Petit, D., Rompré, S., Décary, A., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2003). Slowing Of Electroencephalogram In Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder *Annals Of Neurology*, *53*, 774-780
- Ferini-Strambi, L., Di Gioia, M. R., Castronovo, V., Oldani, A., Zucconi, M., & Cappa, S. (2004). Neuropsychological Assessment In Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder (Rbd): Does The Idiopathic Form Of Rbd Really Exist? *Neurology*, *62*, 41-45
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Kantarci, K., Boeve, B. F., Pankratz, V. S., Dickson, D. W., . . . Petersen, R. C. (2013). Nonamnesic Mild Cognitive Impairment Progresses To Dementia With Lewy Bodies. *Neurology*, *81*(23), 2032-2038
- Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Hogan, D. B., Smith, E. E., Frolkis, A., . . . Jette, N. (2016). The Prevalence And Incidence Of Dementia Due To Alzheimer's Disease: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci*, *43 Suppl 1*, S51-82. Doi: 10.1017/Cjn.2016.36
- Fish, J., Wilson, B. A., & Manly, T. (2010). The Assessment And Rehabilitation Of Prospective Memory Problems In People With Neurological Disorders: A Review. *Neuropsychological Rehabilitation*, *20*, 161-179
- Foster, E. R., Mcdaniel, M. A., Repovš, G., & Hershey, T. (2009). Prospective Memory In Parkinson Disease Across Laboratory And Self-Reported Everyday Performance. *Neuropsychology*, *23*(3), 347-358. Doi: 10.1037/A0014692
- Foster, E. R., Rose, N. S., Mcdaniel, M. A., & Rendell, P. G. (2013). Prospective Memory In Parkinson Disease During A Virtual Week: Effects Of Both Prospective And Retrospective Demands. *Neuropsychology*, *27*(2), 170-181. Doi: 10.1037/A0031946
- Fujishiro, H., Iseki, E., Murayama, N., Yamamoto, R., Higashi, S., Kasanuki, K., . . . Sato, K. (2010). Diffuse Occipital Hypometabolism On [18 F]-Fdg Pet Scans In Patients With Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder: Prodromal Dementia With Lewy Bodies? *Psychogeriatrics*, *10*, 144-152
- Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt-Scarfone, I., Goday, J., & Berg, D. (2011). The Patients' Perception Of Prodromal Symptoms Before The Initial Diagnosis Of Parkinson's Disease. *Mov Disord*, *26*, 653-658
- Gagnon, J.-F., Bédard, M.-A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompré, S., . . . Montplaisir, J. (2002). Rem Sleep Behavior Disorder And Rem Sleep Without Atonia In Parkinson's Disease. *Neurology*, *59*(4), 585-589
- Gagnon, J.-F., Vendette, M., Postuma, R. B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild Cognitive Impairment In Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder And Parkinson's Disease. *Annals Of Neurology*, *66*, 39-47. Doi: 10.1002/
- Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., & Marchand, D. G. (2012). Cognition In Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Frontiers In Neurology*, *3*, 1-5. Doi: 10.3389/Fneur.2012.00082

- Garg, A., Appel-Cresswell, S., Popuri, K., Mckeown, M. J., & Beg, M. F. (2015). Morphological Alterations In The Caudate, Putamen, Pallidum, And Thalamus In Parkinson's Disease. *Frontiers In Neuroscience*, 9(101)
- 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. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)68542-5
- Gelb, D. J., Oliver, E., & Gilman, S. (1999). Diagnostic Criteria For Parkinson Disease *Archives Of Neurology*, 56(1), 33-39
- Génier Marchand, D., Montplaisir, J., Postuma, R. B., Rahayel, S., & Gagnon, J.-F. (2017). Detecting The Cognitive Prodrome Of Dementia With Lewy Bodies: A Prospective Study Of Rem Sleep Behavior Disorder. *Sleep*
- Gibb, W. R. G., & Lees, A. J. (1988). The Relevance Of The Lewy Body Pathogenesis In Idiopathic Parkinson's Disease. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 51, 745-752
- Gilbert, S. J. (2011). Decoding The Content Of Delayed Intentions. *Journal Of Neuroscience*, 31(8), 2888-2894
- Gilbert, S. J., Armbruster, D. J. N., & Panagiotidi, M. (2012). Similarity Between Brain Activity At Encoding And Retrieval Predicts Successful Realization Of Delayed Intentions. *Journal Of Cognitive Neuroscience*, 24(1), 93-105
- Glisky, E. L. (1996). Prospective Memory And Frontal Lobes. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. McDaniel (Eds.), *Prospective Memory: Theory And Applications* (Pp. 249-266). Hillsdal, Nj: Erlbaum.
- Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Counsell, C., . . . Seidl, L. (2004). Movement Disorder Society Task Force Report On The Hoehn And Yahr Staging Scale: Status And Recommendations. *Mov Disord*, 19(9), 1020-1028. Doi: 10.1002/Mds.20213
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., . . . Lappelle, N. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision Of The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Mds-Updrs): Scale Presentation And Clinimetric Testing Results. *Mov Disord*, 23(15), 2129-2170. Doi: 10.1002/Mds.22340
- Goldstein, L. H., Bernard, P. B. C., Fenwick, P. B., Burgess, P. W., & Mcneil, J. (1993). Unilateral Frontal Lobectomy Can Produce Strategy Application Disorder. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 56, 274-276
- Gonneaud, J., Rauchs, G., Groussard, M., Landeau, B., Mézenge, F., Sayette, V., . . . Desgranges, B. (2014). How Do We Process Event-Based And Time-Based Intentions In The Brain? An Fmri Study Of Prospective Memory In Healthy Individuals. *Human Brain Mapping*, 35(7), 3066-3082
- Gorelick, P. B., Scuteri, A., Black, S. E., Decarli, C., Greenberg, S. M., & Iadecola, C. (2011). Vascular Contributions To Cognitive Impairment And Dementia : A Statement For Healthcare Professionals From The American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 42, 2672-2713

- Graf, P., & Uttl, B. (2001). Prospective Memory: A New Focus For Research. *Consciousness And Cognition, 10*(4), 437-450. Doi: 10.1006/Ccog.2001.0504
- Guynn, M. J., Mcdaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2001). Remebering To Perform Actions: A Different Type Of Memory? In H. D. Zimmer, R. L. Cohen, M. J. Guynn, J. Engelkamp, R. Kormi-Nouri & M. A. Foley (Eds.), *Memory For Action: A Distinct Form Of Episodic Memory* (Pp. 25-48). New York, Ny: Oxford University Press.
- Hannon, R., Adams, P., Harrington, S., Fries-Dias, C., & Gipson, M. (1995). Effects Of Brain Injury And Age On Prospective Memory Self-Rating And Performance. *Rehabilitation Psychology, 40*, 289-298
- Hanyu, H., Inoue, Y., Sakurai, H., Kanetaka, H., Nakamura, M., Miyamoto, T., . . . Iwamoto, T. (2012). Voxel-Based Magnetic Resonance Imaging Study Of Structural Brain Changes In Patients With Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder. *Parkinsonism & Related Disorders, 18*, 136-139
- Harris, J. E. (1984). Remembering To Do Things: A Forgotten Topic. In J. E. Harris & P. E. Morris (Eds.), *Everyday Memory, Actions, And Absent-Mindedness* (Pp. 71-92 ). London: Academic Press.
- Harris, J. E., & Wilkins, A. J. (1982). Remembering To Do Things: A Theoretical Framework And An Illustrative Experiment *Human Learning 1*, 123-136
- Hashimoto, T., Umeda, S., & Kojima, S. (2011). Neuroal Substrates Of Implicit Cueing Effect On Prospective Memory. *Neuroimage, 54*(1), 645-652
- Hendricks, J. C., Morrison, A. R., & Mann, G. L. (1982). Different Behaviors During Paradoxical Sleep Without Atonia Depend On Pontine Lesion Site. *Brain Research, 239*, 81-105
- Henry, J. D., Macleod, M. S., Phillips, L. H., & Crawford, J. R. (2004). A Meta-Analytic Review Of Prospective Memory And Aging. *Psychology And Aging, 19*(1), 27-39. Doi: 10.1037/0882-7974.19.1.27
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: Onset, Progression, And Mortality. *Neurology, 17*(5), 427-442
- Howell, M. J., & Schenck, C. H. (2015). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder And Neurodegenerative Disease. *Jama Neurology, 72*(6), 707-712
- Hughes, A. J., Ben-Shlomo, Y., Daniel, S. E., & Lees, A. J. (1992). What Features Improve The Accuracy Of Clinical Diagnosis In Parkinson's Disease: A Clinicopathologic Study. *Neurology, 42*(6), 1142-1146
- Huppert, F., A., & Beardsall, L. (1993). Prospective Memory Impairment As An Early Indicator Of Dementia. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology, 15*(5), 805-821
- Huppert, F., A., Johnson, T., & Nickson, J. (2000). High Prevalence Of Prospective Memory Impairment In The Elderly And In Early-Stage Dementia: Findings From A Population-Based Study. *Applied Cognitive Psychology, 14*, S63-S81
- Husain, A. M., Miller, P. P., & Carwile, S. T. (2001). Rem Sleep Behavior Disorder: Potential Relationship To Post-Traumatic Stress Disorder. *Journal Of Clinical Neurophysiology, 18*, 148-157

- Hutchens, R. L., Kinsella, G. J., Ong, B., Pike, K. E., Parsons, S., Storey, E., . . . Clare, L. (2012). Knowledge And Use Of Memory Strategies In Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Psychol Aging, 27*(3), 768-777. Doi: 10.1037/A0026256
- Iranzo, A., Isetta, V., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Navajas, D., Farre, R., & Santamaria, J. (2010a). Electroencephalographic Slowing Heralds Mild Cognitive Impairment In Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder. *Sleep Medicine, 11*(6), 534-539
- Iranzo, A., Isetta, V., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Navajas, D., Farre, R., & Santamaria, J. (2010b). Electroencephalographic Slowing Heralds Mild Cognitive Impairment In Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder. *Sleep Medicine, 11*, 534-539
- Iranzo, A., Lomeña, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., . . . Group, S. I. B. S. (2010). Decreased Striatal Dopamine Transporter Uptake And Substantia Nigra Hyperechogenicity As Risk Markers Of Synucleinopathy In Patients With Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder: A Prospective Study. *Lancet Neurology, 9*(11), 1070-1077
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaria, J., M., S., Marti, M. J., Valldeoriola, F., & Tolosa, E. (2006). Rapid-Eye Movement Sleep Behavior Disorder As An Early Marker For Neurodegenerative Disorder: A Descriptive Study. *Lancet Neurology, 5*, 572-577. Doi: 10.1016/S1474-4422(06)70476-8  
10.1016/S14744422(06)70476-8
- Iranzo, A., Tolosa, E., Gelpi, E., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Serradell, M., . . . Santamaria, J. (2013). Neurodegenerative Disease Status And Post-Mortem Pathology In Idiopathic Rapid-Eye-Movement Sleep Behaviour Disorder: An Observational Cohort Study. *The Lancet Neurology, 12*(5), 443-453. Doi: 10.1016/S1474-4422(13)70056-5
- Janvin, C., Aarsland, D., Larsen, J. P., & Hugdahl, K. (2003). Neuropsychological Profile Of Patients With Parkinson's Disease Without Dementia. *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders, 15*, 126-131
- Janvin, C. C., Larsen, J. P., Aarsland, D., & Hugdahl, K. (2006). Subtypes Of Mild Cognitive Impairment In Parkinson's Disease: Progression To Dementia. *Mov Disord, 21*(9), 1343-1349. Doi: 10.1002/Mds.20974
- Johnson, J. K., Pa, J., Boxer, A. L., Kramer, J. H., Freeman, K., & Yaffe, K. (2010). Baseline Predictors Of Clinical Progression Among Patients With Dysexecutive Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord, 30*(4), 344-351. Doi: 10.1159/000318836
- Jones, S., Livner, Å., & Bäckman, L. (2006). Patterns Of Prospective And Retrospective Memory Impairment In Preclinical Alzheimer's Disease. *Neuropsychology, 20*(2), 144-152. Doi: 10.1037/0894-4105.20.2.144
- Jouvet, M., & Delorme, F. (1965). Locus Coeruleus Et Sommeil Paradoxal. *Comptes Rendus Des Scéances De La Société De Biologie Et De Ses Filiales 159*, 895-899

- Jubault, T., Gagnon, J.-F., Karama, S., Ptito, A., Lafontaine, A. L., Evans, A. C., & Monchi, O. (2011). Patterns Of Cortical Thickness And Surface Area In Early Parkinson's Disease. *Neuroimage*, *55*, 462-467
- Kalpouzos, G., Eriksson, J., Sjolie, D., Molin, J., & Nyberg, L. (2010). Neurocognitive Systems Related To Real-World Prospective Memory. *Plos One*, *5*(10), E13304
- Karantzoulis, S., Troyer, A. K., & Rich, J. B. (2009). Prospective Memory In Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, *15*(03), 407. Doi: 10.1017/S1355617709090596
- Kardiasmenos, K. S., Clawson, D. M., Wilken, J. A., & Wallin, M. T. (2008). Prospective Memory And The Efficacy Of A Memory Strategy In Multiple Sclerosis. *Neuropsychology*, *22*(6), 746-754. Doi: 10.1037/A0013211
- Katai, S., Maruyama, T., Hashimoto, T., & Ikeda, S. (2003). Event Based And Time Based Prospective Memory In Parkinson's Disease. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*(6), 704-709. Doi: 10.1136/Jnnp.74.6.704
- Kazui, H., Matsuda, A., Hirono, N., Mori, E., Miyoshi, N., Ogino, A., . . . Takeda, M. (2005). Everyday Memory Impairment Of Patients With Mild Cognitive Impairment. *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders*, *19*(5-6), 331-337. Doi: 10.1159/000084559
- Khoo, T. K., Yarnall, A. J., Duncan, G. W., Coleman, S., O'brien, J. T., Brooks, D. J., . . . Bum, D. J. (2013). The Spectrum Of Nonmotor Symptoms In Early Parkinson Disease. *Neurology*, *80*(3), 276-281
- Kim, H. J., Park, S. Y., Cho, Y. L., Hong, K. S., Cho, J. Y., Seo, S. Y., . . . Jeon, B. S. (2009). Nonmotor Symptoms In De Novo Parkinson Disease Before And After Dopaminergic Treatment. *Journal Of The Neurological Sciences*, *287*(1-2), 200-204
- Kinsella, G., Mullaly, E., Rand, E., Ong, B., Burton, C., Price, S., . . . Storey, E. (2009). Early Intervention For Mild Cognitive Impairment: A Randomised Controlled Trial. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *80*, 730-736
- Kinsella, G. J., Ong, B., Storey, E., Wallace, J., & Hester, R. (2007). Elaborated Spaced-Retrieval And Prospective Memory In Mild Alzheimer's Disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, *17*(6), 688-706. Doi: 10.1080/09602010600892824
- Kliegel, M., Altgassen, M., Hering, A., & Rose, N. S. (2011). A Process-Model Based Approach To Prospective Memory Impairment In Parkinson's Disease. *Neuropsychologia*, *49*(8), 2166-2177. Doi: 10.1016/J.Neuropsychologia.2011.01.024
- Kliegel, M., & Martin, M. (2003). Prospective Memory Research: Why Is It Relevant? *International Journal Of Psychology*, *38*(4), 193-194. Doi: 10.1080/00207590244000205
- Kliegel, M., Martin, M., Mcdaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2001). Varying The Importance Of A Prospective Memory Task: Differential Effects Across Time -

- And Event-Based Prospective Memory. *Memory*, 9(1), 1-11. Doi: 10.1080/09658210042000003
- Kliegel, M., Martin, M., Mcdaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2002). Complex Prospective Memory And Executive Control Of Working Memory: A Process Model *Psychologische Beitrage* 44, S303-S318
- Kliegel, M., Phillips, L. H., Lemke, U., & Kopp, U. A. (2005). Planning And Realisation Of Complex Intentions In Patients With Parkinson's Disease. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(11), 1501-1505. Doi: 10.1136/Jnnp.2004.051268
- Konkel, A., & Cohen, N. J. (2009). Relational Memory And The Hippocampus: Representations And Methods. *Frontiers In Neuroscience*, 3, 166-174
- Kunz, D., & Bes, F. (1999). Melatonin As A Therapy In Rem Sleep Behavior Disorder Patients: An Open-Labeled Pilot Study On The Possible Influence Of Melatonin On Rem-Sleep Regulation. *Mov Disord*, 14, 507-511
- Kvavilashvili, L. (1987). Remembering Intention As A Distinct Form Of Memory. *British Journal Of Psychology*, 78, 507-518
- Kvavilashvili, L., & Ellis, J. (1996). Varieties Of Intentions: Some Distinctions And Classifications. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. Mcdaniel (Eds.), *Prospective Memory: Theory And Application* (Pp. 23-51). Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Lecomte, S., Rouleau, I., & Simard, S. (2010). *Prospective Memory In Alzheimer's Disease: Impact Of Cue Salience* 3rd International Conference On Prospective Memory, Vancouver, Canada
- Lee, J. H., Shelton, J. T., Scullin, M. K., & Mcdaniel, M. A. (2016). An Implementation Intention Strategy Can Improve Prospective Memory In Older Adults With Very Mild Alzheimer's Disease. *Br J Clin Psychol*, 55(2), 154-166. Doi: 10.1111/Bjc.12084
- Lee, S., Ong, B., Pike, K. E., Mullaly, E., Rand, E., Storey, E., . . . Kinsella, G. J. (2016). The Contribution Of Prospective Memory Performance To The Neuropsychological Assessment Of Mild Cognitive Impairment. *Clin Neuropsychol*, 30(1), 131-149. Doi: 10.1080/13854046.2015.1135983
- Lemaire, P., & Bherer, L. (2005). *Psychologie Du Vieillessement: Une Perspective Cognitive* Bruxelles, Belgique De Boeck Université.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th Edition Ed.). New York, New York Oxford University Press.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., . . . Weintraub, D. (2011). Mds Task Force On Mild Cognitive Impairment In Parkinson's Disease: Critical Review Of Pd-Mci. *Movement Disorder*, 26, 1814-1824
- Litvan, I., Bhatia, K. P., Burn, D. J., Goetz, C. G., Lang, A. E., Mckeith, I., . . . Wenning, G. K. (2003). Sic Task Force Appraisal Of Clinical Diagnostic Criteria For Parkinsonian Disorders. *Movement Disorders*, 18, 467-486

- Litvan, I., Goldman, J. G., Troster, A. I., Schmand, B. A., Weintraub, D., Petersen, R. C., . . . Emre, M. (2012). Diagnostic Criteria For Mild Cognitive Impairment In Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Mov Disord*, 27(3), 349-356. Doi: 10.1002/Mds.24893
- Lovelace, E., & Twohig, P. (1990). Healthy Older Adults' Perceptions Of Their Memory Functioning And Use Of Mnemonics. *Bulletin Of The Psychometric Society*, 28, 115-118
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., & Saper, C. B. (2006). A Putative Flip-Flop Switch For Control Of Rem Sleep. *Nature*, 441, 589-594
- Lugaresi, E., & Provini, F. (2001). Agrypnia Excitata: Clinical Features And Pathophysiological Implications. *Sleep Medicine Reviews* 5, 313-322
- Luppi, P. H., Clement, O., Sapin, E., Gervasoni, D., Peyron, C., Leger, L., . . . Fort, P. (2011). The Neuronal Network Responsible For Paradoxical Sleep And Its Dysfunctions Causing Narcolepsy And Rapid Eye Movement (Rem) Behavior Disorder. *Sleep Med Rev*, 15(3), 153-163. Doi: 10.1016/J.Smr.2010.08.002
- Mahy, C. E. V., Moses, L. J., & Kliegel, M. (2014). The Development Of Prospective Memory In Children: An Executive Framework. *Developmental Review*, 34(4), 305-326. Doi: 10.1016/J.Dr.2014.08.001
- Mak, E., Bergsland, N., Dwyer, M. G., Zivadinov, R., & Kandiah, N. (2014). Subcortical Atrophy Is Associated With Cognitive Impairment In Mild Parkinson Disease: A Combined Investigation Of Volumetric Changes, Cortical Thickness, And Vertex-Based Shape Analysis. *American Journal Of Radiology*, 35, 2257-2264
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The Jugment Of Previous Occurence. *Psychological Review*, 87, 252-271
- Manly, J. J., Tang, M. X., Schupf, N., Stern, Y., Vonsattel, J. P., & Mayeux, R. (2008). Frequency And Course Of Mild Cognitive Impairment In A Multiethnic Community. *Annals Of Neurology*, 63, 494-506
- Mäntylä, T. (1996). Activating Actions And Interrupting Intentions: Mechanisms Of Retrieval Sensitization In Prospective Memory. In M. Brandimonte, G. O. Einstein & M. A. Mcdaniel (Eds.), *Prospective Memory: Theory And Applications* (Pp. 93-113). Mahwah, Nj: Erlbaum.
- Mäntylä, T., & Carelli, M. G. (2005). *Time Monitoring And Executive Functions In Children And Adults*. Second International Prospective Memory Conference, Zurich, Switzerland.
- Marcone, S., Gagnon, J. F., Lecomte, S., Imbeault, H., Limoges, F., Postuma, R. B., . . . Rouleau, I. (2017). Clinical Utility Of The Envelope Task In Mild Cognitive Impairment And Dementia. *Can J Neurol Sci*, 44(1), 9-16. Doi: 10.1017/Cjn.2016.298
- Marques, A., Dujardin, K., Boucart, M., Pins, D., Delliaux, M., Defebvre, L., . . . Monaca, C. (2010). Rem Sleep Behaviour Disorder And Visuoceptive Dysfunction: A Disorder Of The Ventral Visual Stream? *J Neurol*, 257(3), 383-391. Doi: 10.1007/S00415-009-5328-7

- Marsh, R. L., Hancock, T. W., & Hicks, J. L. (2002). The Demands Of An Ongoing Activity Influence The Success Of Event-Based Prospective Memory. *Psychonomic Bulletin & Review* 9(3), 604-610
- Marsh, R. L., & Hicks, J. L. (1998). Event-Based Prospective Memory And Executive Control Of Working Memory. *Journal Of Experimental Psychology: Learning, Memory, And Cognition*, 24, 336-349
- Martins, S. P., & Damasceno, B. P. (2008). Prospective And Retrospective Memory In Mild Alzheimer's Disease. *Arq Neuropsiquiatr* 66(2-B), 318-322
- Massicotte-Marquez, J., Carrier, J., Décary, A., Mathieu, A., Vendette, M., Petit, D., & Montplaisir, J. (2005). Slow-Wave Sleep And Delta Power In Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Annals Of Neurology*, 57, 277-282
- Massicotte-Marquez, J., Décary, A., Gagnon, J.-F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R., . . . Montplaisir, J. (2008). Executive Dysfunction And Memory Impairment In Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder *Neurology*, 70, 1250-1257
- Matthews, F. E., Stephan, B. C., Mckeith, I. G., Bond, J., Brayne, C., & Study, M. R. C. C. F. A. A. (2008). Two-Year Progressio From Mild-Cognitive Impairment To Dementia: To What Extent Do Different Definitions Agree? *Journal Of The American Geriatrics Society*, 56, 1424-1433
- Maylor, E., Smith, G., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2002). Prospective And Retrospective Memory In Normal Aging And Dementia: An Experimental Study. *Memory & Cognition*, 30(6), 871-884
- Maylor, E. A. (1990). Age And Prospective Memory. *The Quarterly Journal Of Experimental Psychology*, 42a, 471-493
- Maylor, E. A. (1995). Prospective Memory In Normal Aging And Dementia. *Neurocase*, 1, 285-289
- Maylor, E. A. (1996). Age-Related Impairment In An Event-Based Prospective Memory Task. *Psychology And Aging*, 11, 74-78
- Mazza, S., Soucy, J. P., Gravel, P., Michaud, M., Postuma, R., Massicotte-Marquez, J., . . . Montplaisir, J. (2006). Assessing Whole Brain Perfusion Changes In Patients With Rem Sleep Behavior Disorder *Neurology*, 67, 1618-1622
- Mcdaniel, M. A. (1995). Prospective Memory: Progress And Processes. In D. L. Medlin (Ed.), *The Psychology Of Learning And Motivation* (Vol. 33, Pp. 191-222). San Diego, Ca: Academic Press.
- Mcdaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic And Automatic Processes In Prospective Memory Retrieval: A Multiprocess Framework *Applied Cognitive Psychology*, 14(S127-S144)
- Mcdaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective Memory: An Overview And Synthesis Of An Emerging Field* Thousand Oaks, Ca: Sage Publications.
- Mcdaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2011). The Neuropsychology Of Prospective Memory In Normal Aging: A Componential Approach. *Neuropsychologia*, 49(8), 2147-2155. Doi: 10.1016/J.Neuropsychologia.2010.12.029
- Mcdaniel, M. A., Guynn, M. J., Einstein, G. O., & Breneiser, J. (2004). Cue-Focused And Reflexive-Associative Processes In Prospective Memory Retrieval. *Journal*

- Of Experimental Psychology: Learning, Memory, And Cognition*, 30(3), 605-614.  
Doi: 10.1037/0278-7393.30.3.605
- Mcdaniel, M. A., Guynn, M. J., Glitsky, E. L., Rubin, S. R., & Routhieaux, B. C. (1999). Prospective Memory: A Neuropsychological Study. *Neuropsychology*, 13(1), 103-110
- Mcdaniel, M. A., Lamontagne, P., Beck, S. M., Scullin, M. K., & Braver, T. S. (2013). Dissociable Neural Routes To Successful Prospective Memory. *Psychological Science*, 24(9), 1791-1800
- Mcdaniel, M. A., Robinson-Riegler, B., & Einstein, G. O. (1998). Prospective Remembering: Perceptually Driven Or Conceptually-Driven Processes? *Memory And Cognition* 26, 121-134
- Mcdaniel, M. A., Shelton, J. T., Breneiser, J. E., Moynan, S., & Balota, D. A. (2011). Focal And Nonfocal Prospective Memory Performance In Very Mild Dementia: A Signature Decline. *Neuropsychology*, 25, 387-396
- Mcfarland, C. P., & Glisky, E. L. (2009). Frontal Lobe Involvement In A Task Of Time-Based Prospective Memory. *Neuropsychologia*, 47(7), 1660-1669. Doi: 10.1016/J.Neuropsychologia.2009.02.023
- Mckeown, M. J., Uthama, A., Abugharbieh, R., Palmer, S., Lewis, M., & Huang, X. (2008). Shape (But Not Volume) Changes In The Thalami In Parkinson Disease. *Bmc Neurology*, 8(8)
- Mckhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M. F., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical Diagnosis Of Alzheimer's Disease: Report Of The Nincds-Adrda Work Group Under The Auspices Of Department Of Health And Human Services Task Force On Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-944
- Mckhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., . . . Phelps, C. H. (2011). The Diagnosis Of Dementia Due To Alzheimer's Disease: Recommendations From The National Institute On Aging-Alzheimer's Association Workgroups On Diagnostic Guidelines For Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. Doi: 10.1016/J.Jalz.2011.03.005
- Mckitrick, L. A., Camp, C. J., & Black, F. W. (1992). Prospective Memory Intervention In Alzheimer's Disease. *Journal Of Gerontology: Psychological Sciences*, 47, 337-343
- Medicine, A. A. O. S. (2014). *International Classification Of Sleep Disorders: Diagnostic And Coding Manual* (Third Ed.). Westchester, Il: American Academy Of Sleep Medicine
- Menke, R. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Jbabdi, S., Jenkinson, M., Talbot, K., Mackay, C. E., & Hu, M. T. (2014). Comprehensive Morphometry Of Subcortical Grey Matter Structures In Early-Stage Parkinson's Disease. *Human Brain Mapping*, 35, 1681-1690
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, Switching, Attention And Control: A Network Model Of Insula Function. *Brain Structure And Function*, 214, 655-657
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity And Diversity Of Executive Functions And Their

- Contributions To Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100
- Molano, J., Boeve, B., Ferman, T., Smith, G., Parisi, J., Dickson, D., . . . Petersen, R. (2010). Mild Cognitive Impairment Associated With Limbic And Neocortical Lewy Body Disease: A Clinicopathological Study. *Brain*, 133(Pt 2), 540-556. Doi: 10.1093/Brain/Awp280
- Mollenhauer, B., Trautmann, E., Sixel-Döring, F., Wicke, T., Ebentheuer, J., Schaumburg, M., . . . Group, D. S. (2013). Non-Motor And Diagnostic Findings In Subjects With De Novo Parkinson Disease Of The Denopa Cohort. *Neurology*, 81(14), 1226-1234
- Momennejad, I., & Haynes, J.-D. (2013). Encoding Of Prospective Tasks In The Human Prefrontal Cortex Under Varying Task Loads. *Journal Of Neuroscience*, 33(44), 17342-17349
- Montplaisir, J., Gagnon, J.-F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., . . . Paquet, J. (2010). Polysomnographic Diagnosis Of Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*, 25(13), 2044-2051. Doi: 10.1002/Mds.23257
- Moscovitch, M. (1982). A Neuropsychological Approach To Perception And Memory In Normal And Pathological Aging. In F. I. M. Craik & S. Trehub (Eds.), *Aging And Cognitive Processes* New York: Plenum Press.
- Moscovitch, M. (1994). Memory And Working With Memory: Evaluation Of A Component Process Model And Comparisons With Other Models. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory Systems* (Pp. 269-310). Cambridge, Ma: Mit Press.
- Müller, B., Larsen, J. P., Wentzel-Larsen, T., Skeie, G. O., Tysnes, O. B., & Group, P. S. (2011). Autonomic And Sensory Symptoms And Signs In Incident, Untreated Parkinson's Disease: Frequent But Mild. *Movement Disorder*, 26, 65-72
- Muslimovic, D., Post, D., Speelman, J. D., & Schmand, B. A. (2005). Cognitive Profile Of Patients With Newly Diagnosed Parkinson's Disease. *Neurology*, 65, 1239-1245
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, Moca: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal Of The American Geriatrics Society* 53(4), 695-699
- Nelson, A. B., & Kreitzer, A. C. (2014). Reassessing Models Of Basal Ganglia Function And Dysfunction. *Annual Review Of Neuroscience* 37, 117-135
- Nemmi, F., Sabatini, U., Rascol, O., & Peran, P. (2015). Parkinson's Disease And Local Atrophy In Subcortical Nuclei: Insight From Shape Analysis. *Neurobiology Of Aging*, 36, 424-433
- Niedzwienska, A., Kvavilashvili, L., Ashaye, K., & Neckar, J. (2017). Spontaneous Retrieval Deficits In Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Case Of Focal Event-Based Prospective Memory. *Neuropsychology*. Doi: 10.1037/Neu0000378

- Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Edman, A., Hansen, S., & Wallin, A. (2010). Two-Year Outcome Of Mci Subtypes And Aetiologies In The Göteborg Mci Study. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 81*, 541-546
- Ohayon, M. M., Caulet, M., & Priest, R. G. (1997). Violent Behavior During Sleep. *Journal Of Clinical Psychiatry 58*, 369-376
- Oksanen, K. M., Waldum, E. R., Mcdaniel, M. A., & Braver, T. S. (2014). Neural Mechanisms Of Time-Based Prospective Memory: Evidence For Transient Monitoring. *Plos One, 9*(3), E92123
- Okuda, J., Fujii, T., Yamadori, A., Kawashima, R., Tsukiura, T., Fukatsu, R., . . . Fukada, H. (1998). Participation Of The Prefrontal Cortices In Prospective Memory: Evidence From A Pet Study In Humans *Neuroscience Letters 253*, 127-130
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder: Demographic, Clinical And Laboratory Findings In 91 Cases. *Brain, 123*, 331-339
- Onofrj, M., Luciano, A. L., Thomas, A., Iacono, D., & D'andreamatteo, G. (2003). Mirtazapine Induces Rem Sleep Behavior Disorder (Rbd) In Parkinsonism. *Neurology, 60*, 113-115
- Owen, A. M. (1997). Cognitive Planning In Humans: Neuropsychological, Neuroanatomical And Neuropharmacological Perspectives. *Progress In Neurobiology, 53*, 431-450
- Owen, A. M. (2004). Cognitive Dysfunction In Parkinson's Disease: The Role Of Frontostriatal Circuitry. *Neuroscientist 10*, 527-537
- Pagni, C., Frosini, D., Ceravolo, R., Giunti, G., Unti, E., Poletti, M., . . . Tognoni, G. (2011). Event-Based Prospective Memory In Newly Diagnosed, Drug-Naive Parkinson's Disease Patients. *J Int Neuropsychol Soc, 17*(6), 1158-1162. Doi: 10.1017/S1355617711001214
- Palmer, H. M., & Mcdonald, S. (2000). The Role Of Frontal And Temporal Lobe Processes In Prospective Remembering. *Brain And Cognition, 44*, 103-107
- Pan, P., Zhang, Y., Liu, Y., Zhang, H. J., Guan, D., & Xu, Y. (2017). Abnormalities Of Regional Brain Function In Parkinson's Disease: A Meta-Analysis Of Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Studies. *Scientific Reports 7*(40469)
- Patton, G. W., & Meit, M. (1993). Effect Of Aging On Prospective Memory And Incidental Memory. *Experimental Aging Research, 19*, 165-176
- Peever, J. (2011). Control For Motoneuron Function And Muscle Tone During Rem Sleep, Rem Sleep Behavior Disorder And Cataplexy/Narcolepsy. *Archives Italiennes De Biologie, 149*(4), 454-466
- Peraza, L. R., Kaiser, M., Firbank, M., Graziadio, S., Bonanni, L., Onofrj, M., . . . Taylor, J.-P. (2014). Fmri Resting State Networks And Their Association With Cognitive Fluctuations In Dementia With Lewy Bodies. *Neuroimage, 4*, 558-565
- Pereira, J. B., Ibarretxe-Bilbao, N., Marti, M. J., Compta, Y., Junqué, C., Bargallo, N., & Tolosa, E. (2012). Assessment Of Cortical Degeneration In Patients With

- Parkinson's Disease By Voxel-Based Morphometry, Cortical Folding, And Cortical Thickness. *Human Brain Mapping*, 33, 2521-2534
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., Caltagirone, C., & Disease, E. D. G. O. T. I. I. N. O. A. S. (2007). Amnesic Mild Cognitive Impairment : Difference Of Memory Profile In Subjects Who Converted Or Did Not Convert To Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, 21, 549-558
- Perri, R., Carlesimo, G. A., Serra, L., Caltagirone, C., & Disease, E. D. G. O. T. I. I. N. O. A. S. (2009). When The Amnesic Mild Cognitive Impairment Dissapears: Characterization Of The Memory Profile *Cognitive And Behavioral Neurology*, 22(109-116)
- Perri, R., Serra, L., Carlesimo, G. A., & Caltagirone, C. (2007). Preclinical Dementia : An Italian Multicentric Study On Amnesic Mild Cognitive Impairment *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders*, 23, 289-300
- Petersen, R. C. (2004). Mild Cognitive Impairment As A Diagnostic Entity *Journal Of Internal Medicine*, 256, 183-194
- Petersen, R. C. (2009). Mild Cognitive Impairment : Ten Years Later. *Archives Of Neurology*, 66(12), 1447-1455
- Petersen, R. C., & Morris, J. C. (2005). Mild Cognitive Impairment As A Clinical Entity And Treatment Target. *Archives Of Neurology*, 62, 1160-1163
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Geda, Y. E., Ivnik, R. J., . . . Jack, C. R., Jr. (2009). Mild Cognitive Impairment 10 Years Later *Archives Of Neurology*, 66(12), 1447-1455
- Petersen, R. C., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Geda, Y. E., Cha, R. H., Pankratz, V. S., . . . Rocca, W. A. (2010). Prevalence Of Mild Cognitive Impairment Is Higher In Men *Neurology*, 75, 889-897
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment : Clinical Characterization And Outcome *Archives Of Neurology*, 56(3), 303-308
- Phillips, L. H., Henry, J. D., & Martin, M. (2008). Adult Aging And Prospective Memory: The Importance Of Ecological Validity. In M. Kliegel, M. A. Mcdaniel & G. O. Einstein (Eds.), *Prospective Memory: Cognitive Neuroscience, Development And Applied Perspectives* (Pp. 161-185). New York Taylor & Francis Group/Lawrence Erlbaum Associates
- Plazzi, G., Corsini, R., Provini, F., Pierangeli, G., Martinelli, P., Montagna, P., . . . Cortelli, P. (1997). Rem Sleep Behavior Disorders In Multiple System Atrophy. *Neurology*, 48, 1094-1097
- Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Gaig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., . . . Tolosa, E. (2014). The Onset Of Nonmotor Symptoms In Parkinson's Disease (The Onset Pd Study). *Movement Disorder*, 30(2), 229-237
- Poppenk, J., Moscovitch, M., Mcintosh, A. R., Ozelik, E., & Craik, F. I. M. (2010a). Encoding The Future: Successful Processing Of Intentions Engages Predictive Brain Networks. *Neuroimage*, 49(1), 905-913. Doi: 10.1016/J.Neuroimage.2009.08.049

- Poppenk, J., Moscovitch, M., McIntosh, A. R., Ozelik, E., & Craik, F. I. M. (2010b). Encoding The Future: Successful Processing Of Intentions Engages Predictive Brain Networks *Neuroimage*, *49*, 905-913
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Vendette, M., Charland, K., & Montplaisir, J. (2008). Manifestations Of Parkinson Disease Differ In Association With Rem Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*, *23*(12), 1665-1672. Doi: 10.1002/Mds.22099
- Postuma, R. B., Gagnon, J.-F., Vendette, M., & Montplaisir, J. Y. (2009). Markers Of Neurodegeneration In Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behaviour Disorder And Parkinson's Disease. *Brain*, *132*(Pt 12), 3298-3307. Doi: 10.1093/Brain/Awp244
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Génier Marchand, D., & Montplaisir, J. Y. (2015). Parkinson Risk In Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder. *Neurology*, *84*, 1104-1113
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Desjardins, C., & Montplaisir, J. (2011). Olfaction And Color Vision Identify Impending Neurodegeneration In Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Annals Of Neurology*, *69*, 811-818
- Postuma, R. B., Montplaisir, J., Lanfranchi, P., Blais, H., Rompré, S., Colombo, R., & Gagnon, J.-F. (2010 ). Cardiac Autonomic Denervation In Parkinson's Disease Is Linked To Rem Sleep Behavior Disorder *Movement Disorder* *26*(8), 1529-1533
- Rahayel, S., Gagnon, J.-F., Botzung, A., Postuma, R. B., Stackfleth, M., Montplaisir, J., . . . Blanc, F. (2017). Changes In Cortical And Subcortical Grey Matter In Phenotypes Of Prodromal Dementia With Lewy Bodies *Brain*
- Rahayel, S., Montplaisir, J., Monchi, O., Bedetti, C., Postuma, R. B., Brambati, S., . . . Gagnon, J. F. (2015). Patterns Of Cortical Thinning In Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *Mov Disord*, *30*(5), 680-687. Doi: 10.1002/Mds.25820
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Bedetti, C., Brambati, S., Carrier, J., . . . Gagnon, J.-F. (2017). Abnormal Gray Matter Shape, Thickness, And Volume In The Motor Cortico-Subcortical Loop In Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Association With Clinical And Motor Features. *Cerebral Cortex*
- Rahayel, S., Postuma, R. B., Montplaisir, J., Génier Marchand, D., Escudier, F., Gaubert, M., . . . Gagnon, J.-F. (In Print ). Cortical And Subcortical Gray Matter Bases Of Cognitive Deficits In Rem Sleep Behavior Disorder. *Neurology*
- Raskin, S. A. (2009). Memory For Intentions Screening Test: Psychometric Properties And Clinical Evidence *Brain Impairment*, *10*(1), 23-33
- Raskin, S. A., Woods, S. P., Poquette, A. J., McTaggart, A. B., Sethna, J., Williams, R. C., & Tröster, A. I. (2011). A Differential Deficit In Time- Versus Event-Based Prospective Memory In Parkinson's Disease. *Neuropsychology*, *25*(2), 201-209. Doi: 10.1037/A0020999
- Reese, C. M., & Cherry, K. E. (2002). The Effects Of Age, Ability, And Memory Monitoring On Prospective Memory Task Performance. *Aging, Neuropsychology, And Cognition*, *9*, 98-113

- Rendell, P. G., & Craik, F. I. M. (2000). Virtual Week And Actual Week: Age-Related Differences In Prospective Memory. *Applied Cognitive Psychology, 14*, S43-S62
- Rendell, P. G., & Thompson, D. M. (1999). Aging And Prospective Memory : Differences Between Naturalistic And Laboratory Tasks. *Journal Of Gerontology: Psychological Sciences, 54*, 256-269
- Roberts, R., & Knopman, D. S. (2013). Classification And Epidemiology Of Mci. *Clin Geriatr Med, 29*(4), 753-772. Doi: 10.1016/J.Cger.2013.07.003
- Roche, N. L., Moody, A., Szabo, K., Fleming, J. M., & Shum, D. H. (2007). Prospective Memory In Adults With Traumatic Brain Injury: An Analysis Of Perceived Reasons For Remembering And Forgetting. *Neuropsychol Rehabil, 17*(3), 314-334. Doi: 10.1080/09602010600831004
- Rodrigues Brazète, J., Montplaisir, J., Petit, D., Postuma, R. B., Bertrand, J.-A., Génier Marchand, D., & Gagnon, J.-F. (2013). Electroencephalogram Slowing In Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Is Associated With Mild Cognitive Impairment. *Sleep Med, 14*(11), 1059-1063. Doi: 10.1016/J.Sleep.2013.06.013
- Rolinski, M., Griffanti, L., Piccini, P., Roussakis, A. A., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A., . . . Hu, M. T. (2016). Basal Ganglia Dysfunction In Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder Parallels That In Early Parkinson's Disease. *Brain, 139*, 2224-2234
- Rose, N. S., Foster, E. T., Rendell, P. G., & Mcdaniel, M. A. (2010). *Prospective Memory In Young Adults, Healthy Older Adults And Individuals With Parkinson's Disease During A Virtual Week*. Third International Conference On Prospective Memory, Vancouver, Canada
- Rose, N. S., Mcdaniel, M. A., Rendell, P. G., Aberle, I., & Kliegel, M. (2011). Age And Individual Differences In Prospective Memory During A Virtual Week: The Roles Of Working Memory, Vigilance, Task Regularity, And Cue Focality. *Psychologie And Aging, In Press*
- Rouleau, I., Lajeunesse, A., Drolet, V., Potvin, M. J., Marcone, S., Lecomte, S., . . . Joubert, S. (2016). L'évaluation Clinique De La Mémoire Prospective Dans Le Mci. *Npg Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, 16*(93), 152-158
- Royle, J., & Lincoln, N. B. (2008). The Everyday Memory Questionnaire-Revised: Development Of A 13-Item Scale. *Disability And Rehabilitation, 30*(114-121)
- Rueda, A. D., & Schmitter-Edgecombe, M. (2009). Time Estimation Abilities In Mild Cognitive Impairment And Alzheimer's Disease. *Neuropsychology, 23*(2), 178-188. Doi: 10.1037/A0014289
- Rusted, J., Ruest, T., & Gray, M. A. (2011). Acute Effects Of Nicotine Administration During Prospective Memory: An Event-Related Fmri Study. *Neuropsychologia, 49*(9), 2362-2368
- Schaub, R. T., Linden, M., & Copeland, J. R. M. (2003). A Comparison Of Gms-A/Agecat, Dsm-Iii-R For Dementia And Depression, Including Subthreshold Depression (Sd) - Results From The Berlin Aging Study (Base). *Int J Geriatr Psychiatry, 18*, 109-117

- Schenck, C. H., Boeve, B., & Mahowald, M. W. (2013). Delayed Emergence Of Parkinsonian Disorder Or Dementia In 81% Of Older Men Initially Diagnosed With Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A 16-Year Update On A Previously Reported Series *Sleep Medicine 14*, 744-748
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986a). Chronic Behavioral Disorders Of Human Rem Sleep : A New Category Of Parasomnia. *Sleep, 9*, 298-308
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., Ettinger, M. G., & Mahowald, M. W. (1986b). Chronic Behavioral Disorders Of Human Rem Sleep: A New Category Of Parasomnia. *Sleep, 9*, 293-308
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed Emergence Of A Parkinsonian Disorder In 38% Of 29 Older Men Initially Diagnosed With Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder *Neurology, 46*, 388-393
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (2003). Rem Behavior Disorder (Rbd): Delayed Emergence Of A Parkinsonism And/Or Dementia In 65% Of Older Men Initially Diagnosed With Idiopathic Rbd, And An Analysis Of The Minimum Tonic And/Or Phasic Electromyographic Abnormalities Found During Rem Sleep. *Sleep, 26*, A316
- Schenck, C. H., Hurwitz, T. D., & Mahowald, M. W. (1993). Rem Sleep Behaviour Disorder: An Update On A Series Of 96 Patients And A Review Of The World Literature. *Journal Of Sleep Research 2*, 224-231
- Schenck, C. H., Lee, S. A., Bornemann, M. A., & Mahowald, M. W. (2009). Potentially Lethal Behaviors Associated With Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Review Of The Literature And Forensic Implications. *J Forensic Sci, 54*(6), 1475-1484. Doi: 10.1111/J.1556-4029.2009.01163.X
- Schenck, C. H., & Mahowald, M. W. (2002). Rem Sleep Behavior Disorder: Clinical, Developmental, And Neuroscience Perspectives 16 Years After Its Formal Identification. *Sleep, 25*, 120-138
- Schenck, C. H., Mahowald, M. W., Andersen, M. I., Silber, M. H., Boeve, B. F., & Parisi, J. E. (1997). Lewy Body Variant Of Alzheimer's Disease (Ad) Identified By Postmortem Ubiquitin Staining In A Previously Reported Case Of Ad Associated With Rem Sleep Behavior Disorder. *Biological Psychiatry, 42*(6), 527-528
- Schenck, C. H., Mahowald, M. W., Kim, S. W., O'connor, K. A., & Hurwitz, T. D. (1992). Prominent Eye Movements During Nrem Sleep And Rem Sleep Behavior Disorder Associated With Fluoxetine Treatment Of Depression And Obsessive-Compulsive Disorder. *Sleep, 15*(226-235)
- Scherfler, C., Frauscher, B., Schocke, M., Iranzo, A., Gschliesser, V., Seppi, K., . . . Group, S. S. I. B. (2011). White And Grey Matter Abnormalities In Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Diffusion-Tensor Imaging And Voxel-Based Morphometry Study. *Annals Of Neurology, 69*, 400-407
- Schmitter-Edgecombe, M., Woo, E., & Greeley, D. R. (2009). Characterizing Multiple Memory Deficits And Their Relation To Everyday Functioning In

- Individuals With Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology*, 23(2), 168-177.  
Doi: 10.1037/A0014186
- Schneider, W., & Chein, J. M. (2003). Controlled And Automatic Processing: Behavior, Theory, And Biological Mechanisms *Cognitive Science* 27(3), 525-559
- Schnitzspahn, K. M., Ihle, A., Henry, J. D., Rendell, P. G., & Kliegel, M. (2011). The Age-Prospective Memory-Paradox: An Exploration Of Possible Mechanisms. *Int Psychogeriatr*, 23(4), 583-592. Doi: 10.1017/S1041610210001651
- Scullin, M. K., Mcdaniel, M. A., & Shelton, J. T. (2013). The Dynamic Multiprocess Framework: Evidence From Prospective Memory With Contextual Variability. *Cogn Psychol*, 67(1-2), 55-71. Doi: 10.1016/J.Cogpsych.2013.07.001
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., . . . Greicius, M. D. (2007). Dissociable Intrinsic Connectivity Networks For Salience Processing And Executive Control *Journal Of Neuroscience*, 27(9), 2349-2356
- Serra, L., Giulietti, G., Cercignani, M., Spano, B., Torso, M., Castelli, D., . . . Bozzali, M. (2013). Mild Cognitive Impairment: Same Identity For Different Entities *Journal Of Alzheimer's Disease*, 33(4), 1157-1165
- Shallice, T., & Burgess, P. (1991). Deficits In Strategy Application Following Frontal Lobe Damage In Man. *Brain*, 114, 727-741
- Silber, M., Dexter, D., Ahlskog, J. E., Hauri, P., & Shepard, J. (1993). Abnormal Rem Sleep Motor Activity In Untreated Parkinson's Disease. *Journal Of Sleep Research*, 22, 274
- Simons, J., Scholvinck, M., Gilbert, S., Frith, C., & Burgess, P. (2006). Differential Components Of Prospective Memory? Evidence From Fmri. *Neuropsychologia*, 44(8), 1388-1397. Doi: 10.1016/J.Neuropsychologia.2006.01.005
- Simons, J. S., Scholvinck, M. L., Gilbert, S. J., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2006). Differential Components Of Prospective Memory? Evidence From Fmri. *Neuropsychologia*, 44(8), 1388-1397
- Sinforiani, E., Pacchetti, C., Zangaglia, R., Pasotti, C., Manni, R., & Nappi, G. (2008). Rem Behavior Disorder, Hallucinations And Cognitive Impairment In Parkinson's Disease: A Two-Year Follow Up. *Mov Disord*, 23(10), 1441-1445
- Sinnott, J. D. (1989). Prospective/Intentional Memory And Aging: Memory As Adaptive Action. In L. W. Poon, D. C. Rubin & B. A. Wilson (Eds.), *Everyday Cognition In Adulthood And Latelife* (Pp. 352-269). Cambridge: Cambridge University Press.
- Smith, G., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2000). Prospective And Retrospective Memory In Normal Aging And Dementia: A Questionnaire Study. *Memory*, 8(5), 311-321
- Smith, R. E., & Bayen, U. J. (2004). A Multinomial Model Of Event-Based Prospective Memory. *Journal Of Experimental Psychology: Learning, Memory, And Cognition*, 30(4), 756-777. Doi: 10.1037/0278-7393.30.4.756
- Smith, S. J., Souchay, C., & Moulin, C. J. A. (2011). Metamemory And Prospective Memory In Parkinson's Disease *Neuropsychology*, 25(6), 734-740

- Spindola, L., & Brucki, S. M. D. (2011). Prospective Memory In Alzheimer's Disease And Mild Cognitive Impairment. *Dementia E Neuropsychologia*, 5(2), 64-68
- Sterling, N. W., Du, G., Lewis, M. M., Dimaio, C., Kong, L., Eslinger, P. J., . . . Huang, X. (2013). Striatal Shape In Parkinson's Disease. *Neurobiology Of Aging*, 34, 2510-2516
- Stoessel, A. J., Lehericy, S., & Strafella, A. P. (2014). Imaging Insights Into Basal Ganglia Function, Parkinson's Disease, And Dystonia. *Lancet Neurology*, 384, 532-544
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A Compendium Of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, And Commentary*. New York: Oxford University Press.
- Stroke, N. I. O. N. D. A. (2006). *Parkinson's Disease: Hope Through Research*. Bethesda, Md: National Institute Of Neurological Disorders And Stroke
- Takeuchi, N., Uchimura, N., Hashizume, Y., Mukai, M., Etoh, Y., Yamamoto, K., . . . Maeda, H. (2001). Melatonin Therapy For Rem Sleep Behavior Disorder. *Psychiatry And Clinical Neurosciences*, 55(3), 267-269
- Tam, J. W., & Schmitter-Edgecombe, M. (2013). Event-Based Prospective Memory And Everyday Forgetting In Healthy Older Adults And Individuals With Mild Cognitive Impairment. *J Clin Exp Neuropsychol*, 35(3), 279-290. Doi: 10.1080/13803395.2013.770823
- Terry, W. S. (1988). Everyday Forgetting: Data From A Diary Study. *Psychological Reports*, 62, 299-303
- Terzaghi, M., Sinforiani, E., Zucchella, C., Zambrelli, E., Pasotti, C., Rustioni, V., & Manni, R. (2008). Cognitive Performance In Rem Sleep Behaviour Disorder: A Possible Early Marker Of Neurodegenerative Disease? *Sleep Med*, 9(4), 343-351. Doi: 10.1016/J.Sleep.2007.06.013
- Terzaghi, M., Zucchella, C., Rustioni, V., Sinforiani, E., & Manni, R. (2013). Cognitive Performances And Mild Cognitive Impairment In Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Results Of A Longitudinal Follow-Up Study. *Sleep*, 36(10), 1527-1532. Doi: 10.5665/Sleep.3050
- Thompson, C., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A., & Brodaty, H. (2010). Prospective Memory Function In Mild Cognitive Impairment And Early Dementia. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 16(02), 318. Doi: 10.1017/S1355617709991354
- Thompson, C. L., Henry, J. D., Rendell, P. G., Withall, A., Kochan, N. A., Sachdev, P., & Brodaty, H. (2017). Prospective Memory Function And Cue Salience In Mild Cognitive Impairment: Findings From The Sydney Memory And Ageing Study. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1-13. Doi: 10.1080/13803395.2017.1281382
- Tison, F., Wenning, G. K., Quinn, N., & Smith, S. J. (1995). Rem Sleep Behavior Disorder As The Presenting Symptom Of Multiple System Atrophy. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58, 379-380
- Tröster, A. I. (2008). Neuropsychological Characteristics Of Dementia With Lewy Bodies And Parkinson's With Dementia: Differentiation, Early Detection, And

- Implications For "Mild Cognitive Impairment" And Biomarkers. *Neuropsychology Review*, 18, 103-119
- Tröster, A. I. (2011). A Precipitous Of Recent Advances In The Neuropsychology Of Mild Cognitive Impairment(S) In Parkinson's Disease And A Proposal Of Preliminary Research Criteria. *J Int Neuropsychol Soc*, 17, 1-14. Doi: 10.1017/S1355617711000257
- Troyer, A. K., & Murphy, K. J. (2007). Memory For Intentions In Amnesic Mild Cognitive Impairment: Time- And Event Based Prospective Memory. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 13, 365-369
- Tschanz, J. T., Welsh-Bohmer, K. A., Lyketsos, C. G., Corcoran, C., Green, R. C., Hayden, K., . . . Investigators, C. C. (2006). Conversion To Dementia From Mild Cognitive Disorder: The Cache County Study. *Neurology*, 67(2), 229-234
- Tulving, E. (1983). *Elements Of Episodic Memory*. New York: Oxford University Press.
- Turner, R. S., D'amato, C. J., Chervin, R. D., & Blaivas, M. (2000). The Pathology Of Rem Sleep Behavior Disorder With Comorbid Lewy Body Dementia. *Neurology*, 55, 1730-1732
- Uchiyama, M., Isse, K., Tanaka, K., Yokota, N., Hamamoto, M., Aida, S., . . . Okawa, M. (1995). Incidental Lewy Body Disease In A Patient With Rem Sleep Behavior Disorder *Neurology*, 45(4), 709-712
- Unger, M., Belke, M., Menzler, K., Heverhagen, J. T., Keil, B., Stiasny-Kolster, K., . . . S., K. (2010). Diffusion Tensor Imaging In Idiopathic Rem Sleep Behavior Disorder Reveals Microstructural Changes In The Brainstem, Substantia Nigra, Olfactory Regions, And Other Brain Regions. *Sleep*, 33(6), 767-773
- Unti, E., Pagni, C., Frosini, D., Rossi, C., Tognoni, G., Bonuccelli, U., . . . Ceravolo, R. (2009). Prospective Memory In De Novo Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorder*, 24, S315-S316
- Uttl, B. (2002). Memory Questionnaire
- Uttl, B. (2005). Measurement Of Individual Differences: Lessons From Memory Assessment In Research And Clinical Practice. *Psychological Science*, 16, 460-467
- Van Den Berg, E., Kant, N., & Postma, A. (2012). Remember To Buy Milk On The Way Home! A Meta-Analytic Review Of Prospective Memory In Mild Cognitive Impairment And Dementia. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(4), 706-716. Doi: 10.1017/S1355617712000331
- Vendette, M., Gagnon, J.-F., Soucy, J.-P., Gosselin, N., Postuma, R. B., Tuineag, M., . . . Montplaisir, J. (2011). Brain Perfusion And Markers Of Neurodegeneration In Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder *Movement Disorder*, 26(9), 1717-1724
- Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J. P., Postuma, R. B., Dang-Vu, T. T., & Gagnon, J. F. (2012). Brain Perfusion Anomalies In Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder With Mild Cognitive Impairment. *Mov Disord*, 27(10), 1255-1261. Doi: 10.1002/Mds.25034

- Vilas, D., Segura, B., Baggio, H. C., Pont-Sunyer, C., Compta, Y., Valldeoriola, F., . . . Lsg, T. B. (2016). Nigral And Striatal Connectivity Alterations In Asymptomatic Lrrk2 Mutation Carriers: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Movement Disorder, 31*, 1820-1828
- Volle, E., Gonen-Yaacovi, G., Costello Ade, L., Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2011). The Role Of Rostral Prefrontal Cortex In Prospective Memory: A Voxel-Based Lesion Study. *Neuropsychologia, 49*(8), 2185-2198. Doi: 10.1016/J.Neuropsychologia.2011.02.045
- Wang, B., Guo, Q., Zhao, Q., & Hong, Z. (2012). Memory Deficits For Non-Amnesic Mild Cognitive Impairment. *J Neuropsychol, 6*(2), 232-241. Doi: 10.1111/J.1748-6653.2011.02024.X
- Weintraub, D., Moberg, P. J., Culberston, W. C., Duda, J. E., Katz, I. R., & Stern, M. B. (2005). Dimensions Of Executive Function In Parkinson's Disease *Dementia And Geriatric Cognitive Disorders, 20*, 140-144
- West, R. (2005). Neural Correlates Of Age-Related Decline In Prospective Memory. In R. Cabeza, L. Nyberg & D. C. Park (Eds.), *Cognitive Neuroscience Of Aging* (Pp. 246-264). New York: Oxford University Press.
- West, R., Herndon, R. W., & Crewdson, S. J. (2001). Neural Activity Associated With The Realization Of A Delayed Intention. *Cognitive Brain Research, 12*, 1-9
- West, R., & Kropfing, J. (2005). Neural Correlates Of Prospective And Retrospective Memory. *Neuropsychologia, 43*(3), 418-433. Doi: 10.1016/J.Neuropsychologia.2004.06.012
- West, R., Kropfing, J., & Bowry, R. (2005). Disruptions Of Preparatory Attention Contribute To Failures Of Prospective Memory. *Psychonomic Bulletin & Review, 12*(3), 502-507
- West, R. L. (1996). An Application Of Prefrontal Cortex Function Theory To Cognitive Aging. *Psychology Bulletin, 120*, 272-292
- Whittington, C. J., Podd, J., & Stewart-Williams, S. (2006). Memory Deficits In Parkinson's Disease. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology, 28*(5), 738-754. Doi: 10.1080/13803390590954236
- Whittlesea, B. W., & Williams, L. D. (2001). The Discrepancy-Attribution Hypothesis: I. The Heuristic Basis Of Feelings Of Familiarity. *Journal Of Experimental Psychology: Learning, Memory, And Cognition, 27*, 3-13
- Whittlesea, B. W., & Williams, L. D. (2001). The Discrepancy-Attribution Hypothesis: Ii. Expectation, Uncertainty, Surprise, And Feelings Of Familiarity. *Journal Of Experimental Psychology: Learning, Memory, And Cognition, 27*, 14-33
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., . . . Barker, R. A. (2009). The Distinct Cognitive Syndromes Of Parkinson's Disease: 5 Year Follow-Up Of The Campaign Cohort. *Brain, 132*(Pt 11), 2958-2969. Doi: 10.1093/Brain/Awp245

- Williams-Gray, C. H., Foltynie, T., Brayne, C. E., Robbins, T. W., & Barker, R. A. (2007). Evolution Of Cognitive Dysfunction In An Incident Parkinson's Disease Cohort. *Brain*, *130*(Pt 7), 1787-1798. Doi: 10.1093/Brain/Awm111
- Wilson, B. A., Emslie, H., Foley, J., Shiel, A., Watson, P., Hawkins, K., . . . Evans, J. J. (2005). *The Cambridge Prospective Memory Test (Camprompt)*. London: Harcourt Assessment
- Winbald, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., . . . Petersen, R. C. (2004). Mild Cognitive Impairment--Beyond Controversies, Towards A Consensus: Report Of The International Working Group On Mild Cognitive Impairment. *Journal Of Internal Medicine*, *256*(3), 240-246
- Winkelman, J. W., & James, L. (2004). Serotonergic Antidepressants Are Associated With Rem Sleep Without Atonia. *Sleep*, *27*, 317-321
- Wong, S. L., Gilmour, H., & Ramage-Morin, P. L. (2016). *Alzheimer's Disease And Other Dementias In Canada* Retrieved From Health Reports.
- Youn, S., Kim, T., Yoon, I.-Y., Jeong, J., Kim, H. Y., Han, J. W., . . . Kim, K. W. (2016). Progression Of Cognitive Impairments In Idiopathic Rem Sleep Behaviour Disorder. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*, 890-896
- Zarei, M., Ibarretxe-Bilbao, N., Compta, Y., Hough, M., Junqué, C., Bargallo, N., . . . Marti, M. J. (2013). Cortical Thinning Is Associated With Disease Stages And Dementia In Parkinson's Disease. *Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *84*, 875-881
- Zhong, J., Pan, P., Dai, Z., & Shi, H. (2014). Voxelwise Meta-Analysis Of Gray Matter Abnormalities In Dementia With Lewy Bodies. *European Journal Of Radiology*, *83*(10), 1870-1874
- Zhou, T., Broster, L. S., Jiang, Y., Bao, F., Wang, H., & Li, J. (2012). Deficits In Retrospective And Prospective Components Underlying Prospective Memory Tasks In Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Behav Brain Funct*, *8*, 39. Doi: 10.1186/1744-9081-8-39