

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LA MÉMOIRE PROSPECTIVE DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES :
IMPACT DU FONCTIONNEMENT EXÉCUTIF
ET DE LA MÉMOIRE RÉTROSPECTIVE

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
EMMANUELLE DAGENAI

AVRIL 2016

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.07-2011). 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

Le doctorat est comme un long voyage en mer ; on le débute en ne sachant pas trop où on s'en va et surtout dans quoi on s'est embarqué ! Le voyage est marqué de périodes de tempête puis d'accalmie, au cours desquelles on acquiert d'innombrables connaissances, tout en apprenant à mieux se connaître. C'est avec un mélange de fierté, de joie et de nostalgie que j'écris les dernières lignes de cette thèse, marquant ainsi la fin de mon périple.

Je ne serais jamais arrivée à bon port sans le soutien et les précieux conseils de ma directrice de thèse, Dre Isabelle Rouleau, qui fût un excellent capitaine. Je tiens à la remercier de m'avoir appuyée dans mon désir de faire une thèse clinique et de m'avoir fait confiance à chaque étape de ce voyage. Je remercie également l'équipe de la clinique de sclérose en plaques de l'Hôpital Notre-Dame et de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour leur aide, particulièrement lors de la phase de recrutement, notamment : Elaine Roger, Josée Poirier, Nathalie Caron, Pierre Duquette et Céline Jobin. Je remercie aussi Jill Vandermeerschen pour son aide inestimable lors des analyses statistiques et Frédérique Escudier pour son sauvetage in extremis tout près du dépôt. Je tiens également à remercier mes collègues de laboratoire pour cette entraide et ce soutien qui caractérisent notre équipe.

Sur une note plus personnelle, ce voyage n'aurait jamais été possible sans le soutien, la fierté et l'amour de ma famille. Vous avez su redonner du vent à mes voiles lorsqu'elles n'en avaient plus et vous n'avez jamais cessé de m'encourager à poursuivre, peu importe les obstacles placés sur ma route. Un merci bien spécial à mon conjoint, Jean-Philippe. Je te remercie d'avoir été mon point d'encrage lors des tempêtes, de par ton amour et ton écoute. Merci aussi d'être demeuré présent et compréhensif à travers chaque étape de ce périple. Je tiens également à remercier chaleureusement mes amies de longue date : Maude et Émilie, et celles que j'ai eu la

chance de rencontrer au cours de ce voyage : Marie-Claude, Claudia, Katia et Sonia. Merci pour tous ces fous rires, ces folies et ces moments précieux qui ont parsemé mon parcours de soleil et de joie. Chacune à votre manière vous avez su m'épauler lors de mon doctorat et j'en suis extrêmement reconnaissante. Enfin, je dois absolument remercier une personne bien spéciale, qui a été mon acolyte, ma confidente et ma personne de référence dès le premier jour de ce périple : ma belle Laurence. Merci d'avoir voyagé à mes côtés, sans jamais me laisser tomber; tu as su embellir mon voyage et il n'aurait certainement pas été le même sans toi!

Évidemment, cette thèse n'aurait pas été possible sans la précieuse collaboration de mes participants. Leur résilience et leur persévérance face à l'adversité sont inspirantes. Merci finalement au soutien financier grandement apprécié des bourses d'excellence de l'UQAM, du CRSNG et du FRQS.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES.....	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	ix
RÉSUMÉ.....	xi
PROBLÉMATIQUE.....	1
CHAPITRE 1	
RECENSION DES ÉCRITS	3
1.1 La mémoire prospective	4
1.1.1. Les différentes phases et composantes de la MP.....	4
1.1.2. Les modèles théoriques de la MP	7
1.1.3. Caractéristiques de l'indice prospectif	9
1.1.4. La neuropsychologie de la MP	11
1.1.5. Corrélats neuroanatomiques de la MP.....	13
1.2 La sclérose en plaques.....	15
1.2.1. Définition et caractéristiques	15
1.2.2. Mécanismes physiopathologiques	16
1.2.3. Prévalence.....	19
1.2.4. Étiologie	19
1.2.5. Symptomatologie.....	20
1.3 Mémoire prospective et sclérose en plaques	22
1.4 Objectifs et hypothèses de recherche	25

CHAPITRE II

ARTICLE 1 — Role of Executive Functions in Prospective Memory in Multiple Sclerosis: Impact of the Strength of Cue-Action Association	28
2.1 Abstract	30
2.2 Introduction	31
2.3 Method	35
2.4 Results	42
2.5 Discussion	46
2.6 References	52

CHAPITRE III

ARTICLE 2 – Prospective Memory in Multiple Sclerosis: The Impact of Cue Distinctiveness and Executive Functioning	68
3.1 Abstract	70
3.2 Introduction	71
3.3 Method	75
3.4 Results	81
3.5 Discussion	85
3.6 References	92

CHAPITRE IV

Discussion générale.....	106
4.1. Synthèse des résultats.....	108
4.1.1. Première étude : l'impact du lien indice-action sur la récupération de l'intention en MP.....	108
4.1.2. Seconde étude : l'impact de la saillance sur la détection de l'indice en MP.....	112
4.1.3. Implication des fonctions exécutives dans la MP en SEP	117
4.2. Limites de la thèse.....	122
4.3. Implications cliniques de la thèse.....	124
4.4. Perspectives futures	128

CONCLUSION	130
ANNEXE A	
Formulaires d'information et de consentement.....	131
ANNEXE B	
Approbations des comités d'éthique	145
ANNEXE C	
Protocole des tâches prospectives	151
ANNEXE D	
Preuves d'acceptation de l'article 1 et de soumission de l'article 2	157
ANNEXE E	
Article : Dagenais, E. et al. (2013). Value of the MoCA Test as a Screening Instrument in Multiple Sclerosis. Canadian Journal of Neurological Science, 40(3), 410-415.	160
RÉFÉRENCES.....	168

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE II

Table 1. List of Variables Contributing to Each Cognitive Factor	58
Table 2. MS Patients' and Controls' Demographic Characteristics	60
Table 3. Summary of Regression Analyses for Predicting Scores in PM Task among MS Patients.....	61
Table 4. Regression Coefficients of Each Predictor on Prospective and Retrospective Components of the Task	62
Table 5. Mean Scores and Standard Deviations of High- and Low-Executive-Functioning MS Patients on Executive, Memory, Attentional and Visual Tasks.....	63

CHAPITRE III

Table 1. Descriptive Statistics on MS Patients' and Controls' Demographic Characteristics.....	98
Table 2. List of the Variables Contributing to Each Cognitive Factor	99
Table 3. Summary of Logistic Regression Analysis Predicting MS Patients' Prospective Memory Scores	101
Table 4. Performance (%) of Healthy Controls, Low- and High-Executive MS Patients in the Salient and Non-Salient Conditions of the PM Task	102
Table 5. Analysis of Covariance Between High- and Low-Executive MS Patients on Executive, Memory, Attentional and Visuospatial Tasks.....	103

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE II

Figure 1. Healthy Controls' vs. Low- and High-Executive MS Patients' Performance on the PM Task Depending on the Strength of the Cue-Intended Action Association	67
--	----

LISTE DES ABREVIATIONS

Termes français

CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CP	Composante prospective
CR	Composante rétrospective
FRQS	Fonds de Québec-Santé
HSCM	Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
MP	Mémoire prospective
MR	Mémoire rétrospective
SCP	Société canadienne de sclérose en plaques
SP	Sclérose en plaques

Termes anglais

ANCOVA	Analysis of covariance
ANOVA	Analysis of variance
BA	Brodmann area
BDI-FS	Beck Depression Inventory – Fast Screen
BVMT-R	Brief Visual Memory Test
D-KEFS	Delis-Kaplan Executive Functions Scale
EDSS	Expanded Disability Status Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HC	Healthy controls
QoL	Quality of life
M	Mean
MCI	Mild cognitive impairment
MIST	Memory for Intentions Screening Test
MoCA	Montreal Cognitive Assessment

MS	Multiple Sclerosis
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PC	Prospective component
PM	Prospective memory
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RBMT	Rivermead Behavioural Memory Test
RC	Retrospective component
RM	Retrospective memory
ROCF	Rey-Osterrieth Complex Figure
SD	Standard deviation
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
TBI	Traumatic brain injury
VW	Virtual Week
WAIS-III	Weschler Adult Intelligences Scales (3 rd edition)
WISC-III	Weschler Intelligences Scales for Children (3 rd edition)

RESUME

La mémoire prospective (MP) consiste à se rappeler de réaliser une intention préalablement formulée au moment opportun dans le futur. Les patients atteints de la sclérose en plaques (SP) rapportent fréquemment des plaintes relatives à ce type de mémoire (p.ex. oublier de prendre ses médicaments ou de se présenter à un rendez-vous). Bien que l'autonomie fonctionnelle soit grandement dépendante de l'intégrité de la MP, ce type de mémoire n'est que très peu étudié et évalué dans la SP. Quelques études récentes objectivent une atteinte de la MP dans la SP. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents à un tel déficit sont encore mal définis, notamment en ce qui a trait à l'intégrité de chaque composante de la MP (prospective : CP et rétrospective : CR) ainsi qu'à l'impact de certains facteurs tels que les caractéristiques de l'indice sur la performance en MP. De plus, malgré l'implication reconnue des fonctions exécutives et de la mémoire rétrospective dans la MP et l'atteinte fréquente de ces fonctions dans la SP, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'impact du fonctionnement cognitif des patients avec SP sur l'efficacité de la MP.

Afin de remédier à ces lacunes, cette thèse avait pour objectif principal d'approfondir notre compréhension du fonctionnement de la MP dans la SP en évaluant l'impact de certaines caractéristiques de l'indice (lien entre l'indice et l'action et saillance de l'indice) sur la capacité des patients à détecter l'indice (CP) et à récupérer l'intention (CR), tout en tenant compte du niveau de fonctionnement exécutif et mnésique des patients. Pour se faire, la performance de 39 patients avec SP a été comparée à celle de 18 témoins, appariés pour l'âge, le sexe et la scolarité, sur deux tâches prospectives, manipulant chacune une caractéristique de l'indice (lien sémantique entre l'indice et l'action (faible ou fort) – étude 1 et saillance de l'indice – étude 2).

Les résultats de la première étude confirment d'une part une atteinte de la MP dans la SP qui touche les deux composantes de la MP (CP et CR), et ce, particulièrement lorsque l'indice n'est pas lié à l'action. D'autre part, elle démontre que les fonctions exécutives sont impliquées non seulement dans la détection de l'indice (CP), mais également dans la récupération de l'intention (CR). L'implication de la MR est nettement moindre, quant à elle. En fait, les résultats suggèrent qu'un lien sémantique fort entre l'indice et l'action est particulièrement bénéfique pour les patients avec un déficit exécutif, probablement en automatisant les processus de récupération de l'intention en mémoire, alors que son impact est minimal sur la détection de l'indice.

Dans la seconde étude, les résultats confirment une fois de plus la présence d'une atteinte de la MP dans la SP, les patients performant significativement moins bien à la tâche, comparativement aux contrôles. Toutefois, les résultats de l'analyse de régression suggèrent que la performance en MP est grandement liée à l'efficacité des fonctions exécutives. Ainsi, l'atteinte prospective est plus marquée chez les patients qui présentent des déficits exécutifs, les patients sans atteinte exécutive obtenant une performance similaire à celle des témoins. De surcroît, il semble que ce soit les patients avec atteinte exécutive qui bénéficient le plus de la saillance de l'indice, l'aspect saillant permettant d'automatiser la détection de l'indice puisqu'il capte spontanément l'attention.

En somme, cette thèse confirme que la SP touche l'intégrité de la MP, ce qui concorde avec les plaintes des patients, et que le fonctionnement exécutif joue un rôle indéniable sur l'efficacité de la MP. D'ailleurs, en réduisant l'implication des fonctions exécutives par le biais de certaines caractéristiques de l'indice, la performance prospective des patients dysexécutifs s'améliore, ce qui offre des pistes intéressantes pour développer des programmes de rééducation.

Mots clés : mémoire prospective, sclérose en plaques, fonctions exécutives, mémoire rétrospective.

PROBLEMATIQUE

La mémoire prospective (MP), qui consiste à se rappeler qu'une intention doit être réalisée à un moment approprié dans le futur, est cruciale dans la vie quotidienne. En effet, des problèmes de MP sont associés à une autonomie réduite au quotidien ainsi qu'à une diminution de la qualité de vie. La MP implique qu'une intention est formulée, mais qu'elle ne peut pas être réalisée immédiatement; elle doit donc être récupérée au moment opportun. Deux composantes sont inhérentes à la MP, soit la composante prospective (CP), qui consiste au rappel qu'une intention doit être réalisée et à l'identification du moment auquel une action doit être réalisée, et la composante rétrospective (CR), qui consiste plutôt au rappel de la nature de l'intention. La réalisation d'une tâche prospective sollicite différentes fonctions cognitives dont la mémoire épisodique rétrospective (MR) et les fonctions exécutives. En fait, le degré d'implication de ces fonctions semble dépendre de la voie empruntée pour réaliser l'intention, soit la voie contrôlée ou la voie automatique. Plus précisément, la voie contrôlée sollicite grandement les fonctions exécutives, car elle implique une surveillance consciente et volontaire de l'environnement afin de détecter l'apparition de l'indice. En revanche, la voie automatique implique beaucoup moins ces fonctions, certaines caractéristiques de l'indice (saillance ou lien fort avec l'action) permettant une détection spontanée de l'indice et/ou une récupération automatique de l'intention en mémoire.

Diverses atteintes neurologiques, dont la sclérose en plaques (SP), compromettent l'intégrité de la MP. En effet, depuis peu, quelques études suggèrent une atteinte de la MP chez les patients atteints de SP. Les déficits cognitifs sont fréquents dans la SP et bien que les profils d'atteintes soient hétérogènes au sein des patients, certaines fonctions semblent plus souvent touchées, notamment la vitesse de traitement de

l'information, la MR et les fonctions exécutives. Or, les études en MP dans la SP tiennent rarement compte des diverses atteintes cognitives des patients dans l'explication des déficits en MP, alors qu'il est maintenant bien établi que la MR et les fonctions exécutives sont impliquées dans la MP. Les déficits en MP chez cette population sont également peu documentés, notamment en ce qui a trait aux composantes touchées (CP vs CR) et à l'impact de la voie empruntée (automatique vs stratégique/auto-initiée) pour détecter l'indice et récupérer l'intention sur l'étendue des déficits.

Le présent projet vise à mieux documenter les atteintes de MP dans la SP en utilisant des tâches prospectives objectives. Dans un premier temps, il consiste à préciser l'impact de la manipulation de certaines caractéristiques de l'indice (p.ex. lien indice-action et saillance) sur la performance des patients en MP, notamment en ce qui a trait aux composantes de la MP (prospectives et rétrospectives) et aux voies empruntées (contrôlée vs automatique). Dans un deuxième temps, ce projet vise à mieux comprendre l'influence du fonctionnement cognitif des patients avec SP sur leur performance en MP, principalement en ce qui a trait à la MR et aux fonctions exécutives (leur implication dans la MP étant reconnue). Ceci permettra une meilleure compréhension théorique et clinique des déficits en MP dans la SP afin de développer des programmes de rééducation adaptés à cette population et s'il y a lieu, d'encourager l'évaluation de la MP en clinique.

CHAPITRE I

RECENSION DES ECRITS

1.1 La mémoire prospective

La mémoire prospective (MP) est un concept relativement nouveau et en pleine effervescence, qui se définit comme étant la capacité à se rappeler qu'une intention préalablement formulée doit être réalisée dans le futur, alors que l'on est occupé à faire autre chose (Burgess, Quayle, & Frith, 2001; McDaniel & Einstein, 2007). Bien qu'elle fût grandement contestée à ses débuts, la MP est de plus en plus reconnue et acceptée, tant dans le domaine scientifique que clinique. Au plan théorique, la MP est une forme de mémoire épisodique (autobiographique), laquelle se définissant comme étant la capacité d'apprendre et de récupérer des informations autobiographiques dans leur contexte spatio-temporel (Tulving, 2002). La MP se distingue toutefois de la mémoire rétrospective (MR), qui réfère plutôt à la récupération d'informations, d'actions et d'événements passés (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012). Ainsi, alors que la MR permet de se rappeler qu'une action a été effectuée, la MP permet de se souvenir qu'une action devra être accomplie ultérieurement. De plus, la MR implique très souvent une demande explicite de rappel de l'information en mémoire, comparativement à la MP, où il est rare qu'une telle incitation soit formulée, la récupération étant plutôt auto-initiée (Einstein et al., 2005; Guynn, McDaniel, & Einstein, 2001 dans ; McDaniel & Einstein, 2000; Zimmer et al., 2001).

1.1.1. Les différentes phases et composantes de la MP

Différentes phases sont caractéristiques d'une situation impliquant la MP (Burgess, Scott, & Frith, 2003). D'abord, il y a formulation et encodage d'une intention future qui implique la réalisation d'une action (quoi) dans un contexte bien précis (où, quand, comment, etc.). Ce contexte détermine en fait les circonstances susceptibles de permettre l'activation et la récupération de l'intention et elles constituent l'indice

prospectif. Ce dernier peut soit être évènementiel, lorsqu'il fait référence à un évènement bien précis (p.ex. en passant devant l'épicerie, je devrai acheter du lait), ou temporel, lorsqu'il est lié à un moment spécifique ou à un certain délai (à 17h ou dans 30 minutes, je devrai acheter du lait). Cette action ne peut toutefois pas être réalisée immédiatement. Il y a donc un intervalle de rétention qui représente le délai entre la formulation de l'intention et l'exécution de l'action. Ce délai est comblé par une activité concurrente. Au cours de ce délai, la remémoration continue de l'intention est pratiquement impossible compte tenu du caractère absorbant de l'activité en cours et/ou de la durée du délai. Une fois que le contexte approprié (indice prospectif), soit l'épicerie ou l'heure (17h) dans notre exemple, est présent et identifié par l'individu, il y a récupération de l'intention. Cette récupération se fait alors, soit de manière spontanée (initiée par l'environnement), soit stratégique (auto-initiée; Burgess et al., 2001; Burgess et al., 2003; McDaniel & Einstein, 2000, 2007; Simons, Scholvinck, Gilbert, Frith, & Burgess, 2006).

En recherche, les tâches prospectives suivent très souvent le paradigme développé par Einstein and McDaniel (1990), c'est-à-dire qu'elles impliquent de demander au participant d'appuyer sur une touche (action prospective) à un certain moment ou lorsqu'un stimulus particulier apparaît (indice prospectif), et ce, alors qu'il est occupé à réaliser une activité concurrente. Ces tâches doivent également respecter quatre grandes règles pour être qualifiées de prospectives : 1) la présence d'un délai entre la formation de l'intention et sa réalisation, 2) l'absence d'une demande explicite d'un rappel de l'intention, 3) la nécessité d'interrompre l'activité en cours (tâche concurrente) afin de réaliser l'intention, et 4) le délai entre l'apparition de chaque indice prospectif doit être suffisamment long pour s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une simple tâche de vigilance (Brandimonte, Ferrante, Feresin, & Delbello, 2001; Burgess et al., 2003; Ellis & Kvavilashvili, 2000).

Sur la base de ces principes, on distingue deux types de tâches en mémoire prospective, soit les tâches *time-based* (indice temporel) et les tâches *event-based* (indice évènementiel). Les tâches prospectives *time-based* impliquent que l'action doit être effectuée à un moment en particulier (p.ex. aller acheter du lait à 17h) ou après un intervalle de temps prédéfini (p.ex. aller acheter du lait dans 30 minutes). Celles de type *event-based* signifient plutôt que l'action doit être effectuée lorsqu'il y a apparition de l'indice externe (prospectif) associé au contexte approprié (p.ex. acheter du lait en passant devant l'épicerie; Burgess et al., 2001; Burgess et al., 2003; Guimond, Braun, Rouleau, & Godbout, 2008; McDaniel & Einstein, 2000). Pour se faire, deux principes sont essentiels à la réalisation de l'intention, soit l'identification de l'indice qui signale que l'intention doit être effectuée (ex : l'épicerie en MP *event-based*, ou le cadran qui indique l'heure en MP *time-based*) et la récupération de la nature de l'intention en mémoire (p.ex. acheter du lait; Simons et al., 2006). À noter que la notion d'indice s'applique plus difficilement à la MP *time-based*, cette dernière étant basée sur le passage du temps, comparativement à celle *event-based* qui implique par définition la détection d'un indice (évènement) pour réaliser l'intention prospective.

De plus, deux composantes sont impliquées dans la réalisation et la récupération d'une intention, soit la composante rétrospective (CR) et la composante prospective (CP). Ainsi, la CP consiste à l'identification du moment opportun auquel une intention préalablement formulée (j'ai une action à accomplir) doit être réalisée, sans incitation explicite. Cette composante est donc exclusive à la MP (McDaniel & Einstein, 2007; Rendell, Jensen, & Henry, 2007). La CR réfère plutôt à l'encodage et à la récupération du contenu de l'intention, c'est-à-dire la nature de l'indice prospectif (MP *event-based*) et l'action qui lui est associée. Cette composante est en fait très proche de la mémoire rétrospective, telle que définie précédemment. Ces composantes suggèrent donc qu'une activité prospective, particulièrement de type

event-based, implique d'une part une détection de l'indice (CP) et d'autre part, une récupération de l'intention en mémoire (CR).

1.1.2. Les modèles théoriques de la MP

Il existe plusieurs écoles de pensée dans la littérature scientifique pour tenter d'expliquer les processus sous-jacents aux mécanismes de détection et de récupération en MP, principalement ceux associés aux tâches *event-based*. Il y a d'abord les théories qui proposent qu'une activité prospective repose indéniablement sur des processus cognitifs contrôlés, que ce soit le système attentionnel exécutif (SAS; Shallice & Burgess, 1991) ou les processus attentionnels préparatoires et mnésiques PAM; R. Smith (2003). Ces théories stipulent que ces systèmes ou processus sont nécessaires pour : a) l'encodage de l'indice et de sa signification (associé au fait que l'intention prospective doit être réalisée); b) la surveillance (*monitoring*) constante de l'environnement, ou intermittente lorsque déclenchée par le retour périodique de l'intention à la conscience (Gynn, 2003), ce qui permet la détection de l'indice; et c) la récupération de la nature de l'intention en mémoire (action à réaliser). Ces théories suggèrent donc que la réussite d'une tâche prospective repose entièrement sur la capacité à rigoureusement surveiller l'environnement (à travers des processus attentionnels exécutifs) et à récupérer l'intention en mémoire (processus mnésiques).

D'autres auteurs suggèrent plutôt que la détection de l'indice et la récupération de l'intention se font de manière automatique, sans impliquer des processus cognitifs contrôlés. Selon eux, aucune surveillance de l'environnement n'est nécessaire; une fois que l'indice est détecté, la récupération de l'intention en mémoire est automatique grâce à un système mnésique associatif, similaire au système

hippocampique proposé par Moscovitch (1994; McDaniel, Robinson-Riegler, & Einstein, 1998). Plus précisément, l'indice et l'action sont encodés ensemble en mémoire lors de la formation de l'intention, et de la même manière que pour la mémoire sémantique (Moscovitch, 1994; Tulving, 2002), la détection de l'indice active automatiquement la récupération de l'action en mémoire.

Dans le but d'intégrer et de nuancer ces divers processus (automatiques vs stratégiques/auto-initiés) de détection et de récupération de l'intention en MP *event-based*, McDaniel and Einstein (2000) ont développé le modèle des processus multiples. Plus précisément, cette théorie stipule qu'il existe divers processus de récupération et indirectement, de détection, allant du contrôle stratégique de l'environnement (surveillance) aux mécanismes automatiques ou spontanés. En fait, plutôt que de se cantonner dans une approche spécifique, ils apportent la nuance suivante, à l'effet que divers facteurs influencent la nature du processus sollicité (contrôlé vs automatique) et son efficacité. Parmi ces facteurs, on retrouve les différences individuelles (p.ex. la motivation), l'importance subjective accordée à la tâche prospective, les caractéristiques de l'indice (p.ex. focal ou non focal, saillance, force du lien entre l'indice et l'action), la nature et les exigences de la tâche concurrente, ainsi que le délai entre la consigne et la réalisation de la tâche. Ainsi, des mécanismes automatiques de nature attentionnelle (l'attention est captée par un stimulus saillant ou inhabituel) et/ou mnésique (système mnésique associatif entre l'indice et l'action) permettrait de détecter l'indice et de récupérer l'action sans stratégie auto-initiée. Toutefois, ces mécanismes n'étant pas toujours accessibles, dans certains cas, une surveillance contrôlée de l'environnement est nécessaire. Ce modèle affirme toutefois que les individus ont une préférence pour les mécanismes automatiques, puisque ces derniers sont d'une part, moins exigeants sur le plan des ressources attentionnelles et exécutives requises, et d'autre part, l'interférence avec l'activité concurrente est grandement réduite. En effet, comme aucun contrôle

stratégique de l'environnement n'est nécessaire, l'individu peut effectuer sa tâche concurrente sans devoir continuellement l'interrompre afin de vérifier si le contexte approprié pour réaliser l'activité prospective est rencontré (McDaniel & Einstein, 2000, 2007).

De plus, dans une adaptation récente de leur modèle (processus multiples dynamiques; Scullin, McDaniel, & Shelton, 2013), ils précisent que les processus contrôlés et automatiques coexistent probablement lors d'une même tâche prospective. Plus spécifiquement, la surveillance de l'environnement est principalement mise en jeu lorsque l'apparition de l'indice est anticipée (p.ex. reconnaissance du contexte d'apparition précédent) pour ensuite être désengagée. Pendant ces moments de désengagement des processus contrôlés, il se peut que des processus automatiques interviennent et supportent la réalisation prospective en identifiant le contexte approprié par exemple, ce qui induira par la suite une surveillance contrôlée de l'environnement lorsqu'un même contexte survient.

1.1.3. Caractéristiques de l'indice prospectif

Certaines caractéristiques de l'indice dans les tâches *event-based* influencent le type de processus de récupération qui sera employé ainsi que le degré d'implication des mécanismes exécutifs et mnésiques (McDaniel & Einstein, 2000). L'une d'elles est le caractère focal de l'indice. Ainsi, plusieurs auteurs soutiennent que lorsque le traitement de l'indice est focal, c'est-à-dire qu'il fait partie intégrante des stimuli traités lors de l'activité concurrente (p.ex. l'indice est un mot particulier lors d'une tâche de décision lexicale), celui-ci est suffisamment analysé pendant la tâche en cours pour permettre une détection spontanée et une récupération automatique de l'action en mémoire. À l'inverse, un indice non focal, soit qui ne fait pas partie des

informations traitées lors de la tâche concurrente (p.ex. l'indice est l'arrière-plan sur lequel les stimulus sont présentés), nécessite une surveillance soutenue par des processus stratégiques pour en permettre la détection et l'identification du moment opportun (Einstein et al., 2005; McDaniel & Einstein, 2011).

La saillance est une autre caractéristique de l'indice qui module les processus impliqués dans la tâche prospective, toujours selon le modèle des processus multiples (McDaniel & Einstein, 2000). Ainsi, lorsqu'un indice est saillant sur le plan perceptif lors de la tâche concurrente (p.ex. mot cible est en majuscules alors que les autres mots sont en minuscules), il se distingue clairement des autres items. Cette distinctivité de la cible attire l'attention (déplacement de l'attention vers la cible) et elle permet une identification beaucoup plus rapide et quasi automatique de l'indice, sans une surveillance spécifique de l'environnement. Une fois l'indice détecté, très peu de processus contrôlés sont nécessaires pour récupérer l'action en mémoire, à condition que le lien entre l'indice et l'action établi au sein du système mnésique associatif soit suffisant pour permettre une récupération spontanée (Einstein et al., 2005; McDaniel & Einstein, 2000). Cette automatisation de la détection de l'indice améliore les performances en MP et ce, au sein de diverses populations (enfants, adultes, personnes âgées, trouble cognitif léger, etc.; Brandimonte & Passolunghi, 1994; Cherry et al., 2001; Einstein & McDaniel, 1990; Eusop-Roussel & Ergis, 2008; McDaniel, Glisky, Rubin, Guynn, & Routhieaux, 1999). Plusieurs auteurs suggèrent en fait que cette amélioration de la performance est due au fait que la saillance de l'indice permet une détection spontanée de l'indice, et conséquemment, une récupération automatique de l'action, diminuant ainsi l'implication des mécanismes attentionnels et exécutifs (Mahy, Moses, & Kliegel, 2014; McDaniel & Einstein, 1993, 2007; McDaniel et al., 1999).

Une autre caractéristique de la MP est le lien entre l'indice et l'action, qui permet d'automatiser la récupération de l'action en mémoire lorsque ce lien est fort (p.ex. une pharmacie (indice) est davantage liée à l'action d'acheter des médicaments comparativement à celle d'acheter un produit ménager), contrairement à la saillance qui améliore plutôt la détection de l'indice. Plus précisément, la récupération en mémoire est grandement facilitée lorsque l'indice est fortement lié à l'action, puisque la reconnaissance de l'indice permet l'association automatique de l'action en mémoire à long terme, par le biais du système mnésique associatif mentionné précédemment (McDaniel & Einstein, 1993, 2000, 2007). Ce système fonctionnerait selon un principe similaire à celui proposé en mémoire sémantique, c'est-à-dire que l'activation d'une information dans le réseau sémantique active à son tour les autres éléments du réseau (noeuds de connexion; Moscovitch, 1994; Tulving, 2002). De la même manière, l'activation de l'indice suite à sa détection active automatiquement et sans effort supplémentaire l'action qui lui est fortement associée (McDaniel et al., 2000). Ainsi, aucune stratégie auto-initiée n'est nécessaire pour récupérer l'action, la récupération se faisant de manière spontanée. Les performances en MP sont donc plus rapides et meilleures quand l'indice et l'action sont fortement associés, comparativement à quand ils ne le sont pas (Kardasmenos, Clawson, Wilken, & Wallin, 2008; Maylor, Smith, Della Sala, & Logie, 2002; McDaniel & Einstein, 2007; McDaniel, Guynn, Einstein, & Breneiser, 2004).

1.1.4. La neuropsychologie de la MP

Parallèlement, plusieurs auteurs se sont intéressés aux diverses fonctions cognitives impliquées dans la MP. Sur la base des travaux portant sur les processus cognitifs contrôlés et automatiques, il semble que la MP sollicite d'une part des mécanismes mnésiques nécessaires à la récupération de l'intention à accomplir et de son contexte

en mémoire. Plus précisément, certains auteurs proposent que l'indice ou le contexte de réalisation est intimement encodé avec l'action prospective dans un système mnésique associatif (association entre l'indice et l'action) lié aux structures cérébrales temporales médianes, telles que les hippocampes (McDaniel & Einstein, 2011; Moscovitch, 1994). Un lien fort entre l'indice et l'action lors de l'encodage assure donc l'implication de ce système mnésique associatif qui permet la récupération spontanée de l'action, une fois que l'indice est détecté (McDaniel et al., 2000).

D'autre part, la MP nécessite également des mécanismes attentionnels et exécutifs permettant entre autres la surveillance stratégique de l'environnement (McDaniel & Einstein, 2011). Ces fonctions seraient également impliquées dans la mise en place de stratégies permettant la détection de l'indice prospectif et la récupération de l'intention en mémoire, selon le type de MP impliquée (time- vs event-based; Einstein & McDaniel, 1990; Einstein, McDaniel, Richardson, Guynn, & Cunfer, 1995). Certaines fonctions exécutives semblent plus particulièrement impliquées dans la MP, notamment l'inhibition, la flexibilité et la mémoire de travail. En effet, certains travaux ont démontré que les mécanismes d'inhibition permettent d'inhiber les stimuli non pertinents à l'activité prospective alors que la flexibilité est sollicitée afin d'alterner aisément entre la tâche concurrente et celle prospective, ce qui permet une surveillance efficace de l'environnement (Kliegel, Ramuschkat, & Martin, 2003; Schnitzspahn, Stahl, Zeintl, Kaller, & Kliegel, 2013). Quant à la mémoire de travail, elle serait impliquée lors de la réactivation récurrente de l'intention prospective à la conscience lorsque les processus de surveillance sont activés pour détecter l'indice prospectif (McDaniel & Einstein, 2011). En fait, quelques études démontrent que plus la tâche prospective est complexe, plus les fonctions exécutives sont impliquées. De cette manière, une activité prospective non focale ou un indice non saillant nécessite une surveillance stratégique plus importante et l'intention doit être constamment réactivée en mémoire de travail pour permettre la détection de l'indice. En

contrepartie, la détection de l'indice peut se faire de manière plus spontanée lors d'une tâche focale, l'indice étant directement traité lors de l'activité concurrente, ou avec un indice saillant (McDaniel & Einstein, 2011). Ces mécanismes attentionnels et exécutifs sont donc plutôt liés aux régions frontales du cerveau (Burgess et al., 2003; McDaniel & Einstein, 2011; Simons et al., 2006).

1.1.5. Corrélats neuroanatomiques de la MP

Peu d'études se sont intéressées aux mécanismes cérébraux sous-jacents à la MP. Il y a principalement deux sources d'informations quant aux substrats neuroanatomiques, soit les études cliniques effectuées auprès de patients cérébro-lésés et celles expérimentales en neuroimagerie. Chacune comporte toutefois leurs limites. Notamment, les études cliniques obtiennent des résultats qui sont souvent peu éloquents étant donné la diversité des lésions cérébrales ainsi que les petites tailles d'échantillon (Neulinger, Oram, Tinson, O'Gorman, & Shum, 2016; Shallice & Burgess, 1991), alors que celles expérimentales sont fréquemment limitées au plan méthodologique en raison des délais souvent trop courts entre les items. Il peut alors s'agir davantage d'une tâche de détection de signal que d'une tâche proprement prospective. Ainsi, il est possible que l'implication démontrée par ces études de l'aire de Brodmann 10 (BA10) soit le résultat de la méthodologie employée plutôt que d'un réel substrat neuroanatomique de la MP (Burgess, Gonen-Yaacovi, & Volle, 2011; Burgess et al., 2003; Okuda et al., 2007). L'investigation du fonctionnement cognitif demeure donc un outil important dans la compréhension anatomo-fonctionnelle de la MP.

Néanmoins, une méta-analyse récente (Cona, Scarpazza, Sartori, Moscovitch, & Bisiacchi, 2015) incluant 24 études expérimentales appuie l'implication de la région

BA10 dans la MP. Plus précisément, il semble que l'aire BA10, par le biais de ses régions latérales et médianes, joue un rôle dans la modulation du focus attentionnel (Gateway Hypothesis; Burgess et al., 2011) lors d'une tâche prospective, c'est-à-dire qu'elle permet de déplacer l'attention entre les stimuli externes nécessaires à la détection des indices (CPA médian) et les cognitions internes permettant le maintien des intentions formulées (CPA latéral). Il semblerait également que le circuit frontopariétal (dorsal et ventral), impliqué dans les processus top-down et bottom-up de l'attention, soit recruté dans la MP. Spécifiquement, le circuit frontopariétal dorsal (incluant le précunéus et le cortex préfrontal dorsolatéral) semble intervenir lors de la surveillance stratégique de l'environnement (processus top-down) alors que les circuits frontopariétal et temporopariétal ventraux (incluant le lobule pariétal inférieur et le gyrus supramarginal) seraient associés à la capture de l'attention par l'indice prospectif (processus bottom-up) et à la récupération de la nature de l'intention en mémoire (Beck, Ruge, Walser, & Goschke, 2014; Scullin et al., 2013).

Les auteurs de cette méta-analyse proposent alors un modèle intégratif de ces données scientifiques (*Attention to Delayed Intention Model*), en tenant compte des diverses phases propres à la MP. Ainsi, ils suggèrent que lors de la phase d'encodage, le cortex préfrontal antérieur gauche permettrait l'encodage du contenu de l'intention, alors que les aires somatosensorielles (gyrus postcentral) permettraient l'encodage des actions nécessaires pour une exécution future. Lors de la phase de maintien, une alternance constante entre les processus d'analyse de l'information liée à l'activité concurrente (détection de l'indice) et celle liée à la tâche prospective (maintien de l'intention) serait nécessaire et prise en charge par la région BA10 du cortex préfrontal antérieur, soit par le biais d'une désactivation de sa portion médiane et d'une activation sa portion latérale. Un contrôle attentionnel « *top-down* », à la fois interne, permettant un maintien actif de l'intention, et externe, permettant une surveillance stratégique de l'environnement, serait effectué par le circuit

frontopariétal dorsal, qui est connecté au cortex préfrontal antérieur. Enfin, la phase de récupération serait déclenchée par la détection de l'indice par l'insula (détecte des stimuli saillants dans l'environnement) qui enverrait l'information au cortex cingulaire antérieur (responsable de la détection d'une situation de conflit : stimuli propre à l'activité concurrente ou à la tâche prospective), pour ensuite la relayer à la région latérale du cortex préfrontal antérieur pour confirmer que le stimuli représente bel et bien l'indice prospectif. L'insula communiquerait également avec le cortex cingulaire postérieur qui, avec le circuit frontopariétal ventral, soutiendraient les processus attentionnels de type « *bottom-up* » (attention captée par l'indice) permettant l'identification de l'indice (représentation interne) et la récupération spontanée de l'intention associée en mémoire. Enfin, les régions motrices et somatosensorielles permettraient l'exécution de l'intention.

1.2 La sclérose en plaques

1.2.1. Définition et caractéristiques

La sclérose en plaques (SP) est une maladie chronique inflammatoire et démyélinisante qui est caractérisée par la formation de lésions (plaques) dans le système nerveux central (SNC), c'est-à-dire au cerveau et à la moelle épinière (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez, & Weinshenker, 2000). Cette maladie est également caractérisée, dans la majorité des cas, par une alternance entre des périodes de poussée et de rémission ainsi qu'une accumulation progressive de divers symptômes cognitifs et physiologiques (Noseworthy et al., 2000). Quatre formes de SP sont définies selon l'évolution clinique de la maladie. Ainsi, la forme rémittente-récessive (ou cyclique) est caractérisée par la présence de poussées, qui se manifestent souvent par l'apparition

de symptômes, suivies de périodes de rémission durant lesquelles ces symptômes tendent à diminuer (en quantité et en intensité). La forme rémittente-récessive de la SP tend à évoluer chez environ 80% des patients en une forme progressive secondaire où les épisodes de poussée et de rémission sont de moins en moins distincts. Une accumulation progressive des symptômes ainsi qu'une aggravation de la condition du patient sont donc observées. La troisième forme est très rare (5% des cas). Il s'agit de la forme progressive récurrente dans laquelle une détérioration de la condition est notée dès le début de la maladie. Il y a des périodes bien définies de poussées qui sont suivies ou non de périodes de rémission durant lesquelles les symptômes ne sont pas nécessairement atténués. Enfin, la dernière forme est la forme primaire progressive qui est également peu fréquente (10% des cas). Elle se définit par une lente accumulation des symptômes, sans période de rémission. Une stabilisation de l'évolution ainsi que de légères améliorations passagères peuvent tout de même être observées (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Lezak et al., 2012; Noseworthy et al., 2000 SCP, <https://beta.scleroseenplaques.ca/a-propos-de-la-sp>).

1.2.2. Mécanismes physiopathologiques

L'un des principaux marqueurs pathologiques de la SP est la présence de plaques de démyélinisation dans le SNC. Ces plaques ou lésions sont des aires bien délimitées caractérisées par une perte de la gaine de myéline (démyélinisation), une préservation relative des axones en début de maladie ainsi qu'une prolifération des cellules gliales du SNC (astrocytes et oligodendrocytes; Lezak et al., 2012; Noseworthy et al., 2000). L'origine de ces plaques réside dans l'attaque de la gaine de myéline des axones par le système immunitaire, plus particulièrement les cellules lymphocytes T, car il la considère comme un corps étranger (Noseworthy et al., 2000). Cette activité immunitaire engendre une réaction inflammatoire (lésion active) et éventuellement

une démyélinisation d'une portion des axones attaqués, ce qui a pour effet de ralentir ou même de bloquer la transmission nerveuse, résultant en l'apparition de symptômes divers lors des poussées. La formation de telles lésions s'accompagne de la présence de cellules inflammatoires (lymphocytes et macrophages) dans les régions périvasculaires à la lésion ainsi que dans le parenchyme cérébral. D'ailleurs, sur le plan clinique, la présence des cellules inflammatoires, particulièrement des macrophages, permet de localiser les lésions actives dans le SNC (Noseworthy et al., 2000). En raison de ces processus inflammatoires et de la démyélinisation, la SP est souvent décrite comme étant une maladie inflammatoire démyélinisante chronique du SNC.

Divers mécanismes compensatoires sont mis en œuvre afin de rétablir le fonctionnement des neurones attaqués. Ils pourraient d'ailleurs expliquer l'atténuation des symptômes apparus lors d'une poussée au cours des périodes de rémission. L'un d'eux consiste en une remyélinisation (reconstruction de la gaine de myéline sur une portion ou sur la totalité de l'axone) de certains axones qui est rendue possible grâce à la prolifération de cellules gliales, plus précisément des oligodendrocytes, dans les régions lésées. La redistribution des canaux sodiques sur les segments d'axones démyélinisés ainsi que la résorption de l'œdème inflammatoire sont d'autres facteurs pouvant expliquer la récupération des incapacités apparues lors d'une poussée. Par ailleurs, ces mécanismes compensatoires sont davantage observés en début de maladie ou dans les cas de SP bénigne. En effet, ils sont de moins en moins fréquents lorsque la maladie se chronicise, ce qui engendre au fil du temps une dégénérescence des axones et donc l'apparition de lésions permanentes. C'est probablement à ce moment qu'une diminution de la récupération des incapacités a lieu et donc, qu'une accumulation des symptômes (symptômes résiduels) est observée (Lezak et al., 2012; Noseworthy et al., 2000).

Bien que la localisation des plaques dans le SNC soit variable d'un patient à l'autre, certaines régions semblent plus susceptibles à la formation de plaques. En effet, des lésions sont souvent observées dans la matière blanche du nerf optique, du corps calleux, du cervelet, de la région périventriculaire (matière blanche entourant les ventricules), du tronc cérébral et de la moelle épinière (Lezak et al., 2012; Noseworthy et al., 2000). Toutefois, il est maintenant reconnu que la SP n'affecte pas seulement la matière blanche du SNC (constituée des axones des neurones) mais également la matière grise (constituée des corps cellulaires des neurones), bien que les mécanismes responsables de cette atteinte demeurent incertains (Grassiot, Desgranges, Eustache, & Defer, 2009; Noseworthy et al., 2000; Sanfilipo, Benedict, Sharma, Weinstock-Guttman, & Bakshi, 2005; Vercellino et al., 2005). L'étendue de l'atteinte de la matière grise est elle aussi très variable, certains facteurs comme le type de SP et la durée de la maladie modulent le degré de démyélinisation. En effet, il semble que la forme progressive secondaire soit associée à une atteinte plus répandue de la matière grise, tout comme le fait d'avoir la maladie depuis plusieurs années (Grassiot et al., 2009; Vercellino et al., 2005).

Cette détérioration de la matière grise est notée par des lésions sous-corticales ainsi que des lésions corticales, qui sont beaucoup plus nombreuses dans les couches superficielles du cortex (I à III, parfois IV) et qui peuvent s'étendre sur plusieurs gyri. Ainsi, le lobe temporal et frontal, l'insula ainsi que le cortex cingulaire sont les régions corticales dont la matière grise est le plus fréquemment atteinte par la SP. Au niveau des régions profondes, il s'agit du thalamus, de l'hippocampe et des noyaux gris centraux (Grassiot et al., 2009; Houtchens et al., 2007; Vercellino et al., 2005). De même, il semble que l'atrophie de la matière grise soit davantage associée aux incapacités physiques observées en SP, telles que mesurées par l'EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) et le test de marche (temps pour parcourir 25 pieds), comparativement à l'atrophie de la matière blanche (Grassiot et al., 2009; Sanfilipo et

al., 2005). En somme, les patients atteints de la SP présentent une atteinte à la fois de la matière blanche et de la matière grise, bien que cette dernière soit cliniquement plus informative sur le statut clinique du patient (EDSS, test de la marche, durée de la maladie) et sur le degré de l'atteinte du SNC (étendue des lésions et de l'atrophie).

1.2.3. Prévalence

Au Canada, le taux de prévalence pour la SP varie entre 1 cas pour 500 personnes et 1 pour 1 000 personnes (SCP). Selon la Société Canadienne de la SP (SCP), le taux d'incidence actuel est d'environ 1 000 nouveaux cas par année. Ces statistiques placent le Canada au premier rang parmi les pays présentant une proportion élevée de citoyens atteints de la maladie (SCP). Il semble en fait que le taux de prévalence de la SP soit beaucoup plus élevé dans les pays situés loin de l'équateur, tels que le nord de l'Europe, le sud-est de l'Australie, l'est de la Russie ainsi que le nord des États-Unis et le Canada (Lezak et al., 2012; Noseworthy et al., 2000). Ces différences selon l'emplacement géographique demeurent encore inexplicables, bien que quelques hypothèses génétiques et environnementales aient été formulées (Noseworthy et al., 2000). Également, la maladie survient en général entre les âges de 15 et 40 ans, bien que des enfants et des aînés puissent en être atteints. Enfin, les femmes sont trois fois plus susceptibles de développer la SP que les hommes (SCP). Les raisons de cette disproportion entre les sexes sont mal définies.

1.2.4. Étiologie

Bien que les causes de la SP demeurent incertaines, il semble que des facteurs génétiques (i.e. présence d'antigènes des leucocytes humains) et environnementaux

(i.e. pays d'origine, agents infectieux) jouent un rôle dans le déclenchement de la maladie. Ainsi, les individus présentant l'un de ces facteurs seraient plus à risque de développer la SP. Par ailleurs, il semble que la cause soit plutôt plurifactorielle, c'est-à-dire que plus d'un facteur est nécessaire pour déclencher la maladie (Lezak et al., 2012; Noseworthy et al., 2000).

1.2.5. Symptomatologie

La symptomatologie en SP diffère grandement d'un patient à l'autre. Tout de même, les symptômes peuvent être regroupés en deux catégories, soit physiologiques et cognitifs.

1.2.5.1 Physiologique et psychoaffective

En général, les patients peuvent présenter certaines des atteintes physiologiques suivantes : fatigue, faiblesse, rigidité des bras et/ou des jambes, dysfonctions sexuelles, sensibilité à la chaleur, trouble de la marche, de la coordination, de la vision, de l'équilibre et/ou du contrôle de la vessie et des intestins (Johnson, 2007). Certains patients peuvent également présenter un syndrome cérébelleux dont les symptômes habituels incluent une dysphagie, une dysarthrie et des tremblements (Johnson, 2007; Lezak et al., 2012). Les formes progressives de la SP (secondaire ou primaire) s'accompagnent généralement d'une atteinte plus marquée sur le plan physiologique. Enfin, la dépression ainsi que l'anxiété sont des troubles associés fréquents en SP (Brown et al., 2009; Huijbregts, Kalkers, de Sonnevile, de Groot, & Polman, 2006; Johnson, 2007; Julian & Arnett, 2009).

1.2.5.2 Cognitive

Les troubles cognitifs sont fréquemment observés dans la SP, les taux de prévalence variant entre 43 et 70% selon l'étude. L'atteinte cognitive peut être présente dès les stades précoces de la maladie et elle est souvent associée au niveau de sévérité de la maladie et à son évolution. Ainsi, davantage de déficits cognitifs sont notés dans la forme progressive secondaire, comparativement à la forme rémittente-récessive (Brochet, Bonnet, Deloire, Hamel, & Salort-Campana, 2007; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Ferreira, 2010; Huijbregts et al., 2006).

Le profil d'atteintes cognitives est en général variable d'un patient à l'autre compte tenu de l'hétérogénéité observée dans l'emplacement et la quantité de lésions dans le SNC. Malgré cette hétérogénéité du fonctionnement cognitif des patients, certaines fonctions semblent plus touchées par la SP, comparativement à d'autres. Parmi celles-ci, on retrouve la mémoire rétrospective à long terme, la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information, l'attention (surtout soutenue et divisée), les fonctions exécutives (i.e. : résolutions de problèmes, planification, mise en place de stratégies, etc.) et les habiletés visuospatiales (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Edgar et al., 2011; Foong et al., 1997; Thornton & Raz, 1997; Winkelmann, Engel, Apel, & Zettl, 2007). La mémoire est la fonction la plus touchée en SP, comme elle est atteinte chez environ 40 à 65% des patients (Chiaravalloti & DeLuca, 2008). Les déficits mnésiques touchent surtout la mémoire épisodique et ils s'expliquent principalement par une perte d'efficacité des mécanismes d'encodage et de récupération de l'information (Brochet et al., 2007; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Ferreira, 2010). De plus, les patients atteints de la SP rapportent fréquemment des oublis, tels que prendre un médicament ou se présenter à un rendez-vous. En fait, ces oublis concernent davantage la MP que la MR et ils ont un impact important sur leur fonctionnement quotidien (Demers et al., 2011).

1.3 Mémoire prospective et sclérose en plaques

Quelques auteurs se sont intéressés au fonctionnement de la MP dans la SP. La MP a d'abord été évaluée de manière subjective en SP par le biais de questionnaires, entre autre par Sullivan, Edgley, and Dehoux (1990), qui ont démontré que près de 20% des adultes avec SP rapportaient des difficultés propres à la MP dans leur vie quotidienne à un questionnaire auto-rapporté sur les troubles cognitifs perçus.

En fait, ce n'est que récemment que des études employant des mesures objectives de MP ont vu le jour en SP et il est intéressant de noter qu'elles mettent toutes en évidence des troubles de MP chez cette population (Bravin, Kinsella, Ong, & Vowels, 2000; Kardiasmenos et al., 2008; Miller, Basso, Candilis, Combs, & Woods, 2014; Rendell et al., 2012; Rendell et al., 2007; West, McNerney, & Krauss, 2007). Plus précisément, une première étude effectuée par McIntosh-Michaelis et al. (1991) a comparé des patients avec SP avec des contrôles atteints d'arthrite rhumatoïde au *Rivermead Behavioural Memory Test* (RBMT), qui inclut une tâche prospective. Cette dernière consiste à ce que le participant réclame à la fin de la séance qu'on lui rende l'objet personnel qui lui a été pris en début de séance. Alors que 53% des contrôles se sont correctement rappelés de récupérer leur objet personnel, 58% des patients avec SP ont échoué la tâche.

Les résultats de cette étude mettant en doute la validité du test de l'objet pour évaluer la MP (échec presque aussi fréquent chez les témoins que chez les SP, soit 47% et 58% respectivement), quelques années plus tard, une autre équipe de chercheurs s'est penchée sur la question et a évalué la MP des individus avec SP ($n = 40$) en comparaison avec 36 témoins (Bravin et al., 2000). Pour se faire, ils ont utilisé deux tâches prospectives expérimentales de type *time-based*, qui consistait à se rappeler pour l'une, de prendre leur pouls dans une heure ($\pm$ cinq minutes) et pour l'autre,

d'écrire leur nom au bas de la page dans cinq minutes ($\pm$ dix secondes). Dans l'ensemble, les patients avec SP ont eu plus de difficultés que les témoins à compléter adéquatement les deux tâches, surtout pour ce qui est de la CR (i.e. se rappeler la nature de l'action à effectuer), même si une différence statistique significative n'est obtenue que pour la CR de la tâche impliquant la prise du pouls, ce qui reflète probablement l'effet délétère du passage du temps sur la rétention de l'action à effectuer.

Peu après, deux études (Kardiasmenos et al., 2008; Rendell et al., 2007) employant *Virtual Week*, une tâche expérimentale de MP développée par Rendell and Craik (2000), qui consiste en une planche de jeu dans laquelle diverses activités prospectives, similaires à celles de la vie quotidienne, doivent être effectuées. Toutes deux ont démontré de manière plus convaincante des déficits en MP dans la SP en utilisant cette tâche. Plus précisément, Rendell et al. (2007) ont comparé les performances de 20 patients avec la SP (rémittente-récessive ou secondaire progressive) à celles de 20 participants témoins. Ils ont obtenu un déficit global de la MP dans la SP, et ce, peu importe le type de tâche prospective (*time-* ou *event-based*), mais qui touche principalement la CP (se rappeler qu'une intention doit être réalisée), contrairement à ce que Bravin et al. (2000) avait obtenu. Par conséquent, ils ont conclu que les troubles de mémoire rétrospective ne semblent pas être la cause principale d'un tel déficit. D'ailleurs, au cours de la même année, une étude de cas d'un patient avec la SP a été publiée, puisqu'il présentait une atteinte isolée de la MP, sans autre déficit cognitif mnésique, attentionnel ou exécutif, par ailleurs (West et al., 2007).

L'équipe de Kardiasmenos et al. (2008) ont obtenu des résultats similaires à ceux de Rendell, en utilisant la même tâche (*Virtual Week*) chez 24 patients (rémittent-récessif et secondaire progressif) et 24 témoins. En fait, ils ont été les premiers à

démontrer une atteinte des deux composantes de la MP, soit la CR et CP, dans la SP. De plus, ils ont montré que l'atteinte de ces deux composantes était plus prononcée lorsque la tâche impliquait des processus cognitifs contrôlés de récupération de l'intention (soit lorsque l'indice n'était pas lié à l'action), comparativement aux moments où des processus de récupération automatiques étaient employés grâce au lien fort entre l'indice et l'action. Ils ont également démontré que les déficits de la CP pouvaient être réduits par l'utilisation d'une technique « d'implantation d'intentions » (i.e. planifier à l'avance quand, où et comment l'action sera effectuée), en suggérant qu'une telle méthode compensatoire permet d'automatiser les processus en MP lorsque l'indice n'est pas lié à l'action. L'implantation d'intentions n'avait toutefois pas d'effet significatif sur la CR, ce qui suggère que cette technique améliore davantage la détection de l'indice plutôt que la récupération de l'action.

Enfin, plus récemment, l'équipe de Miller et al. (2014) ont comparé 96 patients avec SP et 29 témoins à une tâche standardisée de MP, le *Memory for Intentions Screening Test* (MIST), développé par Raskin (2004). Cette mesure renferme huit tâches prospectives, variant l'intervalle de temps (2 ou 15 minutes), le type de tâche (*time-ou event-based*) et d'action requise (verbale ou physique). À leur tour, ils objectivent une performance plus faible des patients comparativement aux contrôles en MP. Ils démontrent toutefois que la performance des patients est grandement liée à la sévérité de la douleur physique rapportée au questionnaire (*Medical Outcomes Study Pain Effects Scale*), c'est-à-dire que plus la douleur rapportée est grande, plus leur performance au test de MP diminue.

Ainsi, une atteinte de la MP dans la SP semble plausible considérant la nature des plaintes des patients ainsi que les résultats de ces études. Par ailleurs, un manque évident de recherche sur le sujet est noté et les mécanismes sous-jacents à de tels déficits sont encore mal définis au sein de cette population. Notamment, il n'est

toujours pas clair si les deux composantes, prospective et rétrospective, de la MP sont touchées dans la SP et quels sont les facteurs qui influencent une telle atteinte. D'ailleurs, aucune des études précédentes ne tient directement compte des déficits cognitifs des patients, qui sont pourtant fréquemment observés dans la SP (particulièrement concernant la MR et les fonctions exécutives), dans l'interprétation du fonctionnement de leur MP. Pourtant, la MR et les fonctions exécutives sont reconnues pour jouer un rôle majeur sur l'efficacité de la MP et il serait intéressant de mettre en relation ces fonctions cognitives avec la nature de la tâche prospective à effectuer (stratégique vs automatique).

1.4 Objectifs et hypothèses de recherche

Le présent projet a donc pour objectif de mieux documenter et de préciser le fonctionnement de la MP chez les patients avec SP en tenant compte de leur profil cognitif et en manipulant des caractéristiques de l'indice prospectif. Ainsi, l'objectif est de déterminer si certaines composantes de la MP sont plus touchées par la SP (prospective vs rétrospective) et si l'atteinte varie en fonction des particularités de l'indice. De plus, il est particulièrement intéressant de définir si l'impact bénéfique attendu de certaines caractéristiques de l'indice sur la MP est influencé par le fonctionnement mnésique et exécutif des patients (atteints vs sains). Pour se faire, dans chaque étude, une caractéristique spécifique de l'indice (lien indice-action puis saillance) est manipulée par l'entremise de deux tâches expérimentales distinctes au sein de la même population de patients SP et de contrôles.

Plus précisément, dans la première étude, l'objectif est de déterminer l'impact du lien entre l'indice et l'action (fort ou faible) sur chaque composante de la MP (CP et CR), en utilisant une tâche expérimentale qui varie la force de ce lien indice-action. Un

second objectif est d'évaluer si un tel impact de l'association entre l'indice et l'action est lié au fonctionnement exécutif et mnésique des patients SP (atteints vs sains pour chaque fonction). Ainsi, nous cherchons d'abord à reproduire les résultats de Kardiasmenos et al. (2008) avec une tâche différente, et à explorer si ces résultats peuvent être expliqués, du moins en partie, par le niveau de fonctionnement exécutif et/ou mnésique des patients. Il est donc attendu que les patients avec SP présenteront une atteinte de la MP, affectant les deux composantes, comparativement aux contrôles. De plus, nous émettons l'hypothèse qu'un lien fort entre l'indice et l'action améliorera la performance en MP, puisqu'elle permet une récupération plus automatique de l'action (CR). Les patients avec déficits exécutifs ou mnésiques bénéficieront particulièrement de ce lien fort, contrairement aux contrôles ou aux patients sans atteinte cognitive. Plus précisément, nous prédisons qu'un lien fort entre l'indice et l'action permettra un apprentissage plus aisé des intentions prospectives pour les patients avec atteinte mnésique, alors que cette association permettra une récupération automatique de l'action en mémoire, compensant par le fait même pour des déficits exécutifs.

Quant à la seconde étude, l'objectif est plutôt d'investiguer si la saillance de l'indice permet d'améliorer la performance en MP des patients avec SP, grâce aux principes de détection spontanée décrits précédemment. Un second objectif consiste également à approfondir l'étude de l'impact de la saillance sur la MP en le mettant en relation avec le fonctionnement exécutif et mnésique des patients, c'est-à-dire en regardant si la saillance de l'indice est bénéfique de manière équivalente pour tous les patients. Il est donc attendu que les patients avec SP performent moins bien que les contrôles, peu importe la saillance de l'indice. De plus, nous prédisons que la performance de tous les patients sera améliorée avec un indice saillant, comparativement à un indice non saillant, en raison des processus automatiques de détection de l'indice (CP). Toutefois, nous nous attendons à ce que cet effet bénéfique ne soit pas équivalent

pour tous les patients. Plus précisément, étant donné que la saillance de l'indice semble réduire l'implication des fonctions exécutives en permettant une détection automatique de l'indice, nous nous attendons à ce que les patients présentant un déficit exécutif obtiennent une meilleure performance lorsque l'indice est saillant, ce dernier offrant une compensation pour leurs déficits. En contrepartie, les patients avec une atteinte mnésique bénéficieront moins de la saillance, l'impact favorable de cette caractéristique étant minimale sur la récupération de l'action (CR).

CHAPITRE II

ARTICLE 1 — ROLE OF EXECUTIVE FUNCTIONS IN PROSPECTIVE MEMORY IN MULTIPLE SCLEROSIS: IMPACT OF THE STRENGTH OF CUE- ACTION ASSOCIATION

**Role of Executive Functions in Prospective Memory in Multiple Sclerosis:
Impact of the Strength of Cue-Action Association**

Emmanuelle Dagenais, B.Sc.^{1,2}, Isabelle Rouleau, Ph.D.^{1,2}, Alexandra Tremblay, B.Sc.¹, Mélanie Demers, M.Ps.^{1,2}, Éline Roger³, Céline Jobin, M.D.^{3,4}, Pierre Duquette, M.D.³

¹ Department of Psychology, Université du Québec à Montréal; ² Psychology Service, Hôpital Notre-Dame du CHUM; ³ Neurology Service, Hôpital Notre-Dame du CHUM; ⁴ Neurology Service, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Corresponding Author: Isabelle Rouleau, Ph.D., Université du Québec à Montréal, Department of Psychology, 100 rue Sherbrooke Ouest, Montréal, QC, Canada, H2X 3P2, Tel.: 514-987-3000, ext. 8915, Fax: 514-987-7953, email: rouleau.isabelle@uqam.ca

This work was supported by a scholarship from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) to E. Dagenais.

Running title: Dagenais – Prospective Memory in Multiple Sclerosis

Référence: Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Roger, E., Jobin, C., Duquette, P. (2016). Role of Executive Functions in Prospective Memory in Multiple Sclerosis: Impact of the Strength of Cue-Action Association. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, doi: 10.1080/13803395.2015.1091063.

2.1 ABSTRACT

Objectives: Patients diagnosed with multiple sclerosis (MS) often report prospective memory (PM) deficits. Although PM is important for daily functioning, it is not formally assessed in clinical practice. The aim of this study was to examine the role of executive functions in MS patients' PM revealed by the effect of strength of cue-action association on PM performance. **Method:** Thirty-nine MS patients were compared to 18 healthy controls matched for age, gender and education on a PM task modulating the strength of association between the cue and the intended action.

Results: Deficits in MS patients affecting both prospective and retrospective components of PM were confirmed using 2 x 2 x 2 mixed ANOVAs. Among patients, multiple regression analyses revealed that the impairment was modulated by the efficiency of executive functions, whereas retrospective memory seemed to have little impact on PM performance, contrary to expectation. More specifically, results of 2 x 2 x 2 mixed-model ANCOVAs showed that low-executive patients had more difficulty detecting and, especially, retrieving the appropriate action when the cue and the action were unrelated, whereas high-executive patients' performance seemed to be virtually unaffected by the cue-action association. **Conclusions:** Using an objective measure, these findings confirm the presence of PM deficits in MS. They also suggest that such deficits depend on executive functioning and can be reduced when automatic PM processes are engaged through semantic cue-action association. They underscore the importance of assessing PM in clinical settings through a cognitive evaluation and offer an interesting avenue for rehabilitation.

Keywords: multiple sclerosis, prospective memory, cognitive impairment, executive functions, episodic memory.

2.2 INTRODUCTION

Prospective memory (PM) is defined as the ability to remember to carry out an intended action at the appropriate time in the future (Burgess, Quayle, & Frith, 2001; McDaniel & Einstein, 2007). PM comprises two components: (a) the prospective component (PC) consists in remembering that an action needs to be carried out and detecting when the right circumstances are encountered; (b) the retrospective component (RC) corresponds to the retrieval of the appropriate action (Burgess, Scott, & Frith, 2003; McDaniel & Einstein, 2000; Rendell, Jensen, & Henry, 2007; Simons, Scholvinck, Gilbert, Frith, & Burgess, 2006). A number of studies suggest that retrospective memory (RM) is needed to retrieve the appropriate intended action, whereas executive functions allow for the monitoring and implementation of strategies to remember that an intention to act exists and identify the appropriate context (cue) in which this action must be performed (Einstein & McDaniel, 1990; Einstein, McDaniel, Richardson, Guynn, & Cunfer, 1995).

PM is an integral part of everyday life and is essential to independent living (e.g., taking medications, going to appointments and meetings, etc.) (Demers et al., 2011; Twamley et al., 2008; Woods et al., 2008). Since PM deficits have a major impact on daily functioning, many researchers have studied these deficits in different clinical populations to better understand their day-to-day difficulties. PM failures have been reported in many clinical conditions associated with memory and executive dysfunction, such as traumatic brain injury (TBI; Potvin, Rouleau, Audy, Charbonneau, & Giguere, 2011) and mild cognitive impairment (MCI; Costa, Caltagirone, & Carlesimo, 2011; Potvin, Rouleau, Audy, et al., 2011).

Cognitive deficits are commonly observed in multiple sclerosis (MS), a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (Chiaravalloti &

DeLuca, 2008; Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez, & Weinshenker, 2000). Their prevalence ranges from 40% to 70%, and they may occur even at the early stages of the disease (Brochet, Bonnet, Deloire, Hamel, & Salort-Campana, 2007; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Ferreira, 2010; Huijbregts, Kalkers, de Sonnevile, de Groot, & Polman, 2006). Although MS is associated with heterogeneous cognitive profiles, memory deficits are the most frequently reported cognitive problems (40% to 65% of patients), followed by executive dysfunction (Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Edgar et al., 2011; Ouellet et al., 2010; Thornton & Raz, 1997; Winkelmann, Engel, Apel, & Zettl, 2007).

MS patients often complain of forgetfulness related to PM (e.g., forgetting to take their medications or to perform the tasks they intended to do), rather than RM, and these memory failures greatly affect their daily living (Demers et al., 2011). Isolated PM impairment has been reported in a case study of a patient whose other cognitive functions were intact, including RM and executive functions (West, McNerney, & Krauss, 2007). Despite the impact of PM deficits on patients' quality of life, few studies have examined the integrity of PM in MS.

Although early studies found that MS patients tended to perform worse on PM tasks than controls (Bravin, Kinsella, Ong, & Vowels, 2000; McIntosh-Michaelis et al., 1991), it is only recently that PM deficits in MS have been systematically examined (Kardiasmenos, Clawson, Wilken, & Wallin, 2008; Rendell et al., 2007). Most recent studies have used the Virtual Week (VW), a laboratory measure of PM developed by Rendell and Craik (2000), consisting of a board game that includes various PM activities similar to those encountered in daily life. Rendell et al. (2007) found PM deficits in MS, mostly affecting the PC. However, using the same VW task, Kardiasmenos et al. (2008) reported a deficit affecting both components of PM (PC and RC) in MS, particularly when there was a weak association between the cue and

action. Furthermore, under such conditions (weak cue-action association), PC performance was improved with *implementation intentions*, a mnemonic strategy used to enhance the encoding of the intention (i.e. to specify in which circumstances the action will take place, and then, to view oneself executing this action), whereas this strategy had little incremental value under a strong cue-action association condition. The authors therefore suggest that implementation intentions improved performance in MS by allowing more automatic PM processing.

Both Bravin et al. (2000) and Kardiasmenos et al. (2008) discussed the impact of different intention retrieval processes on PM performance in MS; these processes range from strategic environmental monitoring, ensured by an executive attentional system, to more automatic processes, which apply through an automatic associative memory-based system (Einstein et al., 2005; McDaniel & Einstein, 2000). The automatic processes allow for spontaneous retrieval, which requires less cognitive involvement (i.e., executive functions and RM) than a strategy based on more strategic-resource-demanding monitoring of the environment (McDaniel & Einstein, 2000). Furthermore, the effectiveness of such processes depends on multiple factors, such as characteristics of the event-based PM cues. One of these features is the associativity of this cue (prospective cue) with the intended action (e.g., a drugstore [cue] is associated more with the action of buying medication than with buying milk). More specifically, retrieval of the intention is greatly facilitated when the cue is highly associated with the action, since the detection of the cue allows a spontaneous retrieval of the action (requiring few cognitive resources) through the automatic associative memory-based system. Performance on PM tasks is thus faster and better when the cue and the action are associated (McDaniel & Einstein, 1993, 2007). The beneficial impact of cue-action associativity on PM has been demonstrated among young and older adults (McDaniel, Guynn, Einstein, & Breneiser, 2004). Even

patients with Alzheimer's disease tend to perform the intention faster when it is related to the cue (Maylor, Smith, Della Sala, & Logie, 2002).

However, very few studies have looked directly at the impact of those retrieval processes on PM performance in MS. Thus, although the literature suggests that PM deficits are present in MS, to our knowledge, little is known about the influence of such retrieval processes (automatic versus self-initiated) on PM efficacy in a cognitively disabled MS population. More specifically, it is not known how the association between the cue and the action modulates MS patients' ability to remember that something needs to be done (PC) or to remember the content of the intended action (RC). Furthermore, since few neuropsychological measures were used in previous studies, it is difficult to establish the influence of cognitive deficits on the effectiveness of PM, particularly with regard to memory and executive functions, which are known to be involved in PM and are frequently impaired in MS.

The goal of this study was to examine PM deficits in MS and to assess whether prospective and retrospective components (PC and RC) of PM are affected in the same way. In addition, we aimed to investigate the impact of the associativity of the cue with the action on each component of PM, using a PM task that manipulates the strength of association between the prospective cue and the intended action. Finally, a comprehensive neuropsychological assessment was conducted in order to better understand the impact of such associativity on PM functioning, with regard to executive and memory deficits in MS. It was expected that MS patients would show PM deficits on both components (PC and RC), compared to controls. We also predicted that a highly associated cue and action would allow for better PM performance, thanks to more automatic retrieval of the intention (RC). In fact, we expected that the beneficial impact of a highly associated cue and action would be even greater for patients with executive or memory deficits than for controls. More

specifically, patients with memory deficits would benefit from this cue-action association through easier learning of the intentions; such an association would allow for automatic retrieval of the action, thereby compensating for executive dysfunctions.

2.3 METHOD

2.3.1 Participants

Thirty-nine patients with MS and 18 healthy controls (HC) matched for age, education and gender participated in this study. The demographic data on participants are presented in Table 2. MS patients were recruited from the multiple sclerosis clinics at Hôpital Notre-Dame (CHUM) and Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal (HSCM). They were included if they satisfied the 2005 Revision of the McDonald Diagnostic Criteria (Polman et al., 2005). They had been diagnosed with either the relapsing-remitting ($n = 27$, time since first symptoms = 12.33, $SD = 9.97$ years), the secondary progressive ($n = 5$, time since first symptoms = 16.20, $SD = 11.41$ years) or the primary progressive ($n = 5$, time since first symptoms = 10, $SD = 5.48$ years) form of the disease. Two participants had clinically isolated syndrome (time since first symptoms = 3, $SD = 1.41$ years). Among the patients, 69% were taking a disease-modifying medication, for an average of 4.14 years ($SD = 4.54$ years). Medications such as stimulants (Modafinil, methylphenidate, Amantadine), acetylcholinesterase inhibitors, antidepressants with stimulant effects, and benzodiazepines (regular use) were accepted for this group as long as the prescribed dose had been stable for at least one month prior to the study. They were excluded if they (a) had sensory or motor deficits that might interfere with cognitive testing; (b)

had a history of drug abuse or had a nervous system disorder other than MS; (c) had a Beck Depression Inventory – Fast Screen (BDI-FS) score greater than 7, indicating possible depression, also based on a clinical diagnostic assessment;¹ (d) had a score on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) greater than 7; (e) had experienced a MS relapse in the month prior to enrollment, or between screening and neuropsychological testing; or (f) had used corticosteroids during the last 30 days, or used analgesics that could interfere with cognitive performance.

Control participants were recruited from the CHUM's staff using posters and ads on the hospital's intranet. They were excluded from the study if they had a history of drug abuse, neurological or developmental disorders, or psychiatric or other serious medical conditions that could affect their neuropsychological performance (e.g., traumatic brain injury, stroke) or if their score on the Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), a screening test for cognitive impairment, was under 26.

All participants were between 20 and 65 years old, were fluent in French and were able to provide informed consent. They had all completed a high school degree and were recruited on a voluntary basis. The CHUM and HSCM ethics committees approved this study, and all participants signed informed consent forms.

¹ Four out of 39 patients had a BDI-FS score above 7. Following a clinical diagnostic assessment, they were found not to be depressed and were included in the study.

2.3.2 Procedures

The HC were evaluated at the CHUM and the patients' evaluations took place either at one of the hospitals (CHUM or HSCM) or at their home, at their convenience. Patients were recruited from the MS Clinic during follow-up visits with their neurologist. Control subjects interested in the study completed a short medical history questionnaire to ensure that they were eligible. Two evaluation sessions (3 to 3 1/2 hours each) were scheduled in the morning for all participants. Each participant received \$30 compensation.

2.3.3 Measures

Screening tests and questionnaires. All participants were given the MoCA test to screen for cognitive functioning (Dagenais et al., 2013; Nasreddine et al., 2005). MS patients also completed the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (Benedict, Munschauer, et al., 2003), a questionnaire assessing cognitive dysfunction in MS (also given to a close relative), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Snaith, 2003) and the Beck Depression Inventory – Fast Screen (Benedict, Fishman, McClellan, Bakshi, & Weinstock-Guttman, 2003).

Prospective memory evaluation. In order to study the impact of the strength of association between the prospective cue and the intended action, we designed a task (Lecompte, 2010) in which the participants had to detect four cue words presented twice (PC of the task) in a series of words and nonwords (lexical decision task) and immediately perform the associated action (RC of the task). This task is similar to other PM tasks (Kardiasmenos et al., 2008; McDaniel & Einstein, 2007; McDaniel et

al., 2004; Smith, 2003) that also examine the influence of the cue-action association on PM.

The task begins with a learning phase during which participants have to memorize four words (prospective cues), each associated with a specific action. The link between the cue and the action is manipulated as follows: two cue-action pairs are highly semantically related (pills = open the pillbox; clock = tell the examiner what time it is), whereas the other two pairs are unrelated (money = water the plant; apple = give the keys back to the examiner). The cue words have the same frequency of occurrence in French. During this learning phase, participants were asked to memorize each word and to perform the appropriate action, using the actual objects on the table (pill box, clock, watering can and plant, keys). They were also told that, later in the session, they would have to perform these actions each time they saw one of the cue words (prospective task). In order to ensure good memorization of the cue-action pairs during the learning phase, each word and its associated action appeared on screen, one at a time, and was read aloud by the examiner. Then, only the cue word was presented on screen, and participants had to perform the appropriate action, using the objects. Each of the four words appeared randomly eight times on screen.

A 20-minute delay filled with other cognitive tasks, specifically chosen not to interfere with the PM task, was inserted between the formation of the intention and the time it had to be executed, which is a crucial element of PM. Those tasks were counterbalanced among participants according to neuropsychological block (1 = Color-Word Interference Test, Verbal Fluency Task and Symbol Digit Modalities Test; 2 = Paced Auditory Serial Addition Test, Judgment of Line Orientation and Purdue Pegboard). After this delay, the ongoing task, a lexical decision task, was presented to the participants. Basically, participants had to indicate, for each word that appeared on screen, whether it was a real word (e.g., *morning*) or not (e.g.,

taniloma). The list consisted of 32 words (verbs, nouns and adjectives) and 32 nonwords. In this list, the four previously memorized cue words appeared twice each. Every time one of these words was presented on screen, participants had to detect it, which was the PC of the PM task, say so, and perform the appropriate action, using the objects, which was the RC of the PM task. In this way, total scores for the number of cues detected (PC, total out of 8) and for the number of correct actions performed (RC, total out of 8) were computed and examined according to the strength of cue-action association.

Neuropsychological evaluation. The neuropsychological test battery included tests that are commonly used in the assessment of MS patients (Benedict et al., 2006; Benedict et al., 2002; Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991). Detailed descriptions of those tests can be found in Lezak, Howieson, and Loring's (2004) book. Both MS patients and HC completed the neuropsychological evaluation. Tests were separated into two blocks (one per session), in which the administration sequence was counterbalanced among participants. Perceptual and visuoconstructional functions were evaluated using Benton Judgment of Line Orientation and the copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF). Verbal memory was assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and two subtests of the Wechsler Memory Scale – III (logical memory and paired associates), while the ROCF immediate recall and delayed recall, the Brief Visual Memory Test (BVM-T-R) and the 10/36 Spatial Recall Test were used as measures of visuospatial memory. Working memory was assessed using the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT, 3 seconds) and the WAIS-III Digit Span subtest. Information processing speed was assessed using the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), and the PASAT. The Ruff 2 & 7 and the Bells Test were used to assess attentional capacities. Executive functions were measured with the Trail Making Test (parts A and B), the Verbal Fluency Task (phonemic: P; semantic: animals; alternating: vegetables and musical instruments),

the WISC-III Mazes, the Multiple Errands Task (adapted from Shallice & Burgess, 1991) and two subtests of the Delis-Kaplan Executive Functions Scale (D-KEFS): the Color-Word Interference Test and the Sorting Test. Finally, motor function and visuomotor coordination were assessed with the Nine-Hole Peg Test and the Purdue Pegboard Test.

Statistical strategy. Normal distribution of each variable was examined and appropriate transformations were performed. The HC and MS patient groups were compared on demographic variables using independent t-tests (age, education and MoCA total score) or a chi-square test (χ^2 : gender).

Analyses of PM performance: Separate 2 x 2 x 2 mixed analyses of variance (ANOVAs). PM performance was analyzed using separate 2 x 2 x 2 mixed analyses of variance (ANOVAs) with group (MS, HC) as the between-subjects variable and PM component (PC, RC) and cue-action association (related, unrelated) as the within-subjects variables. The dependent variables were the number of cues detected (PC) and the number of actions performed (RC) for each level of association. Significant interactions were further analyzed using independent t-tests comparing both groups.

Computation of composite scores. To reduce the number of cognitive measures, neuropsychological test results were grouped into factors. To create these composite cognitive scores, all cognitive tasks were transformed into standardized z-scores. For time and error variables, the score was multiplied by -1 , so that a higher z-score represents better performance. Then, the cognitive variables included in these composite scores were selected according to their relevance to each score based on clinical and theoretical knowledge. The quality of each composite score was verified

using factor analyses. Reliability analyses (Cronbach's alpha: α) were also conducted to determine the internal validity of each factor. Two factors were obtained: executive functions ($\alpha = .81$) and memory ($\alpha = .93$). The variables included in each factor are listed in Table 1.

[INSERT TABLE 1 HERE]

Multiple regression analyses. Multiple hierarchical regression analyses were conducted to examine the impact of memory and executive composite scores on PM performance among all MS patients. Age and years of education were introduced in a first block of independent variables since they correlated significantly with the cognitive factors. The second block included the Memory composite score to determine its relationship with PM performance, once age and education were controlled for. The Executive composite score was then added in a third block to find out whether more variance in the model was explained by this factor. In order to determine whether each set of independent variables explained a significant amount of the variance, the significance of the F-test variance was examined for each block. In addition, by considering the standardized beta coefficient, the relative contribution of each independent variable to the explanation of the dependent variable's variation was assessed.

Performance as a function of executive level. To better understand the results obtained with the multiple regression analyses, MS patients were divided into three subgroups according to their z-scores on the executive factor. The two extreme groups were then selected (13 lowest and 13 highest executive scores). Subsequently, separate 2 x 2 x 2 mixed-model analyses of covariance (ANCOVAs) were performed with the between-subjects variable of MS groups (low vs. high executive scores) and the within-subjects variables of PM component (PC, RC) and cue-action association (related, unrelated). The dependent variables were the number of cues detected (PC:

related and unrelated) and the number of actions performed (RC: related and unrelated). Age and education were used as covariates in this analysis. Finally, low- and high-executive MS patients' performance on neuropsychological tests was compared with analyses of covariance (ANCOVAs), again using age and education as covariates.

2.4 RESULTS

The demographic characteristics of each group of participants are presented in Table 2. As expected, controls and MS patients did not differ in age, gender and education, since they were matched on these characteristics. However, they differed significantly on the MoCA total score ($t(53) = -3.34, p = .002, r = 0.42$), confirming that MS patients were cognitively impaired compared to controls. The patients were rather mildly physically impaired by MS, according to the EDSS scores ($M = 2.53, SD = 2.09$). The patients reported no significant symptoms of anxiety or depression on the HADS questionnaire (Anxiety, $M = 7.89, SD = 4.68$; Depression $M = 5.74, SD = 4.19$) or on the BDI-FS ($M = 3.40, SD = 3.09$).

[INSERT TABLE 2 HERE]

2.4.1 Performance of Each Group on the PM Task

During the learning phase, both groups learned all cue-action pairs equally easily ($t(55) = -0.76, p = .453$). Nonetheless, the MS patients performed worse on the PM task than the HC; a significant main effect for group was obtained with the mixed ANOVAs ($F[1,54] = 7.192, p = .010, \eta^2 = .118$). The results also showed a significant main effect for task condition (PC vs. RC; $F[1,54] = 6.754, p = .012, \eta^2 = .110$).

= .111), but without a significant interaction with group, indicating that both groups were slightly better at detecting the target words (PC) than at performing the appropriate action (RC). Nevertheless, a significant between-group difference was obtained for both PC ($t(55) = -2.65$, $p = .011$, $r = 0.34$) and RC ($t(55) = -2.50$, $p = .015$, $r = 0.33$). Specifically, MS patients detected the cue words in the task less frequently (MS: $M = 6.33$, $SD = 2.66$, controls: $M = 8$, $SD = 0$) and they also failed more often than controls to perform the appropriate actions associated with the cue words (RC; MS: $M = 6.00$, $SD = 2.73$, controls: $M = 7.67$, $SD = 0.97$). Furthermore, a significant condition * cue-action association (related vs. unrelated) interaction was obtained on the mixed ANOVAs ($F[1, 54] = 6.240$, $p = .016$, $\eta^2 = .104$): highly associated cues and actions improved primarily action retrieval (RC), whereas there was almost no impact on cue detection (PC).

2.4.2 Results of Multiple Hierarchical Regression Analyses

To better understand the patients' difficulty performing the PM task, multiple hierarchical regression analyses were conducted on the MS patients' results. Summary results of these regressions with each component of the PM task (PC, which refers to the total number of targets detected, and RC, which refers to the total number of appropriate actions performed) as dependent variables are presented in Table 3. MS patients' age, education, memory score and executive score were added successively in three blocks as independent variables.

Age and education did not explain a significant amount of the variance in PC ($p = .209$). Contrary to our expectations, the inclusion of the memory score did not explain an additional portion of the variance ($p = .158$). Interestingly, the third model, which includes the executive score, explains a significant 25% of the variance in PC ($p =$

.028). Less clear results were obtained for the second regression using the *RC* as the outcome, although they followed a similar trend. Indeed, neither age, education, nor memory score ($p = .058$) explained a significant amount of the variance. Once again, the inclusion of the executive score in the model explains 28% of the outcome variance, namely the *RC* ($p = .043$).

Examination of the regression coefficients (shown in table 4) reveals that age and education were not significantly related to the *PC* outcome. Even the memory score was not significantly related to this outcome ($p = .452$). In fact, the executive score was most strongly related to the *PC* ($\beta = .470$, $p = .028$). The executive score is also the only predictor that significantly explains the unique correlation with this outcome, when the shared correlations are controlled for ($sr = .340$). Here again, similar, but less convincing, results are obtained for the *RC* outcome. Only the executive score is significantly related to this outcome ($\beta = .421$, $p = .043$), and it is the only predictor that explains a considerable amount of unique correlation with this dependent variable ($sr = .305$). Interestingly, then, the memory score seems to be unrelated to either component of the *PM* task among *MS* patients, as shown by the nonsignificant relation with each outcome, whereas the executive score is highly related to both of them. Furthermore, in order to assess whether memory functioning, as manifested in the memory score, modulates the relation between the executive score and the *PC* outcome, the interaction between the memory and executive scores was examined in the regression analyses. No significant interaction was obtained ($p = .560$), indicating that, regardless of the level of memory functioning, it had no impact on the significant relation between executive functions and *PM*. In other words, no matter how well *MS* patients perform on memory tasks, their *PM* performance is explained by executive functioning.

[INSERT TABLES 3 AND 4 HERE]

2.4.3 Executive Functioning among MS Patients

Since only the executive score explains a significant portion of the variance in the PM outcomes (both components), MS patients were then divided into three subgroups and the two extreme groups were selected (13 lowest and 13 highest executive scores), as mentioned above. Subsequently, in order to better understand the impact of executive functioning on PM according to the associativity of the cue with the intended action, PM performances were analyzed using separate $2 \times 2 \times 2$ mixed-model analyses of covariance (ANCOVAs) with MS groups (low-, high-executive functioning) as between-subjects variable and PM components (PC, RC) and cue-action association (related, unrelated) as within-subjects variables. Age and education were used as covariates in this analysis, since the two subgroups differed significantly on those variables (age: $t(24) = 2.76$, $p = .011$, $r = 0.49$; education: $t(24) = -2.10$, $p = .047$, $r = 0.39$). As expected, low-executive MS patients performed worse than high-executive MS patients on both PM components ($F[2,21] = 5.423$, $p = .013$, $\eta^2 = .341$). Furthermore, a significant interaction between MS patients' executive functioning (low vs. high) and the strength of the cue-action association (related vs. unrelated) was obtained ($F[1,22] = 7.246$, $p = .013$, $\eta^2 = .248$). Specifically, as shown in Figure 1, detection of the cue words (PC) and, especially, retrieval of the appropriate action (RC) were significantly impaired among low-executive MS patients, particularly when the cue and the action were not semantically related. On the other hand, high-executive MS patients' performance was virtually unaffected by the strength of the cue-action relation (visual inspection suggests slightly better performance in detection and action retrieval for unrelated pairs). In fact, they performed almost as well as the HC irrespective of the condition (no significant between-group difference).

Interestingly, the performance of low- and high-executive MS patients on our neuropsychological test battery differed significantly on executive measures, according to an ANCOVA, but not on memory, attentional and visuo perceptual tests. As shown in table 5, they performed similarly on attentional, visual and most memory tests, especially those with minimal involvement of executive functions. In fact, they did differ on some memory variables, but only on those that are closely associated with executive functions (i.e., Rey complex figure, paired associates). Interestingly, on these tasks, pure memory variables show no significant between-group difference (percentage of retention between delayed and immediate recall). These results imply that patients included in the low- vs. high-executive groups differed only on measures related to executive functions. Therefore, executive deficits cannot be accounted for by other cognitive dysfunctions, including memory. This reinforces our results regarding PM and executive functions, since they cannot be explained by other cognitive deficits.

[INSERT FIGURE 1 AND TABLE 5 HERE]

2.5 DISCUSSION

As expected, our results showed that MS patients exhibited PM deficits on both components of the task (PC and RC) compared to healthy controls. In addition, not only did the patients fail more often than controls to detect the prospective cue (PC), but it seems that, even when they managed to do so, some of them still failed to perform the appropriate action (RC). This work adds to the growing evidence of PM impairment in MS, which is consistent with the complaints reported by patients. Moreover, our results are novel in that they demonstrate that PM deficits in MS seem to be strongly associated with executive functioning, rather than with memory *per se* (RM). These findings not only objectively confirm the hypothesis proposed by some

authors that PM deficits in MS cannot be attributed to RM problems (Kardiasmenos et al., 2008; Pereira, Ellis, & Freeman, 2012; Rendell et al., 2012; Rendell et al., 2007), but they also provide a potential explanation for such deficits, that is, a deficit in executive functioning.

The major involvement of executive functions in PM suggested by our results supports previous studies (mainly case studies) conducted among different clinical populations with frontal dysfunctions, such as dementia, TBI and frontal infarcts (Altgassen, Zollig, Kopp, Mackinlay, & Kliegel, 2007; Cockburn, 1995; Shallice & Burgess, 1991). Our results are also consistent with those reported by McDaniel, Glisky, Rubin, Guynn, and Routhieaux (1999). That study, conducted with older adults, showed that high-functioning frontal participants performed better than low-functioning participants on a PM task requiring cue detection (without an execution phase), whereas no significant difference was observed between low- and high-functioning hippocampal participants. Their work, in line with our results, confirms the central role of executive functions in cue detection. However, our results suggest that executive functioning is also important for the execution of the intention, when an action must be performed during the PM task. It therefore seems that this PM phase does not depend solely on RM, as is often suggested, although RM may play a role considering that its impact on the variation in RC reached near significance in the multiple regression analyses.

Nevertheless, in their model, Kliegel, Martin, McDaniel, and Einstein (2002) provide support for the involvement of executive functioning (mainly cognitive flexibility) with the execution phase of PM. Moreover, in our study, MS patients' executive deficits cannot be attributed to other cognitive dysfunctions, including memory, since the results of our univariate tests confirmed that they essentially differed on variables that are closely related to executive functions, even in memory. In our sample and

according to the same statistical tests, they did not, however, differ on pure memory variables, which further supports the impact of executive functions on PM in this population.

The importance of executive functioning in PM may help explain the beneficial impact of the association of the cue with the action on PM performance, especially because such effects have been revealed in other studies. As mentioned above, Kardiasmenos et al. (2008) found increased PM performance with highly associated cues and actions, for both components (PC and RC). Moreover, they found that the use of *implementation intentions* improved MS patients' performance on the PC when the cue was not related to the action. Therefore, they concluded that all MS patients could benefit from such a strategy, especially when the cue is unrelated to the action, and hypothesized that implementation intentions and cue-action association allow for the use of more automatic processing. In fact, in line with a study conducted by Gilbert, Gollwitzer, Cohen, Burgess, and Oettingen (2009), they proposed that such strategies lead to greater activity in the medial frontal lobe, which in turn leads to a more automatic PM processing.

Our study confirms their hypothesis by demonstrating the involvement of executive functions in PM among MS patients. In fact, the novel aspect of this study is that it explicitly shows the relationship between executive functioning and cue-action association in PM among a MS population. More specifically, we showed that the beneficial impact of cue-action association depends on MS patients' executive functioning, meaning that not all patients benefit from this association in the same way. Highly semantically associated cues and actions improved detection of the prospective cue, and especially retrieval of the intended action, among MS patients with executive deficits, whereas high-executive MS patients performed almost as well as HC, irrespective of the cue-action associativity. We could then suppose that high-

executive patients would not benefit as much as the low-executive group from the use of implementation intentions. It is very interesting to note that the beneficial impact of such strategies (cue-action association or implementation intentions) seems to depend greatly on MS patients' executive functioning. Furthermore, it could also be informative to draw a parallel with the involvement of executive functions in the encoding of the eight unrelated pairs of words in the paired associates memory task. More specifically, while high-executive MS patients correctly learned the pairs of words, low-executive MS patients had more difficulty, possibly because they did not spontaneously use learning strategies, such as mental imagery, to facilitate encoding, due to their executive deficits.

One hypothesis regarding the beneficial effect of cue-action association is that high associativity, which is usually semantic, between the cue and the action allows for the automatic retrieval of the intention, as described by McDaniel and Einstein (2000), probably through the automatic associative memory-based system. Thus, no environmental monitoring or implementation of strategies – and therefore less participation by executive functions – is required to retrieve and perform the appropriate action, thereby partly compensating for executive deficits.

Interestingly, the possible relation between cerebral areas solicited during a PM task and brain regions frequently affected by MS could explain the involvement of executive functions in PM deficits in MS patients. Indeed, it is now well established that the BA10 frontal lobe region is recruited and activated during a PM task (Burgess, Gonen-Yaacovi, & Volle, 2011). Furthermore, cortical atrophy of the frontal lobe has been detected in MS (Grassiot, Desgranges, Eustache, & Defer, 2009; Sailer et al., 2003), and this region is known to be involved in executive functioning. However, no study has yet used brain-imaging techniques to investigate the possible relationship between areas recruited in PM and those affected by MS.

The implication of executive functioning in PM deficits in relation to the impact of the cue-action association on PM performance could open up an interesting avenue for rehabilitation of PM in MS patients. PM improvement has been shown to be possible in different clinical populations, such as TBI and MCI patients, using a variety of compensatory techniques (Kinsella et al., 2009; Potvin, Rouleau, Senechal, & Giguere, 2011; Shum, Fleming, Gill, Gullo, & Strong, 2011). Hence, in MS, it would be interesting to assess whether the patients' executive functioning (low vs. high) has an impact on the beneficial effect of implementation intentions on PM (Kardiasmenos et al., 2008). Future studies could also examine whether the same results or even more improved performance is obtained using PM tasks that modulate cue features other than cue-action associativity, such as cue salience or priming, which are also known to allow an automatic PM process by means of an automatic attentional system (Einstein et al., 2005).

A possible limitation on this study is the small sample size, although it was larger than those of many previous studies. Also, as is frequently observed when studying PM, a ceiling effect was obtained for HC and even for high-executive MS patients, which makes it difficult to study improvement in PM performance. Ceiling effects can also affect normal distribution of the data. Thus, the challenge for future studies is to create a PM task that would be somewhat harder for high-functioning participants but not too hard for patients with cognitive deficits. It would also have been interesting to systematically question the patients about how they learned the cue-action pairs during the learning phase in order to assess the type of encoding that was used (very strategic to not strategic) and better understand PM in MS. We might assume that high-executive MS patients are more strategic in their encoding, using strategies similar to implementation intentions, whereas low-executive patients use less effective strategies, similar to rote rehearsal, as in Kardiasmenos et al.'s (2008) study. A future study could investigate such differences.

In sum, this study confirms the importance of assessing PM in MS along with cognitive functioning, namely executive functions, in clinical settings and developing PM measures for this population that are speedy to administer, specific and sensitive in order to identify PM impairments. Patients could then be helped to obtain the rehabilitation they need for a better quality of life.

Acknowledgments

This work was supported by a scholarship from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) to E. Dagenais. Authors have no other funding or affiliation. We would like to thank Josée Poirier and Nathalie Caron, nurses at the CHUM and HSCM multiple sclerosis clinics, respectively, for their helpful contributions in recruiting the patients.

2.6 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. doi:10.1017/S1355617707071068
- Benedict, R. H., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., . . . Zivadinov, R. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 63, 1301–1306. doi:63/9/1301 [pii] 10.1001/archneur.63.9.1301
- Benedict, R. H., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., . . . Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: A consensus approach. *The Clinical Neuropsychologist*, 16, 381–397. doi:10.1076/clin.16.3.381.13859
- Benedict, R. H., Fishman, I., McClellan, M. M., Bakshi, R., & Weinstock-Guttman, B. (2003). Validity of the Beck Depression Inventory – Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9, 393–396.
- Benedict, R. H., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F., & Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 9, 95–101.
- Bravin, J. H., Kinsella, G. J., Ong, B., & Vowels, L. (2000). A study of performance of delayed intentions in multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22, 418–429. doi:10.1076/1380-3395(200006)22:3;1-V;FT418
- Brochet, B., Bonnet, M., Deloire, M., Hamel, D., & Salort-Campana, E. (2007). [Cognitive disorders in multiple sclerosis]. *Revue Neurologique*, 163, 697–702.
- Burgess, P. W., Gonen-Yaacovi, G., & Volle, E. (2011). Functional neuroimaging studies of prospective memory: what have we learnt so far? *Neuropsychologia*, 49, 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*, 906–918.
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, *7*, 1139–1151. doi:S1474-4422(08)70259-X [pii]
- Cockburn, J. (1995). Task interruption in prospective memory: A frontal lobe function? *Cortex*, *31*, 87–97.
- Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2011). Prospective memory impairment in mild cognitive impairment: An analytical review. *Neuropsychology Review*, *21*, 390–404. doi:10.1007/s11065-011-9172-z
- Dagenais, E., Rouleau, I., Demers, M., Jobin, C., Roger, E., Chamelian, L., & Duquette, P. (2013). Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *40*, 410–415.
- Demers, M., Rouleau, I., Scherzer, P., Ouellet, J., Jobin, C., & Duquette, P. (2011). Impact of the cognitive status on the memory complaints in MS patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *38*, 728–733.
- Edgar, C., Jongen, P. J., Sanders, E., Sindic, C., Goffette, S., Dupuis, M., . . . Wesnes, K. (2011). Cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis: A longitudinal study in daily practice using a brief computerized cognitive battery. *BMC Neurology*, *11*, 68. doi:10.1186/1471-2377-11-68
- 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., 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*, 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. *Journal of Experimental Psychology: General*, *134*, 327–342. doi:10.1037/0096-3445.134.3.327
- Ferreira, M. L. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis: A systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *68*, 632–641.

- Gilbert, S. J., Gollwitzer, P. M., Cohen, A. L., Burgess, P. W., & Oettingen, G. (2009). Separable brain systems supporting cued versus self-initiated realization of delayed intentions. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*, 35, 905–915. doi:10.1037/a0015535
- Grassiot, B., Desgranges, B., Eustache, F., & Defer, G. (2009). Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: A review. *Journal of Neurology*, 256, 1397–1412. doi:10.1007/s00415-009-5108-4
- Huijbregts, S. C., Kalkers, N. F., de Sonnevile, L. M., de Groot, V., & Polman, C. H. (2006). Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*, 245, 187–194. doi:10.1016/j.jns.2005.07.018
- 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, 746–754. doi:10.1037/a0013211
- Kinsella, G. J., 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 and Psychiatry*, 80, 730–736. doi:10.1136/jnnp.2008.148346
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2002). Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model. *Psychologische Beiträge*, 44, 303–318.
- Lecompte, S. (2010). *Intégrité des composantes prospective et rétrospective de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer*. Ph.D. dissertation, Université du Québec à Montréal, Montreal.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.
- Maylor, E. A., Smith, G., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2002). Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: An experimental study. *Memory and Cognition*, 30, 871–884.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (1993). The importance of cue familiarity and cue distinctiveness in prospective memory. *Memory*, 1, 23–41. doi:10.1080/09658219308258223
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14, 127–144.

- 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., Glisky, E. L., Rubin, S. R., Guynn, M. J., & Routhieaux, B. C. (1999). Prospective memory: A neuropsychological study. *Neuropsychology*, *13*, 103–110.
- 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*, 605–614. doi:10.1037/0278-7393.30.3.605
- McIntosh-Michaelis, S. A., Roberts, M. H., Wilkinson, S. M., Diamond, I. D., McLellan, D. L., Martin, J. P., & Spackman, A. J. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *British Journal of Clinical Psychology*, *30*, 333–348.
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*, 695–699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, *343*, 938–952. doi:10.1056/NEJM200009283431307
- Ouellet, J., Scherzer, P. B., Rouleau, I., Metras, P., Bertrand-Gauvin, C., Djerroud, N., . . . Duquette, P. (2010). Assessment of social cognition in patients with multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*, 287–296. doi:10.1017/S1355617709991329
- Pereira, A., Ellis, J., & Freeman, J. (2012). Is prospective memory enhanced by cue-action semantic relatedness and enactment at encoding? *Consciousness and Cognition*, *21*, 1257–1266. doi:10.1016/j.concog.2012.04.012
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., . . . Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology*, *58*, 840–846. doi:10.1002/ana.20703
- Potvin, M. J., Rouleau, I., Audy, J., Charbonneau, S., & Giguere, J. F. (2011). Ecological prospective memory assessment in patients with traumatic brain injury. *Brain Injury*, *25*, 192–205. doi:10.3109/02699052.2010.541896

- Potvin, M. J., Rouleau, I., Senechal, G., & Giguere, J. F. (2011). Prospective memory rehabilitation based on visual imagery techniques. *Neuropsychological Rehabilitation, 21*, 899–924. doi:10.1080/09602011.2011.630882
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology, 41*, 685–691.
- Rendell, P. G., & Craik, F. I. (2000). Virtual week and actual week: Age-related differences in prospective memory. *Applied Cognitive Psychology, 14*, 43–62.
- Rendell, P. G., Henry, J. D., Phillips, L. H., de la Piedad Garcia, X., Booth, P., Phillips, P., & Kliegel, M. (2012). Prospective memory, emotional valence, and multiple sclerosis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 34*, 738–749. doi:10.1080/13803395.2012.670388
- Rendell, P. G., Jensen, F., & Henry, J. D. (2007). Prospective memory in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society, 13*, 410–416. doi:10.1017/S1355617707070579
- Sailer, M., Fischl, B., Salat, D., Tempelmann, C., Schonfeld, M. A., Busa, E., . . . Dale, A. (2003). Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain, 126*, 1734–1744. doi:10.1093/brain/awg175
- Shallice, T., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain, 114*, 727–741.
- Shum, D., Fleming, J., Gill, H., Gullo, M. J., & Strong, J. (2011). A randomized controlled trial of prospective memory rehabilitation in adults with traumatic brain injury. *Journal of Rehabilitation Medicine, 43*, 216–223. doi:10.2340/16501977-0647
- 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*, 1388–1397. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.005
- Smith, R. E. (2003). The cost of remembering to remember in event-based prospective memory: investigating the capacity demands of delayed intention performance. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition, 29*, 347–361.
- Snaith, R. P. (2003). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Health and Quality of Life Outcomes, 1*, 29. doi:10.1186/1477-7525-1-29

- Thornton, A. E., & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: A quantitative review. *Neuropsychology*, *11*, 357–366.
- Twamley, E. W., Woods, S. P., Zurhellen, C. H., Vertinski, M., Narvaez, J. M., Mausbach, B. T., . . . Jeste, D. V. (2008). Neuropsychological substrates and everyday functioning implications of prospective memory impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *106*, 42–49.
doi:10.1016/j.schres.2007.10.030
- West, R., McNerney, M. W., & Krauss, I. (2007). Impaired strategic monitoring as the locus of a focal prospective memory deficit. *Neurocase*, *13*, 115–126.
doi:10.1080/13554790701399247
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., & Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *254 Suppl. 2*, II35–42.
doi:10.1007/s00415-007-2010-9
- Woods, S. P., Iudicello, J. E., Moran, L. M., Carey, C. L., Dawson, M. S., & Grant, I. (2008). HIV-associated prospective memory impairment increases risk of dependence in everyday functioning. *Neuropsychology*, *22*, 110–117.
doi:10.1037/0894-4105.22.1.110

Table 1. *List of Variables Contributing to Each Cognitive Factor*

Cognitive Factors and Tests	Dependent Measures
Executive Functions Index	
Mazes subtest (WISC-III)	Maze #3 (time) Maze #4 (time)
Multiple Errands Test	Total time score Planning score Total score
Trail Making Test B	Total time score
Verbal Fluency Test	
Switching Condition	Total number of words (90 seconds) Total number of switches (90 seconds)
Color-Word Interference Test (D-KEFS)	
Inhibition Condition	Total time score
Switching Condition	Total time score
Sorting Subtest (D-KEFS)	Number of correct sorts Description score
Memory Index	
RAVLT	Total (trials 1 to 5) Delayed recall
Paired Associates (WMS-III)	Total (trials 1 to 4) Delayed recall
Logical Memory (WMS-III)	
Story A	Immediate recall Delayed recall

Story B	Second trial
	Delayed recall
ROCF	Immediate recall
	Delayed recall
BVMT-R	Total (trial 1 to 3)
	Delayed recall
10/36 Spatial Recall Test	Total (trial 1 to 3)
	Delayed recall

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

Table 2. *MS Patients' and Controls' Demographic Characteristics*

	MS Patients	Controls
N	39	18
Demographic characteristics		
Sex: Women (%)	31 (79 %)	12 (67 %)
Age, $M \pm SD$	45 ± 11.21	39.61 ± 12.19
Education, $M \pm SD$	14.2 ± 2.82	15.6 ± 3.38
MoCA Total Score, $M \pm SD$	$25.21 \pm 2.68^{**}$	$27.63 \pm 1.71^{**}$

Note. MoCA = Montreal Cognitive Assessment; ** $p < .01$

Table 3. *Summary of Regression Analyses for Predicting Scores in PM Task among MS Patients*

	R^2	ΔR^2	ΔF
Prospective Component			
Model 1	.083	.083	1.638
Model 2	.137	.053	2.161
Model 3	.252	.116	5.265*
Retrospective Component			
Model 1	.107	.107	2.152
Model 2	.195	.088	3.827
Model 3	.288	.093	4.435*

Note. Model 1 = Age and education; Model 2 = Memory score; Model 3 = Executive score; * $p < .05$

Table 4. *Regression Coefficients of Each Predictor on Prospective and Retrospective Components of the Task*

	B	β	sr
Prospective Component			
Age	-.014	-.058	-.052
Education	.072	.076	.069
Memory Score	-.078	-.019	-.013
Executive Score	2.231	.470*	.340
Retrospective Component			
Age	-.020	-.082	-.074
Education	.051	.053	.048
Memory Score	.359	.087	.061
Executive Score	2.055	.421*	.305

Note. * $p < .05$

Table 5. *Mean Scores and Standard Deviations of High- and Low-Executive-Functioning MS Patients on Executive, Memory, Attentional and Visual Tasks*

Cognitive Tasks	MS Patients' Executive Functioning		<i>p</i>	η^2
	Low	High		
Executive Functions				
Maze 4				
Total time (s)	74.15 ± 47.54	27.23 ± 11.22	.005	.302
Verbal fluency				
Number of switches	12.92 ± 3.95	18.00 ± 2.82	.001	.391
Stroop				
Inhibition, time	76.38 ± 22.76	48.85 ± 11.93	.004	.317
Switching, time	87.08 ± 25.68	49.92 ± 8.32	.001	.399
Sorting				
Total correct sorts	6.62 ± 1.66	9.77 ± 2.59	.006	.296
PASAT (3 s)	29.90 ± 23.48	54.54 ± 6.05	< .001	.618
Digit span, backwards	4.08 ± 1.32	5.54 ± 1.13	.012	.252
Memory				
RAVLT				
Total (trials 1 to 5)	42.46 ± 10.9	49.46 ± 8.74	.506	.020
Delayed recall	7.46 ± 2.99	10.15 ± 3.05	.267	.056
Retention %	75.19 ± 21.29	82.46 ± 17.51	.869	.001
Paired associates				

Total (trials 1 to 4)	13.77 ± 6.85	25.31 ± 6.70	.004	.324
Delayed recall	5.00 ± 2.45	7.31 ± 1.65	.039	.179
Retention %	86.00 ± 30.17	94.27 ± 14.06	.461	.025
Logical memory				
A: First trial	13.92 ± 5.24	16.00 ± 3.16	.778	.004
A: Delayed recall	10.62 ± 3.71	14.69 ± 3.92	.254	.059
B: Second trial	14.62 ± 2.84	17.54 ± 4.48	.537	.018
B: Delayed recall	13.08 ± 3.59	15.46 ± 4.05	.814	.003
Retention %	83.85 ± 10.08	90.23 ± 7.95	.392	.033
ROCF				
Immediate recall	10.62 ± 3.39	19.23 ± 4.94	.001	.404
Delayed recall	11.50 ± 4.38	19.31 ± 4.64	.010	.265
Retention %	108.46 ± 18.95	102.60 ± 17.83	.113	.110
BVM-T-R				
Total (trials 1 to 3)	19.38 ± 6.49	27.08 ± 6.55	.058	.153
Delayed recall	7.92 ± 2.47	10.77 ± 1.54	.009*	.269
10/36 Spatial recall				
Total (trials 1 to 3)	10.85 ± 3.89	22.92 ± 4.50	.145	.094
Delayed recall	6.46 ± 2.50	7.31 ± 2.29	.234	.064
Attention				
Ruff 2-7, total errors	7.46 ± 6.65	7.00 ± 3.96	.916	.001
Bells test, omissions	4.08 ± 2.50	2.00 ± 1.68	.217	.069
Digit span, forward	6.15 ± 1.52	7.31 ± 1.60	.080	.133

Visual

JLO, total correct	21.23 ± 4.69	23.85 ± 4.83	.263	.057
--------------------	--------------	--------------	------	------

Note. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; Retention % = (total delayed recall – total immediate recall) x 100; BVMT = Brief Visual Memory Test; 10/36 Spatial = 10/36 Spatial Recall Test; JLO = Judgment of Line Orientation; with age and education as covariables.

Figure 1. *Healthy Controls' vs. Low- and High-Executive MS Patients' Performance on the PM Task Depending on the Strength of the Cue-Intended Action Association*

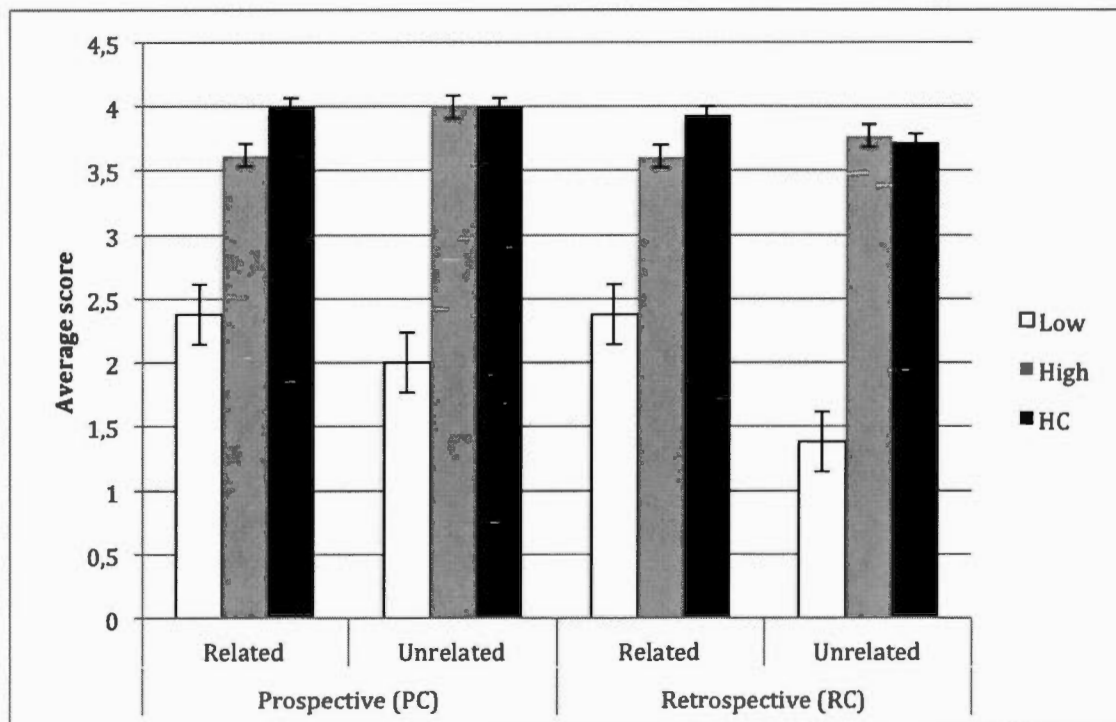


Figure 1. Mean scores of the MS patients on each PM task component (prospective and retrospective), depending on their executive functioning (low vs. high) and on the link between the cue and the intended action (related vs. unrelated). Error bars represent standard errors. MS = Multiple sclerosis; Low = low-executive MS patients; High = high-executive MS patients; HC = healthy controls.

CHAPITRE III

ARTICLE 2 – PROSPECTIVE MEMORY IN MULTIPLE SCLEROSIS: THE IMPACT OF CUE DISTINCTIVENESS AND EXECUTIVE FUNCTIONING

**Prospective Memory in Multiple Sclerosis: The Impact of Cue Distinctiveness
and Executive Functioning**

Emmanuelle Dagenais, B.Sc.^a, Isabelle Rouleau, Ph.D.^{a,b}, Alexandra Tremblay,
B.Sc.^a, Mélanie Demers, M.Ps.^a, Éline Roger^b, Céline Jobin, M.D.^c, Pierre Duquette,
M.D.^b

^a Department of Psychology, Université du Québec à Montréal; ^b Centre hospitalier
de l'Université de Montréal CHUM; ^c Neurology Service, Hôpital du Sacré-Cœur de
Montréal.

Corresponding author: Isabelle Rouleau, Ph.D., Université du Québec à Montréal,
Department of Psychology, 100 rue Sherbrooke Ouest, Montréal, QC, Canada, H2X
3P2 Tel.: 514-987-3000, ext. 8915, Fax: 514-987-7953, email:
rouleau.isabelle@uqam.ca

Running title: Prospective memory in multiple sclerosis

Abstract (236 words) and full text (5,389 words)

3.1 ABSTRACT

Objective: Prospective memory (PM), the ability to remember to do something at the appropriate time in the future, is crucial in everyday life. One way to improve PM performance is to increase the salience of a cue announcing that it is time to act. Multiple sclerosis (MS) patients often report PM failures and there is growing evidence of PM deficits among this population. However, such deficits are poorly characterized and their relation to cognitive status remains unclear. To better understand PM deficits in MS patients, this study investigated the impact of cue salience on PM, and its relation to retrospective memory (RM) and executive deficits. **Methods:** Thirty-nine (39) MS patients were compared to 18 healthy controls on a PM task modulating cue salience during an ongoing general knowledge test. **Results:** MS patients performed worse than controls on the PM task, regardless of cue salience. MS patients' executive functions contributed significantly to the variance in PM performance, whereas age, education and RM did not. Interestingly, low- and high-executive patients' performance differed when the cue was not salient, but not when it was, suggesting that low-executive MS patients benefited more from cue salience. **Conclusions:** These findings add to the growing evidence of PM deficits in MS and highlight the contribution of executive functions to certain aspects of PM. In low-executive MS patients, high cue salience improves PM performance by reducing the detection threshold and need for environmental monitoring.

Keywords: multiple sclerosis, prospective memory, cognitive impairment, executive functions, episodic memory, cue salience

3.2 INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (Noseworthy, Lucchinetti, Rodriguez, & Weinshenker, 2000). Its impact on cognitive functioning is well known; the prevalence of cognitive impairments ranges from 43% to 70%, in both early and late stages of the disease (Amato, Ponziani, Siracusa, & Sorbi, 2001; Chiaravalloti & DeLuca, 2008; Rao, Leo, Bernardin, & Unverzagt, 1991). Although there is great variability among patients, the most common cognitive deficits affect information processing speed, followed by episodic memory, and executive functioning (Chiaravalloti, Genova, & DeLuca, 2015; Davis, Williams, Gupta, Finch, & Randolph, 2015; Ferreira, 2010).

Cognitive deficits, especially those affecting memory and executive functions, negatively impact MS patients' daily functioning and quality of life (Benedict et al., 2005; Clavelou, Auclair, Taithe, & Gerbaud, 2009; Mitchell, Benito-Leon, Gonzalez, & Rivera-Navarro, 2005). Prospective memory – the ability to remember to carry out an intended action at the appropriate time in the future (McDaniel & Einstein, 2007) – is crucial for independent living (Twamley et al., 2008; Woods et al., 2008). MS patients frequently complain of forgetfulness related to prospective memory (PM; such as forget to take their medication or to show up to an appointment), rather than retrospective memory (RM: e.g., remembering things in the past; Sullivan, Edgley, & Dehoux, 1990). Indeed, using the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire (PRMQ), Demers et al. (2011) showed that only domains assessing PM efficiency were significantly affected among MS patients, compared to controls. However, the investigation of PM functioning in MS has been neglected.

Successful completion of a PM task involves remembering to perform an intended action when the right circumstances are encountered (prospective component: PC)

and retrieving the appropriate action (retrospective component: RC, McDaniel & Einstein, 2007; Simons, Scholvinck, Gilbert, Frith, & Burgess, 2006). Several studies have shown that PM requires both RM – to remember the appropriate intended action – and executive functions, to implement strategies and monitor the environment in order to identify the appropriate context (cue, Einstein & McDaniel, 1990; Einstein, McDaniel, Richardson, Guynn, & Cunfer, 1995).

Although few studies have examined the integrity of PM in MS using objective measures, there is growing evidence of PM deficits in this population (Bravin, Kinsella, Ong, & Vowels, 2000; Kardiasmenos, Clawson, Wilken, & Wallin, 2008; Miller, Basso, Candilis, Combs, & Woods, 2014; Rendell et al., 2012; Rendell, Jensen, & Henry, 2007; Thelen, Lynch, Bruce, Hancock, & Bruce, 2014; West, McNerney, & Krauss, 2007). In a series of studies using Virtual Week, a board game including various PM activities similar to those encountered in daily life, Rendell and his colleagues reported poorer performance among MS patients, compared to controls, affecting either the PC (Rendell et al., 2007) or both components of PM (PC and RC; Kardiasmenos et al., 2008). More recently, Miller et al. (2014) found that MS patients also performed worse on another PM task, the Memory for Intentions Screening Test, and their performance was inversely related to pain severity (as it increased, PM performance decreased). Furthermore, PM deficits seem to be independent of RM functioning, since MS patients with intact RM can still show impaired PM, as reported by Rendell et al. (2007) and West et al. (2007). However, little is known about the impact of executive deficits on PM functioning in MS.

Moreover, the degree to which executive functions and even RM are recruited in PM varies greatly according to the conditions in which cue detection and intention retrieval take place. Based on the multiprocess framework (McDaniel & Einstein, 2000), detection and retrieval may range from a relatively automatic process, through

the involuntary capturing of attention, to strategic environmental monitoring, assured by an executive attentional system. Less executive and RM involvement is required during spontaneous detection and/or retrieval of the intention (McDaniel & Einstein, 2000). The characteristics of the event-based PM target (cue) influence the effectiveness of such processes. One such feature is the distinctiveness (or salience) of the cue relative to its context (e.g., capitalizing the target word). It is proposed that attention is involuntarily captured (and shifted from the ongoing task) by a perceptually salient cue, thereby allowing its automatic detection. The retrieval of the PM intention can also be spontaneous, if cue detection brings the intended action to mind relatively automatically.

Past studies have shown that a more salient target enhances PM performance among young (Brandimonte & Passolunghi, 1994; McDaniel & Einstein, 1993) and older adults, whom PM performance is nearly perfect under such conditions, whereas more PM failures occur when the target is non-salient (Einstein, McDaniel, Manzi, Cochran, & Baker, 2000). In order to examine cue salience on PM performance, McDaniel, Glisky, Rubin, Guynn, and Routhieaux (1999) developed a PM task, in which the participant while answering to a series of trivia questions, has to identify questions that contain a cue (PM word), that is either highlighted using bold-faced type (salient) or appears in normal font (non salient). Using this task, they showed that high-salience cues improved seniors' PM performance. Interestingly, they found that frontal functions, measured by cognitive executive tests, also had more impact on PM performance than hippocampal functioning (RM tests). Low-frontal participants performed worse than all other participants on the PM task, which supports the involvement of executive functions in PM. However, no significant interaction between frontal functioning and cue salience was found, although low-executive elders' PM performance improved when the cue was salient.

Nonetheless, to our knowledge, the impact of cue distinctiveness on MS patients' PM performance has not been investigated, especially with regard to cognitive functioning (RM and executive functions), although it would enable a better understanding of their PM deficits. Therefore, based on the results obtained with an elderly population, we adapted McDaniel et al.'s (1999) PM task to assess the impact of cue distinctiveness on PM functioning in MS patients. More specifically, the goal of this study was to investigate whether cue distinctiveness would improve patients' PM performance, through more automatic target (cue) detection. We also wanted to better understand the impact of cue salience on PM, given the executive and RM deficits in MS, using a comprehensive neuropsychological assessment.

We expected that MS patients would perform worse than controls on our PM task, irrespective of the cue's distinctiveness. We also predicted that all participants' PM performance would improve when the cue was highly salient (target word capitalized), due to more automatic target detection (PC). However, we expected that MS patients would not benefit in the same way from cue distinctiveness, depending on their cognitive functioning. More specifically, since cue salience seems to reduce the frontal lobes' involvement by decreasing the need for effortful strategic monitoring of the environment, we predicted that dysexecutive MS patients would perform better when the cue was salient, since it would compensate for their deficits. Furthermore, MS patients with RM deficits would benefit less from cue salience, since it has little impact on action retrieval (RC), especially if encountering the prospective target brings the intended action to mind relatively automatically.

3.3 METHOD

3.3.1 Participants

Thirty-nine MS patients were recruited from the multiple sclerosis clinics at Hôpital Notre-Dame (CHUM) and Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal (HSCM). They all satisfied the 2005 Revision of the McDonald Diagnostic Criteria (Polman et al., 2005) and were diagnosed with relapsing-remitting ($n = 27$, time since first symptoms ($M = 12.33$, $SD = 9.97$ years), secondary progressive ($n = 5$, $M = 16.20$, $SD = 11.41$ years), or primary progressive MS ($n = 5$, $M = 10$, $SD = 5.48$ years), or clinically isolated syndrome ($n = 2$, $M = 3$, $SD = 1.41$ years). Among the patients, 69% were on disease-modifying therapy, for an average of 4.14 ($SD = 4.54$) years. Other medications such as stimulants (Modafinil, Methylphenidate, Amantadine), acetylcholinesterase inhibitors, antidepressants with stimulant effects and benzodiazepines (regular use) were accepted for this group, as long as the prescribed dose had been stable for at least one month prior to the study. Patients were excluded for (a) sensory or motor deficits that might interfere with cognitive testing; (b) a history of drug abuse or a nervous system disorder other than MS; (c) a Beck Depression Inventory – Fast Screen (BDI-FS) score greater than 7, indicating possible depression (Beck, Steer, & Brown, 2000);² (d) a score on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) greater than 7; (e) an MS relapse in the month prior to enrolment, or between screening and neuropsychological testing; or (f) use of

² Four out of 39 patients had a BDI-FS score above 7. Following a clinical diagnostic assessment, they were found not to be depressed and were included in the study.

corticosteroids in the last 30 days, or analgesics that could interfere with cognitive performance.

Eighteen healthy controls, matched for age, education and gender were recruited among the CHUM's staff using posters and ads. They were not eligible to participate if they had a history of drug abuse, psychiatric, neurological or developmental disorder or other medical conditions that could affect neuropsychological performance (e.g., traumatic brain injury, stroke). Controls with a score under 26 on the Montreal Cognitive Assessment test (MoCA), a screening test for cognitive impairment, were also excluded from this study.

All participants were recruited on a voluntary basis and signed informed consent was obtained. All participants were aged between 20 and 65 years old and spoke French. The demographic data are presented in Table 1. The CHUM and HSCM ethics committees approved this study. Participants included in this study are the same as our previous one (Dagenais et al., 2016).

[INSERT TABLE 1 HERE]

3.3.2 Procedures

All participants had two evaluation sessions (3 to 3 1/2 hours each) scheduled in the morning. MS patients' assessment took place either at one of the hospitals (CHUM or HSCM) or at their homes, at their convenience. They were recruited during follow-up visits with their neurologist at the MS clinic. Control participants completed a short

medical history questionnaire to ensure eligibility and were evaluated at the CHUM. All participants received \$30 compensation.

3.3.3 Measures

Screening tests and questionnaires. The MoCA Test was administered to all participants to screen for cognitive functioning (Dagenais et al., 2013; Nasreddine et al., 2005). MS patients also completed the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; (Snaith, 2003), the BDI-FS (Benedict, Fishman, McClellan, Bakshi, & Weinstock-Guttman, 2003) and the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (Benedict, Munschauer, et al., 2003), a questionnaire assessing cognitive dysfunction in MS.

Prospective memory evaluation. The PM task used in this study was adapted from McDaniel et al.'s (1999) widely used task. The ongoing task consists of a computerized multiple-choice test. Sixty short general knowledge questions were either invented (Drolet & Marcone, 2011) or selected from a trivia board game (*Docte Rat*, 2009). For each question, three response options were proposed and participants had to select the appropriate one (a, b or c) by pressing the key on the keyboard (marked with yellow stickers: A, B or C). To ensure that participants were truly involved in the ongoing task, each trivia question was followed by a question assessing the validity of their response (How confident are you with the answer provided?, ranging from 1: not confident to 5: very confident), by pressing the corresponding number on the keyboard.

A prospective task was embedded in this test: every time the word *premier* (target word: "first" in English) appeared in the question, participants had to press the

keyboard's spacebar (marked with a red sticker). The salience of the target word was manipulated as follows: it was either capitalized (PREMIER; salient) or written normally (premier; non-salient). Five targets were salient and five were not, for a total of ten prospective targets. Five semantic (word *dernier* ["last"] capitalized) and five perceptual distractors (any other word capitalized) were embedded in the test, to increase its difficulty and control for the salience effect (to prevent participants from pressing the spacebar as soon as they saw a capitalized word, without making sure it was the target word). Total scores for the number of target words detected (PC; total out of 10) were computed and examined according to target salience (total of 5 salient and 5 non-salient). Total scores were also computed for the RC (total out of 2: 1 point for recalling the right target word and 1 point for remembering the appropriate action) and the distractors (semantic and perceptual, out of 5 each).

Participants were told that later during the session, they would complete a general knowledge task in which they would have to (a) answer each question to the best of their knowledge; (b) indicate their level of confidence in the answer provided; and (c) press the spacebar each time the word "first" appeared in the question, either before or after answering the question (prospective task). A two-item practice was completed, with appropriate feedback for the prospective item. Then, a 20-minute delay filled with other tasks, specifically chosen not to interfere with the PM task, was inserted between the formation of the intention (PM instruction) and the time it had to be executed (knowledge task), which is a crucial aspect of PM (McDaniel & Einstein, 2000). The participants then completed the PM task (length of 20 minutes). Immediately afterward, they were questioned about whether they remembered the target word and the action of pressing the spacebar, either in free recall, cued recall or recognition (multiple choice). Patients were also questioned about whether they used a strategy during the task. Two versions of the task were created, in which the

salience of the first target varied. Participants were randomly assigned to the two versions in equal numbers.

Neuropsychological evaluation. Most of the tests included in the neuropsychological test battery are commonly used in the assessment of MS patients (Benedict et al., 2006; Benedict et al., 2002; Rao et al., 1991). Detailed descriptions of those tests can be found in Lezak, Howieson, Bigler, and Tranel (2012). Motor function and visuomotor coordination were assessed by the Nine-Hole Peg Test and the Purdue Pegboard Test. Visuospatial memory was evaluated using immediate and delayed recalls on the Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF), the Brief Visual Memory Test (BVMT-R) and the 10/36 Spatial Recall Test, while the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and two subtests of the Wechsler Memory Scale – III (logical memory and paired associates) were used as measures of verbal memory. The Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT, 3 seconds) and the WAIS-III Digit Span subtest allowed the evaluation of working memory. Perceptual and visuo-constructional functions were assessed using the copy of the ROCF and the Benton Judgment of Line Orientation. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and the PASAT were used to assess information processing speed, while attentional capacities were evaluated using the Ruff 2 & 7 and the Bells Test. Finally, executive functions were measured with the Trail Making Test (parts A and B), the WISC-R Mazes (Spreeen & Strauss, 1998), the Multiple Errands Task (adapted from Shallice & Burgess, 1991), the Verbal Fluency Task (phonemic: P; semantic: animals; alternating: vegetables-musical instruments), and by two subtests of the Delis-Kaplan Executive Functions Scale (D-KEFS), the Color-Word Interference Test and the Sorting Test.

3.3.4 Statistical strategy

Normal controls and MS patients were compared on demographic characteristics using independent t-tests (age, education and MoCA total score) or chi-square (χ^2 : gender). Normal distribution of each cognitive variable was examined and appropriate transformations were performed. Between-group comparisons on neuropsychological variables were performed with analyses of covariance (ANCOVAs), with age as a covariable (except for HC vs high-executive MS comparisons). Variables were computed for the PM task and normal distribution was examined. Due to an atypical distribution on these variables, a non-parametric test (Mann-Whitney) was used for between-group comparisons (MS patients vs. controls) on PM variables.

Computation of composite scores. Neuropsychological tests were grouped into factors to reduce the number of cognitive measures. All cognitive scores were transformed in standardized z-scores to create those factors (cognitive composite scores). The score was multiplied by -1 for time and error variables, to ensure that a higher z-score represents better performance. Then, the cognitive variables included in these composite scores were selected according to their relevance to each score, based on clinical and theoretical knowledge. Factor analyses were performed to verify the quality of each composite score and reliability analyses (Cronbach's alpha: α) were conducted to determine their internal validity. Two factors were obtained: executive functions ($\alpha = .81$) and memory ($\alpha = .93$). The variables included in each factor are listed in Table 2.

[INSERT TABLE 2 HERE]

Logistic regression analyses. Logistic regression analyses were conducted to examine the impact of memory and executive composite scores on PM performance among all MS patients. The dependent variable (total PM score) was dichotomized into two subgroups (pass or fail) according to their scores on this variable, based on the group's median. Since they correlated significantly with the cognitive factors, age and years of education were introduced in a first block of independent variables. The Memory composite score was then added in a second block to determine its impact on PM performance, once age and education were controlled for. Finally, the third block included the Executive composite score to find out if this factor contributed significantly to the model. The significance of the Wald statistic was examined for each block to determine whether each set of independent variables made a significant contribution to the prediction of the outcome. The relative contribution of each independent variable to the variation of the dependent variable was assessed using the interpretation of the odds ratio.

Performance as a function of executive level. To better understand the results of the logistic regression analyses, we divided MS patients into two subgroups according to their z-scores on the executive factor, based on the group's median. Subsequently, between-group comparisons (controls vs. low- vs. high-functioning MS patients) on PM variables were performed using the non-parametric Mann-Whitney test. Similarly, within-subject comparisons (low- or high-functioning MS patients' performances on salient vs. non-salient conditions) were performed using the non-parametric Wilcoxon signed-rank test.

3.4 RESULTS

The demographic characteristics of each group of participants are presented in Table 1. Controls and MS patients did not differ for age, gender and education, since

they were matched on these characteristics. According to the EDSS scores, the patients were rather mildly physically impaired by MS with a median score of 2.50 (scores ranging from 0 to 6.50). However, they were cognitively impaired compared to controls, since they significantly differed on the MoCA total score ($F [1,53] = 11.14, p = 0.002, \eta^2 = .17$). MS patients reported no significant symptoms of anxiety or depression on the HADS questionnaire (Anxiety mean score = 7.89, $SD = 4.68$; Depression mean score = 5.74, $SD = 4.19$) or on the BDI-FS (mean score = 3.40, $SD = 3.09$).

3.4.1 Group Performance on the PM Task

As expected, MS patients performed worse than controls on the PM task. A significant between-group difference was found for the total PM score ($U = 184.50, Z = -2.94, p = .003, r = -.39$). Hence, MS patients failed to detect the prospective cue more often than controls. In fact, healthy controls performed nearly perfectly; half had perfect scores, and the other half made either one or two mistakes (out of ten). Four participants (three patients, one control) wrongly detected a semantic foil on one occasion, and only one other patient detected a perceptual foil. However, no significant between-group difference was observed for the detection of semantic or perceptual foils. All participants also correctly remembered the nature of the intention and the action to be performed when asked at the end of the task, suggesting that failure to execute the intention cannot be attributed to RM problems.

3.4.2 Predictors of MS patients PM performance

To better understand PM failures among MS patients, a logistic regression analysis was performed on their dichotomized PM scores. Summary results of this regression with the dichotomized PM total score as a dependent variable are presented in Table 3. MS patients' age, education, memory score and executive score were added successively in three blocks as independent variables.

Age and education did not contribute significantly to the model (respectively, $p = .228$, $p = .624$). These factors did not predict whether a participant would pass or fail the PM task significantly better than the constant model (i.e., all predictor variables omitted; $\chi^2(2) = 0.31$, $p = .985$). Adding the Memory score into the model did not allow for better prediction of participants' classification ($\chi^2(3) = 3.69$, $p = .298$), since this score did not contribute significantly to PM variation ($p = .825$).

Interestingly, a significant contribution to PM variation was made by the Executive score ($p = .024$), indicating that a unit change in executive functioning increased the probability of being in the high-functioning group on the dichotomized PM score. However, the exact value of this increase (odds ratio) could not be accurately assessed, given the wide confidence interval. The inclusion of the Executive score into the model best predicted participants' performance, compared to the previous model ($\chi^2(4) = 10.24$, $p = .036$). Hence, it seems that only executive functioning has a significant impact on differences in MS patients' probability of success on the PM task.

[INSERT TABLE 3 HERE]

3.4.3 MS Patients' Executive Functioning

To better understand the impact of executive functioning on MS patients' PM performances in relation to cue salience, the MS group was divided into two subgroups according to their z-scores on the executive factor, based on the group's median. Subsequently, between-group comparisons (MS patients with low- versus high-executive scores versus controls) on cognitive and PM variables were performed using non-parametric tests (Mann-Whitney).

Low-executive MS patients scored lower for total PM than high-executive patients ($U = 109.50$, $z = -2.29$, $p = .022$, $r = -0.36$). Interestingly, the high-executive group's performance on this variable did not differ from the controls'. Both low- and high-executive MS patients benefited from cue salience, since their PM performance significantly improved in the salient condition, compared to the non-salient one (low: $z = -2.72$, $p = .007$, $r = -0.62$; high: $z = -2.60$, $p = .009$, $r = -0.58$), using a within-subject non-parametric test (Wilcoxon signed-rank test). In fact, as Table 4 shows, all groups, including controls, benefited from cue salience. However, regarding the MS groups' performance in the salient versus non-salient condition, while they differed significantly when the cue was not salient ($U = 112.5$, $z = -2.23$, $p = .028$, $r = -0.36$), they did not in the salient cue condition, although the difference approached significance ($U = 125.0$, $z = -2.09$, $p = .070$, $r = -0.33$). Hence, the effect of salience is modest, but it is nevertheless indicative and interesting. Indeed, it seems that the low-executive MS group benefited more from cue salience, in some way. Furthermore, high-executive patients' PM performance in both conditions did not significantly differ from the healthy controls', which suggests that they performed well irrespective of cue salience.

[INSERT TABLE 4 HERE]

3.4.4 Neuropsychological tests' results

As expected, low- and high-executive MS patients' performance on the cognitive tests differed significantly for executive measures, according to ANCOVAs, as shown in Table 5. However, their memory, attentional and visuoperceptual performance did not differ, unless executive functions were involved in these tests. For example, a significant difference was found for some memory measures, but only those involving executive functions (i.e., ROCF, paired associates). The two groups did not differ on pure memory measures (i.e., percentage of retention between delayed and immediate recalls), nor on pure attentional or visuospatial tests. Moreover, only low-executive MS performances significantly differed from the controls' on the executive tests, whereas high-executive MS obtained comparable performances. These results support that MS patients included in the low- and high-executive groups differed only on measures strictly related to executive functions, confirming that the low-executive group actually showed executive deficits, whereas high-executive patients did not. Furthermore, our results regarding executive functioning cannot be attributed to other cognitive functions.

[INSERT TABLE 5 HERE]

3.5 DISCUSSION

As predicted, MS patients performed worse than controls on the PM task. In fact, while healthy controls performed nearly perfectly, MS patients often failed to detect prospective cues, confirming that PM deficits affect this population. Interestingly, they failed even when they managed to recall the nature of the prospective intention (i.e., press the spacebar when they saw the word "first") at the end of the PM task,

which suggests that failure to detect cannot be explained by RM inefficiency. However, the true novelty of our results resides in the demonstration that cue detection is closely related to executive functions, and not to RM, since PM performance is best predicted by executive functioning and not by RM. Hence, RM seems to be necessary in PM, but insufficient, even in a PM task where a significant contribution of RM is expected (weak association between cue and action), where once again, PM performances were better explained by executive functioning (Dagenais et al., 2016). Cue salience also seems to facilitate cue detection, since it improved all patients' PM performance. Nonetheless, this impact seems to be somehow related to executive functioning, since MS patients with executive deficits (low-executive) benefited slightly more from cue salience than their high-executive counterparts, even if the salience effect was modest between the groups. It should be noted that, even though one might think that the task used in this study is one of vigilance, it is actually a PM task, since it respects the principles established in PM (Brandimonte, Ferrante, Feresin, & Delbello, 2001). Hence, the degree of absorption needed to successfully complete the ongoing trivia task is sufficient enough to prevent the maintenance of the intention in working memory and the delay between each target was long enough.

Using a very similar task, McDaniel et al. (1999) obtained comparable results: high-frontal elderly participants performed significantly better than the low-frontal group on a PM task, whereas no significant difference was obtained for the low/high-hippocampal groups. Hence, they suggested that significant processes in PM tasks involving cue detection are sustained by prefrontal systems. Moreover, elderly participants performed better with highly salient cues, but without any significant interaction between frontal status and cue salience, meaning that although both groups benefited from cue salience, the low-frontal group's performance remained

worse than the high-frontal group's even in the highly salient cue condition, similar to our results.

One potential explanation of the beneficial impact of cue salience on PM may be that a salient target involuntarily captures attention, which automatically switches from the ongoing task, so a cue can be spontaneously detected after quick recognition of its significance (according to McDaniel & Einstein's multiprocess framework, 2000). Hence, cue distinctiveness increases the probability that it will be detected even if the subject is not actively monitoring the environment (Einstein et al., 2005). Once a highly salient cue is detected, very little effortful processing is required to retrieve the prospective intention (pressing the spacebar). In fact, McDaniel, Guynn, and Einstein (1997, as cited in McDaniel et al., 1999) showed that older adults' performance did not decline for highly salient cues when a divided attention condition was added to the ongoing task, suggesting that once the cue is noticed, intention retrieval is almost automatic. The reduced need for strategic monitoring and effortful retrieval processes with highly salient cues lessens the need for executive function involvement, thus helping patients with executive deficits (McDaniel et al., 1999).

The beneficial impact of cue distinctiveness on PM had been demonstrated in other populations, including young adults (Einstein et al., 2000; McDaniel & Einstein, 2007, 2011), older adults (Brandimonte & Passolunghi, 1994), patients with mild cognitive impairment (MCI; Cherry et al., 2001; Eusop-Roussel & Ergis, 2008), and children (Mahy, Moses, & Kliegel, 2014). Blanco-Campal, Coen, Lawlor, Walsh, and Burke (2009) concluded that the non-salient condition allowed better discrimination between MCI patients and normal controls. The MCI group failed more often under such conditions, probably due to a lack of strategic attentional resources needed to monitor a non-salient PM cue. Very similar conclusions were drawn by Mahy et al. (2014) concerning preschool children. First, they demonstrated that high cue salience

greatly facilitated children's PM performance and hypothesized that salience increased the likelihood of cue detection through automatic detection processes (less effortful mechanisms needed). Even more interestingly, they showed that executive functions (composite score) were positively related to PM. Specifically, they demonstrated that inhibition accounted for a significant proportion of the PM performance variation for non-salient cues but a marginal proportion for salient ones. In fact, inhibition entirely mediated the relation between age and PM performance. Mahy et al. suggested that salience allowed children to withdraw their attention from the ongoing task, since they had difficulty inhibiting the preponderant response to treat the PM cue as a regular item. This conclusion resembles that of McDaniel et al. (1999), who suggested that low-frontal participants' underachievement was probably due to inefficient inhibitory mechanisms, which meant they had trouble interrupting the ongoing task to execute the prospective intention.

In fact, the role of inhibition, among other executive functions, in PM has been demonstrated in many studies, with children (Ford, Driscoll, Shum, & Macaulay, 2012; Kliegel et al., 2013) and older adults. Some studies of aging showed that age differences in PM are closely related to executive functioning; certain executive functions predict PM performance better than age alone (Kliegel, Ramuschkat, & Martin, 2003; Schnitzspahn, Stahl, Zeintl, Kaller, & Kliegel, 2013). More specifically, Schnitzspahn et al. (2013) demonstrated that event-based PM tasks required good inhibiting functions to allow the inhibition of possibly distracting items, whereas flexibility was required in time-based PM tasks to shift efficiently between the PM and ongoing tasks. Furthermore, Kliegel et al. (2003) showed that not all executive functions contribute to PM performance to the same extent; inhibition and switching are the main predictors of PM in aging.

It is now well accepted that the frontal lobes are greatly involved in executive functioning, including inhibition and cognitive flexibility (Royall et al., 2002). Interestingly, the involvement of executive functions in PM deficits among MS patients could be explained, at least partly, by the possible relation between cerebral areas solicited during a PM task and brain regions highly susceptible to MS lesions, or plaques. Hence, the prefrontal cortex (BA8, 9, 10) is now well established as being recruited and activated during a PM task (Burgess, Quayle, & Frith, 2001; Okuda et al., 2007). It is known to be involved namely in retention and recuperation of internally driven behavior and in attention shifting. Furthermore, the prefrontal cortex is highly susceptible to cortical atrophy due to lesions, or plaques, in MS (Grassiot, Desgranges, Eustache, & Defer, 2009; Sailer et al., 2003). Thus, these lesions could not only explain the very common executive deficits associated with MS, but also the resulting PM failures among these patients. However, such explanation remains highly hypothetical since no study has yet used brain-imaging techniques to investigate this possible relationship in MS.

A possible limitation on our study could be that we looked at executive functions as a whole, rather than as separate functions (inhibition, flexibility, working memory, etc.). The small sample size could be another limitation, although it is larger than those in many previous studies. The abnormal data distribution, as is frequently observed when studying PM, prevented us from using parametric statistical analyses. Finally, another limitation in studying PM is the presence of ceiling effects among healthy controls and high-functioning MS patients, making it difficult to examine PM improvements. A future study could increase the task's difficulty level just enough to make it harder for high-functioning participants, while still preventing floor effects among patients with cognitive impairments.

Future studies could also look at the involvement of specific executive functions, such as inhibition, switching, working memory and processing speed, in PM among MS patients. Identifying the exact executive functions involved in PM and impaired in MS could help clinicians develop better-adapted intervention strategies to improve PM functioning. Furthermore, improving executive functioning may also increase patients' quality of life (QoL), since executive functions are known to predict employment status in MS (Benedict et al., 2005). Likewise, since PM efficiency is known to be closely related to QoL (Woods et al., 2008), it would be interesting to examine the relations between executive functioning, PM and QoL in MS.

To conclude, this study adds to the growing evidence of PM deficits in MS and sheds new light on the underlying processes involved. Specifically, executive functioning plays an undeniable role in PM; compensating for executive deficits in MS by using cue salience seems to have a beneficial impact on patients' PM performance. Finally, PM-related complaints should be addressed by clinicians and evaluated in relation to MS patients' cognitive functioning.

Acknowledgments

We are grateful to the participants involved in this study. We would like to thank Josée Poirier and Nathalie Caron, nurses at the CHUM and HSCM multiple sclerosis clinics respectively, for their helpful contributions to the recruitment of the patients. We would also like to thank Jill Vandermeerschen for her greatly appreciated help with statistical analyses.

Disclosure: E. Dagenais received a FRQS scholarship for this project.

A. Tremblay, M. Demers, C. Jobin, E. Roger and I. Rouleau have no disclosures.

P. Duquette has served on editorial boards, has been supported to attend meetings by EMDSerono, Biogen-Idec, Novartis, Genzyme, and TEVANEuroscience and holds grants from the CIHR and the MS Society of Canada.

3.6 REFERENCES

- Amato, M. P., Ponziani, G., Siracusa, G., & Sorbi, S. (2001). Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*, 58(10), 1602-1606.
- Beck, A., Steer, R. A., & Brown, G. K. (2000). *Manual for the Beck Depression Inventory - Fast Screen for Medical Patients*. San Antonio, TX.: Psychological Corporation.
- Benedict, R. H., Bruce, J. M., Dwyer, M. G., Abdelrahman, N., Hussein, S., Weinstock-Guttman, B., . . . Zivadinov, R. (2006). Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Archives of neurology*, 63(9), 1301-1306. doi:63/9/1301 [pii] 10.1001/archneur.63.9.1301
- Benedict, R. H., Fischer, J. S., Archibald, C. J., Arnett, P. A., Beatty, W. W., Bobholz, J., . . . Munschauer, F. (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *The Clinical neuropsychologist*, 16(3), 381-397. doi:10.1076/clin.16.3.381.13859
- Benedict, R. H., Fishman, I., McClellan, M. M., Bakshi, R., & Weinstock-Guttman, B. (2003). Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 9(4), 393-396.
- Benedict, R. H., Munschauer, F., Linn, R., Miller, C., Murphy, E., Foley, F., & Jacobs, L. (2003). Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Multiple Sclerosis*, 9(1), 95-101.
- Benedict, R. H., Wahlig, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of Neurological Sciences*, 231(1-2), 29-34. doi:S0022-510X(04)00503-9 [pii]10.1016/j.jns.2004.12.009
- 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(1), 154-159. doi:10.1017/S1355617708090127
- Brandimonte, M. A., Ferrante, D., Feresin, C., & Delbello, R. (2001). Dissociating prospective memory from vigilance processes. *Psicológica*, 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*, 47(3), 565-587.
- Bravin, J. H., Kinsella, G. J., Ong, B., & Vowels, L. (2000). A study of performance of delayed intentions in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(3), 418-429. doi:10.1076/1380-3395(200006)22:3;1-V;FT418

- Burgess, P. W., Quayle, A., & Frith, C. D. (2001). Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*, 39(6), 545-555.
- Cherry, K. E., Martin, R. C., Simmons-D'Gerolamo, S. S., Pinkston, J. B., Griffing, A., & Gouvier, W. D. (2001). Prospective remembering in younger and older adults: role of the prospective cue. *Memory*, 9(3), 177-193. doi:10.1080/09658210143000092
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151. doi:S1474-4422(08)70259-X [pii]10.1016/S1474-4422(08)70259-X
- Chiaravalloti, N. D., Genova, H. M., & DeLuca, J. (2015). Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Front Neurol*, 6, 67. doi:10.3389/fneur.2015.00067
- Clavelou, P., Auclair, C., Taithe, F., & Gerbaud, L. (2009). [Quality of life in multiple sclerosis]. *Revue Neurologique (Paris)*, 165 Suppl 4, S123-128. doi:10.1016/S0035-3787(09)72123-X
- Dagenais, E., Rouleau, I., Demers, M., Jobin, C., Roger, E., Chamelian, L., & Duquette, P. (2013). Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 40(3), 410-415.
- Dagenais, E., Rouleau, I., Tremblay, A., Demers, M., Roger, E., Jobin, C., & Duquette, P. (2016). 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
- Davis, A., Williams, R. N., Gupta, A. S., Finch, W. H., & Randolph, C. (2015). Evaluating Neurocognitive Deficits in Patients with Multiple Sclerosis via a Brief Neuropsychological Approach. *Applied Neuropsychology : Adult*, 1-7. doi:10.1080/23279095.2014.949717
- Demers, M., Rouleau, I., Scherzer, P., Ouellet, J., Jobin, C., & Duquette, P. (2011). Impact of the cognitive status on the memory complaints in MS patients. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 38(5), 728-733.
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology, Learning, Memory, and Cognition*, 16(4), 717-726.
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Manzi, M., Cochran, B., & Baker, M. (2000). Prospective memory and aging: forgetting intentions over short delays. *Psychology and Aging*, 15(4), 671-683.
- 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. *Journal of experimental Psychology: General*, 134(3), 327-342. doi:10.1037/0096-3445.134.3.327
- Eusop-Roussel, E., & Ergis, A. M. (2008). [Prospective memory in normal aging and Alzheimer's disease]. *Psychologie Neuropsychiatrique du Vieillissement*, 6(4), 277-286. doi:10.1684/pnv.2008.0150
- Ferreira, M. L. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 68(4), 632-641.
- Ford, R. M., Driscoll, T., Shum, D., & Macaulay, C. E. (2012). Executive and theory-of-mind contributions to event-based prospective memory in children: exploring the self-projection hypothesis. *Journal of Experimental Children Psychology*, 111(3), 468-489. doi:10.1016/j.jecp.2011.10.006
- Grassiot, B., Desgranges, B., Eustache, F., & Defer, G. (2009). Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J Neurol*, 256(9), 1397-1412. doi:10.1007/s00415-009-5108-4
- 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
- Kliegel, M., Mahy, C. E., Voigt, B., Henry, J. D., Rendell, P. G., & Aberle, I. (2013). The development of prospective memory in young schoolchildren: the impact of ongoing task absorption, cue salience, and cue centrality. *Journal of Experimental Children Psychology*, 116(4), 792-810. doi:10.1016/j.jecp.2013.07.012
- Kliegel, M., Ramuschkat, G., & Martin, M. (2003). [Executive functions and prospective memory performance in old age: an analysis of event-based and time-based prospective memory]. *Z Gerontol Geriatr*, 36(1), 35-41. doi:10.1007/s00391-003-0081-5
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press, Inc.
- Mahy, C. E., Moses, L. J., & Kliegel, M. (2014). The impact of age, ongoing task difficulty, and cue salience on preschoolers' prospective memory performance: the role of executive function. *Journal of Experimental Children Psychology*, 127, 52-64. doi:10.1016/j.jecp.2014.01.006
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (1993). The importance of cue familiarity and cue distinctiveness in prospective memory. *Memory*, 1(1), 23-41. doi:10.1080/09658219308258223
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and Automatic Processes in Prospective Memory Retrieval: A Multiprocess Framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14, 127-144.

- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective Memory: An Overview and Synthesis of an Emerging Field*. USA: Sage Publications, inc.
- 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., Glisky, E. L., Rubin, S. R., Guynn, M. J., & Routhieaux, B. C. (1999). Prospective memory: a neuropsychological study. *Neuropsychology*, 13(1), 103-110.
- McDaniel, M. A., Guynn, M. J., & Einstein, G. O. (1997). *Prospective memory: Two views and some new data*. Paper presented at the 38th Annual Meeting of the Psychonomic Society, Philadelphia.
- Miller, A. K., Basso, M. R., Candilis, P. J., Combs, D. R., & Woods, S. P. (2014). Pain is associated with prospective memory dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 36(8), 887-896. doi:10.1080/13803395.2014.953040
- Mitchell, A. J., Benito-Leon, J., Gonzalez, J. M., & Rivera-Navarro, J. (2005). Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurology*, 4(9), 556-566. doi:10.1016/S1474-4422(05)70166-6
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., . . . 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. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343(13), 938-952. doi:10.1056/NEJM200009283431307
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Yamadori, A., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2007). Differential involvement of regions of rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10) in time- and event-based prospective memory. *Int J Psychophysiol*, 64(3), 233-246. doi:10.1016/j.ijpsycho.2006.09.009
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H. P., Kappos, L., . . . Wolinsky, J. S. (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology*, 58(6), 840-846. doi:10.1002/ana.20703
- Rao, S. M., Leo, G. J., Bernardin, L., & Unverzagt, F. (1991). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*, 41(5), 685-691.
- Rendell, Henry, J. D., Phillips, L. H., de la Piedad Garcia, X., Booth, P., Phillips, P., & Kliegel, M. (2012). Prospective memory, emotional valence, and multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 34(7), 738-749. doi:10.1080/13803395.2012.670388

- Rendell, Jensen, F., & Henry, J. D. (2007). Prospective memory in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 410-416. doi:10.1017/S1355617707070579
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., . . . Coffey, C. E. (2002). Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(4), 377-405.
- Sailer, M., Fischl, B., Salat, D., Tempelmann, C., Schonfeld, M. A., Busa, E., . . . Dale, A. (2003). Focal thinning of the cerebral cortex in multiple sclerosis. *Brain*, 126(Pt 8), 1734-1744. doi:10.1093/brain/awg175
- Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., & Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental Psychology*, 49(8), 1544-1553. doi:10.1037/a0030579
- Shallice, T., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114 (Pt 2), 727-741.
- 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. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.005
- Snaith, R. P. (2003). The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and quality of life outcomes*, 1, 29. doi:10.1186/1477-7525-1-29
- Spren, O., & Strauss, E. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*. New-York: Oxford University Press, Inc.
- Sullivan, M., Edgley, K., & Dehoux, E. (1990). A survey of multiple sclerosis. Part 1: Perceived cognitive problems and compensatory strategy use. *Canadian Journal of Rehabilitation*, 4, 99-105.
- Thelen, J. M., Lynch, S. G., Bruce, A. S., Hancock, L. M., & Bruce, J. M. (2014). Polypharmacy in multiple sclerosis: relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance. *J Psychosom Res*, 76(5), 400-404. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.02.013
- Twamley, E. W., Woods, S. P., Zurhellen, C. H., Vertinski, M., Narvaez, J. M., Mausbach, B. T., . . . Jeste, D. V. (2008). Neuropsychological substrates and everyday functioning implications of prospective memory impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 106(1), 42-49. doi:10.1016/j.schres.2007.10.030
- West, R., McNerney, M. W., & Krauss, I. (2007). Impaired strategic monitoring as the locus of a focal prospective memory deficit. *Neurocase*, 13(2), 115-126. doi:10.1080/13554790701399247
- Woods, S. P., Iudicello, J. E., Moran, L. M., Carey, C. L., Dawson, M. S., & Grant, I. (2008). HIV-associated prospective memory impairment increases risk of

dependence in everyday functioning. *Neuropsychology*, 22(1), 110-117.
doi:10.1037/0894-4105.22.1.110

Table 1

Descriptive Statistics on MS Patients' and Controls' Demographic Characteristics

	MS Patients	Controls
N	39	18
Demographic data		
Sex: Women (%)	31 (79%)	12 (67%)
Age: $M \pm SD$	45 ± 11.21	39.61 ± 12.19
Education: $M \pm SD$	14.2 ± 2.82	15.6 ± 3.38
MoCA total score: $M \pm SD$	$25.21 \pm 2.68^{**}$	$27.63 \pm 1.71^{**}$

Note. MoCA = Montreal Cognitive Assessment; $^{**} p < .01$

Table 2

List of the Variables Contributing to Each Cognitive Factor

Cognitive Factors and Tests	Dependent Measures
Executive Function Index	
Mazes Subtest (WISC-III)	Maze #3 (time) Maze #4 (time)
Multiple Errands Test	Total time score Planning score Total score
Trail Making Test B	Total time score
Verbal Fluency Test	Total words (90 seconds)
Switching Condition	Total switches (90 seconds)
Stroop Test	
Inhibition Condition	Total time score
Switching Condition	Total time score
Sorting Subtest (D-KEFS)	Number of correct sorts Description score
Memory Index	
RAVLT	Total (trials 1 to 5) Delayed recall
Paired Associates (WMS-III)	Total (trials 1 to 4) Delayed recall
Logical Memory (WMS-III)	
Story A	Immediate recall

Story B	Delayed recall
	2 nd trial
ROCF	Delayed recall
	Immediate recall
	Delayed recall
BVMT-R	Total (trials 1 to 3)
	Delayed recall
10/36 Spatial Recall Test	Total (trials 1 to 3)
	Delayed recall

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

Table 3

*Summary of Logistic Regression Analysis Predicting MS Patients' Prospective
Memory Scores*

Variable	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>OR</i>	95% CI	Wald statistic	<i>p</i>
Age	.047	.039	1.05	[0.97, 1.13]	1.45	.228
Education	-.076	0.15	0.93	[0.69, 1.26]	0.24	.927
Memory score	.187	0.85	1.21	[0.23, 6.33]	0.05	.825
Executive score	2.448	1.09	11.57	[1.38, 96.73]	5.10	.024

Note. CI = confidence interval for odds ratio (OR).

Table 4

Performance (%) of Healthy Controls, Low- and High-Executive MS Patients in the Salient and Non-Salient Conditions of the PM Task

	Percentage of participants who obtained each score (/5)					
	0	1	2	3	4	5
Low-executive						
Non-salient	31.6	0	15.8	26.3	10.5	15.8
Salient	26.3	5.3	5.3	5.3	10.5	47.4
High-executive						
Non-salient	5	5	10	20	25	35
Salient	0	5	5	5	10	75
Healthy controls						
Non-salient	0	0	0	11.1	33.3	55.6
Salient	0	0	0	0	11.1	88.9

Table 5

Analysis of Covariance Between Healthy Controls, High- and Low-Executive MS Patients on Executive, Memory, Attentional and Visuospatial Tasks

	Low-Executive		HC	Low vs High		Low vs HC		High vs HC	
	<i>M (SD)</i>	<i>M (SD)</i>		<i>p</i> (η^2)		<i>p</i> (η^2)		<i>p</i> (η^2)	
Cognitive Tasks									
Executive Functions									
Maze 4									
Total time (s)	61.16 (43.88)	29.25 (14.25)	25.61 (11.76)	.036 (.12)		.029 (.13)		.339 (.02)	
Verbal Fluency									
Number of switches	13.16 (3.61)	16.80 (2.91)	18.17 (3.63)	.002 (.24)		<.001 (.31)		.207 (.04)	
Stroop									
Inhibition, time	73.68 (20.24)	50.90 (12.17)	47.50 (7.79)	.001 (.25)		<.001 (.34)		.318 (.03)	
Switching, time	83.89 (22.39)	52.90 (10.25)	49.61 (5.75)	<.001 (.39)		<.001 (.47)		.238 (.04)	
Sorting									
Total correct sorts	6.73 (1.73)	9.45 (2.31)	10.72 (1.53)	.001 (.26)		<.001 (.56)		.06 (.10)	

PASAT (3 s)	33.60 (20.21)	52.35 (6.94)	52.22 (6.08)	.001 (.30)	.001 (.30)	.952 (.00)
Digit Span, Backwards	3.95 (1.27)	5.30 (1.38)	4.65 (.93)	.005 (.20)	.120 (.07)	.107 (.07)
Memory						
RAVLT						
Total (trials 1 - 5)	41.32 (9.49)	46.60 (10.44)	53.50 (7.41)	.344 (.03)	.001 (.28)	.026 (.13)
Delayed recall	7.84 (3.13)	9.30 (3.45)	11.11 (2.32)	.435 (.02)	.004 (.22)	.069 (.09)
Retention %	78.53 (22.56)	78.64 (18.40)	86.37 (14.80)	.806 (.00)	.244 (.04)	.165 (.05)
Paired Associates						
Total (trials 1 - 4)	14.47 (8.50)	23.10 (7.63)	24.94 (7.48)	.003 (.23)	.001 (.84)	.457 (.02)
Delayed recall	5.11 (2.58)	6.70 (2.09)	7.28 (1.32)	.035 (.12)	.002 (.24)	.320 (.03)
Retention %	85.16 (32.73)	93.98 (18.50)	101.89 (26.28)	.192 (.05)	.027 (.14)	.286 (.03)
Logical Memory						
B 2 nd trial	14.95 (3.42)	17.80 (4.48)	18.94 (2.84)	.115 (.08)	.003 (.23)	.359 (.02)
B delayed recall	13.00 (3.39)	13.20 (4.41)	17.78 (2.88)	.225 (.04)	<.001 (.35)	.042 (.11)
Retention %	82.21 (10.62)	87.00 (10.18)	90.39 (8.57)	.286 (.03)	.015 (.16)	.277 (.03)
ROCF						
Immediate recall	11.08 (3.51)	18.20 (4.76)	21.86 (4.48)	<.001 (.39)	<.001 (.60)	.020 (.14)
Delayed recall	11.66 (4.55)	18.08 (4.47)	19.72 (5.93)	<.001 (.31)	<.001 (.30)	.337 (.03)
Retention %	104.93 (20.14)	100.97 (14.67)	89.66 (18.93)	.602 (.01)	.037 (.12)	.033 (.12)
BVM-T-R						
Total (trials 1 - 3)	21.89 (7.32)	26.20 (6.79)	28.50 (5.46)	.131 (.06)	.021 (.15)	.306 (.03)

Delayed recall	8.53 (2.46)	10.15 (2.81)	10.83 (1.25)	.072 (.09)	.004 (.21)	.349 (.02)
10/36 Spatial Recall						
Total (trials 1 - 3)	20.11 (4.09)	22.80 (4.14)	24.44 (4.45)	.190 (.05)	.034 (.13)	.245 (.04)
Delayed recall	7.11 (2.33)	7.45 (2.19)	8.44 (1.76)	.860 (.00)	.278 (.04)	.134 (.06)
Attention						
Ruff 2-7, total errors	10.05 (11.76)	8.90 (7.68)	3.67 (3.56)	.400 (.02)	.373 (.03)	.882 (.00)
Bells Test, omissions	3.89 (2.62)	2.35 (1.95)	1.61 (1.42)	.028 (.13)	.005 (.21)	.195 (.05)
Digit Span, forward	5.95 (1.47)	7.50 (1.57)	6.88 (1.11)	.002 (.24)	.040 (.12)	.184 (.05)
Visual						
JLO, total correct	21.74 (4.28)	23.55 (5.56)	26.17 (2.48)	.283 (.03)	.005 (.21)	.074 (.09)

Note. PASAT = Paced Auditory Serial Addition Test; RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; Retention % = (total delayed recall – total immediate recall) x 100; ROCF = Rey-Osterrieth Complex Figure; BVMT = Brief Visual Memory Test; 10/36 Spatial = 10/36 Spatial Recall Test; JLO = Judgment of Line Orientation; with age as covariable when HC vs low-executive MS and high- vs low-executive MS.

CHAPITRE IV

DISCUSSION GENERALE

Les plaintes associées à un problème de la MP sont fréquentes chez les patients avec SP puisqu'ils affecteraient directement leur qualité de vie. Il demeure toutefois que peu d'études se sont penchées sur le fonctionnement de la MP dans la SP, faisant en sorte que, bien qu'une atteinte de la MP soit probable, les mécanismes sous-jacents à une telle atteinte sont toujours très peu connus. Notamment, il demeure incertain si la SP affecte autant la capacité des patients à détecter un indice (CP) qu'à récupérer l'intention en mémoire (CR) lors d'une activité prospective. De plus, selon le modèle des processus multiples de McDaniel & Einstein (2000), plusieurs facteurs, tels que les caractéristiques de l'indice, influencent l'efficacité de ces composantes par le biais de processus automatiques ou stratégiques de détection et de récupération. Ainsi, bien que l'étude de Kardiasmenos et al., (2008) ait exploré l'impact d'une caractéristique de l'indice (lien indice-action) dans la SP, aucune autre étude à ce jour ne s'y est directement intéressée. De surcroît, les processus stratégiques et automatiques de la MP sont reconnus pour recruter, à des degrés divers, les fonctions exécutives et mnésiques (MR), fonctions qui sont fréquemment touchées dans la SP. Pourtant, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à investiguer l'influence des déficits mnésiques et/ou exécutifs des patients SP sur la MP en lien avec la nature de la tâche prospective à effectuer (stratégique vs automatique).

L'objectif principal de cette thèse était donc d'approfondir notre compréhension du fonctionnement de la MP dans la SP en regardant l'impact de certaines caractéristiques de l'indice (lien entre l'indice et l'action dans l'article 1 et saillance de l'indice dans l'article 2) sur la capacité des patients à détecter l'indice (CP) et à récupérer l'intention (CR), tout en tenant compte du niveau de fonctionnement exécutif et mnésique des patients.

Ainsi, dans la première étude, nous avons comparé la performance de 39 patients SP avec celles de 18 témoins sur une tâche prospective faisant varier la force du lien

entre l'indice et l'action prospective. En plus d'étudier l'influence du lien indice-action sur les mécanismes de détection et de récupération en MP, nous avons également évalué le degré d'implication de la mémoire rétrospective et des fonctions exécutives sur la performance à la tâche, en fonction de ce lien (article 1 – chapitre II). Dans une seconde étude, nous avons plutôt investigué l'influence de la saillance de l'indice sur les mécanismes de détection en MP, toujours en lien avec le fonctionnement mnésique et exécutif des patients (article 2 – chapitre III).

4.1. Synthèse des résultats

4.1.1. Première étude : l'impact du lien indice-action sur la récupération de l'intention en MP

Tel qu'attendu, les résultats de cette première étude démontrent que les patients avec SP performant significativement moins bien que les témoins à la tâche prospective, tant à la composante prospective (CP) que rétrospective (CR), ce qui confirme la présence d'un déficit en MP dans la SP, affectant les deux composantes de la MP. Ainsi, les patients omettent fréquemment de détecter les indices prospectifs (PC), et même lorsqu'ils le font, plusieurs oublient l'action prospective associée (RC), particulièrement lorsque l'indice et l'action ne sont pas liés. D'ailleurs, le lien indice-action semble avoir un impact bénéfique sur la récupération de l'intention, alors qu'il est négligeable sur la détection de l'indice. Ceci signifie donc que le lien entre l'indice et l'action ne facilite pas l'identification de l'indice lors de la tâche concurrente. Toutefois, si l'indice est détecté, la récupération de l'action associée en mémoire se fera plus aisément, ce qui est en lien d'ailleurs avec les postulats théoriques en MP. En effet, nos résultats appuient le modèle des processus multiples de McDaniel et Einstein (2000), qui stipule que lorsque l'action est suffisamment

associée à son indice, la simple détection de ce dernier permet la récupération automatique et quasi involontaire de l'action en mémoire par le biais d'un système mnésique associatif, similaire au système hippocampique proposé par Moscovitch (1994). Toutefois, ceci implique nécessairement que l'indice a d'abord été détecté et toujours selon leur modèle, la phase de détection serait plutôt supportée par des mécanismes attentionnels permettant une surveillance de l'environnement. Le lien indice-action n'a donc pas un effet direct sur la détection de l'indice.

Cette distinction qu'apportent nos résultats sur l'impact du lien indice-action sur la composante rétrospective plutôt que sur la composante prospective n'a été faite que dans une autre étude à notre connaissance, qui employait d'ailleurs la même tâche prospective (Lecompte, 2010). En effet, cette étude, effectuée auprès d'ainés avec ou sans maladie d'Alzheimer, a également démontré un impact bénéfique d'un lien fort entre l'indice et l'action sur la récupération de l'intention (CR), alors que le lien n'influçait pas la détection de l'indice (CP). Cette absence de distinction dans les autres études ayant démontré un effet bénéfique du lien indice-action sur la performance en MP (Guynn et al., 2001; McDaniel et al., 2004; McDaniel et al., 1998) peut s'expliquer par la nature des tâches prospectives utilisées. En fait, leurs tâches n'impliquent très souvent qu'une seule réponse prospective (p.ex. appuyer sur une touche du clavier d'ordinateur), ce qui ne permet pas d'évaluer l'impact du lien indice-action sur la composante rétrospective. À l'inverse, notre tâche implique quatre réponses prospectives, distinctes pour chaque indice et fortement liées pour la moitié d'entre eux, permettant ainsi d'étudier clairement l'influence du lien sur chaque composante de la MP.

Par ailleurs, alors que McDaniel et Einstein (2000; en se basant sur la théorie de Moscovitch, 1994) stipulent que des processus mnésiques sont à la base de l'effet bénéfique du lien indice-action, nos résultats aux analyses de régression multiple

démontrent plutôt que ce sont les fonctions exécutives qui expliquent un tel effet. En fait, les fonctions exécutives sont non seulement nécessaires pour permettre la détection de l'indice en MP, mais également la récupération de l'intention en mémoire, contrairement à ce qui est généralement proposé. Ainsi, la récupération de l'intention ne dépend pas seulement de la mémoire rétrospective (MR), dont les résultats à l'analyse de régression multiple approchaient tout de même du seuil significatif, mais surtout des fonctions exécutives. Ces résultats concordent avec la littérature scientifique portant sur les bénéfices d'un encodage stratégique sur la récupération de l'information, notamment en liant l'information à apprendre par regroupements sémantiques, par exemple (Moscovitch, 1994; Shallice & Burgess, 1991). D'ailleurs, l'étude de Long, Oztekin, and Badre (2010) démontre que l'apprentissage et la récupération par regroupements sémantiques impliquent principalement l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral, des régions qui sont reconnues comme étant sollicitées par les fonctions exécutives. Dans le même ordre d'idées, il est intéressant de noter que les patients SP avec déficit exécutif dans notre étude ont eu du mal à apprendre les huit paires de mots non liés à l'échelle clinique de mémoire de Weschler (3ième édition), comparativement à leurs homologues sans atteinte exécutive. Il est possible qu'en raison de leur déficit exécutif, ces patients n'ont pas été suffisamment stratégiques lors de l'encodage des paires de mots en usant par exemple d'imagerie mentale, ce qui aurait permis de lier les mots, facilitant ainsi leur encodage et le rappel subséquent. Parallèlement, bien que tous les patients aient bien appris les quatre paires de mots (deux liées et deux non liées) à la tâche prospective, il aurait été intéressant de les questionner systématiquement sur leur façon de les apprendre afin d'investiguer l'hypothèse d'un lien entre le niveau de fonctionnement exécutif des patients et leur utilisation de stratégies lors de l'encodage.

D'ailleurs, un autre apport intéressant de cette étude est la démonstration que ce ne sont pas tous les patients avec SP qui bénéficient de la même façon du lien entre l'indice et l'action, contrairement à ce que proposent Kardiasmenos et al. (2008). En effet, nos résultats suggèrent que ce sont les patients avec déficit exécutif qui échouent la tâche prospective qui bénéficient significativement d'un lien entre l'indice et l'action pour récupérer cette dernière en mémoire; les patients sans déficit exécutif obtiennent une performance similaire à celle des témoins. Ainsi, tel que discuté dans l'article 1, nous proposons que le lien sémantique entre l'indice et l'action facilite d'abord l'encodage des paires de mots et permet ensuite une récupération automatique de l'action en mémoire, le module hippocampique livrant spontanément l'action à la conscience (McDaniel et al., 1998; Guynn et al., 2001). L'implication des fonctions exécutives est alors réduite, aucune stratégie consciente n'étant nécessaire lors de l'apprentissage et de la récupération de l'information en mémoire, contrairement aux paires non liées (Einstein, 2005 ; McDaniel & Einstein, 2000-2004). Le lien entre l'indice et l'action permettrait donc de compenser pour les déficits exécutifs des patients en réduisant la sollicitation des fonctions exécutives, améliorant ainsi leur performance en MP pour les paires liées. De la même façon, il est probable que l'effet bénéfique de l'implantation d'intentions observé par Kardiasmenos et al. (2008) lorsque l'indice et l'action ne sont pas liés survienne principalement pour les patients SP dysexécutifs en permettant de compenser pour leur atteinte exécutive. D'ailleurs, l'implantation d'intentions améliorerait la performance en MP en accroissant l'activité cérébrale du lobe frontal médian, se traduisant par une implication accrue des processus automatiques (réponse déclenchée spontanément par l'identification d'un indice externe), alors que celle des processus auto-initiés est réduite (lobe frontal latéral; Gilbert, Gollwitzer, Cohen, Burgess, & Oettingen, 2009), ce qui appuie l'hypothèse de processus automatiques bénéfiques pour les patients dysexécutifs.

En somme, cette première étude confirme une atteinte de la MP en SP, par le biais d'une nouvelle tâche prospective, mais elle suggère surtout de nouvelles pistes de compréhension des mécanismes sous-jacents à une telle atteinte. En effet, elle démontre que non seulement la détection (CP), mais également la récupération de l'intention (CR) impliquent les fonctions exécutives, et que le lien entre l'indice et l'action est particulièrement bénéfique pour les patients avec atteinte exécutive, probablement en automatisant les processus de récupération de l'intention en mémoire, alors que son impact est minimal sur la détection de l'indice.

4.1.2. Seconde étude : l'impact de la saillance sur la détection de l'indice en MP

La seconde étude avait pour objectif d'examiner l'impact de la saillance de l'indice sur les mécanismes de détection en MP (CP) en lien avec le fonctionnement mnésique et exécutif des patients SP. Tel que prédit, les patients SP ont significativement moins bien performé à la tâche prospective que les témoins, confirmant, ici encore, une atteinte de la MP touchant la composante prospective (CP), au sein de cette population. En fait, rappelons que l'analyse de la composante rétrospective (CR) est limitée dans cette étude, étant donné la nature peu complexe de la réponse prospective demandée dans la tâche (appuyer sur la barre d'espacement quand l'indice est détecté). Il est donc impossible de se prononcer clairement sur l'efficacité de la CR à cette tâche. Néanmoins, les patients étaient en mesure de rappeler la nature de l'intention ainsi que l'action associée une fois la tâche terminée, confirmant que les contreperformances ne peuvent être expliquées par un mauvais encodage de l'intention en mémoire rétrospective.

De plus, bien que notre tâche ne permette pas une analyse détaillée de la CR, nos résultats abondent dans le même sens que la littérature scientifique à l'effet que la

saillance facilite la détection de l'indice (CP). En effet, tous les participants (patients et témoins) détectent davantage l'indice lorsque ce dernier est saillant, ce qui améliore leur performance prospective, comparativement à la condition non saillante. L'effet bénéfique de la saillance sur la détection de l'indice a été démontré dans de nombreuses études effectuées auprès de populations diverses, telles que les adultes sans trouble cognitif (Brandimonte & Passolunghi, 1994; Cohen, Dixon, Lindsay, & Masson, 2003; Einstein, McDaniel, Manzi, Cochran, & Baker, 2000; McDaniel et al., 1999), les personnes âgées avec trouble cognitif léger (Blanco-Campal, Coen, Lawlor, Walsh, & Burke, 2009) et les enfants (Kliegel et al., 2013; Mahy et al., 2014). Bien que la plupart de ces études sont elles aussi limitées dans l'analyse de la CR en raison d'une réponse prospective trop simple, Cohen et al. (2003) ont démontré que la saillance améliore exclusivement la CP (détection) en employant une tâche qui impliquait plus d'une action prospective (CR). Les résultats de cette étude appuient l'hypothèse voulant que la saillance améliore de manière spécifique et significative la détection de l'indice. L'explication proposée et appuyée par plusieurs auteurs pour un tel effet bénéfique de la saillance sur la CP suggère que le caractère saillant et distinct de l'indice capte spontanément l'attention, qui est alors automatiquement désengagée de la tâche concurrente (Einstein et al., 2005 ; Eusop-Roussel & Ergis, 2008 ; McDaniel & Einstein, 2000). Ainsi, la saillance de l'indice augmente en quelque sorte les chances que ce dernier soit identifié, même lorsqu'aucun processus de surveillance consciente de l'environnement n'est mis en place. Ceci permet alors une détection spontanée et quasi involontaire de l'indice ainsi qu'une reconnaissance plus rapide de sa signification, soit son association à une action prospective (Einstein et al., 2005). Par la suite, l'action associée doit être récupérée en mémoire. Étant donné la nature des tâches employées, il est suggéré que peu de ressources sont nécessaires pour la récupération de l'action en mémoire (p.ex. appuyer sur une touche du clavier d'ordinateur). D'autres facteurs, telle la force du lien entre l'indice et l'action discutée précédemment, entrent plutôt en ligne de compte lors de la récupération de l'intention en mémoire.

En fait, l'apport principal de cette étude est la démonstration que la relation entre la saillance et son effet bénéfique sur la détection de l'indice semble modulée par les fonctions exécutives. En effet, les résultats obtenus à l'analyse de régression démontrent que seul le fonctionnement exécutif permet de prédire adéquatement le classement des participants dans chaque groupe de performance (réussite ou échec à la tâche prospective), alors que le pouvoir de prédiction de la mémoire rétrospective est très limité et nettement moindre que ce qui avait été mis en évidence dans la première étude, soit dans l'impact sur le lien entre l'indice et l'action. Ainsi, non seulement la détection de l'indice est très fortement liée aux fonctions exécutives, mais l'effet bénéfique de la saillance semble également dépendre du niveau de fonctionnement exécutif des patients. En effet, bien que tous les participants bénéficient de la saillance, les patients avec atteinte exécutive semblent en bénéficier davantage, comparativement aux participants sans atteinte. Plus précisément, nos résultats suggèrent que la performance des patients avec atteinte exécutive ne diffère plus de celles des patients sans atteinte exécutive dans la condition saillante, alors qu'elle diffère significativement dans la condition non saillante. Aucun effet d'interaction claire n'a toutefois pu être analysé, étant donné l'impossibilité de faire des analyses paramétriques. Néanmoins, compte tenu de l'amélioration de la performance de tous les participants dans la condition saillante, il est possible d'une part d'affirmer que la manipulation de la saillance dans notre tâche était suffisante et d'autre part, que l'effet de la saillance est non négligeable en MP.

L'effet modulateur des fonctions exécutives obtenu est en lien avec les quelques études ayant tenu compte du fonctionnement exécutif dans l'étude de la saillance en MP. En effet, l'étude de McDaniel et al. (1999), de laquelle notre tâche prospective a été adaptée, rapporte des résultats très similaires auprès de personnes âgées. Plus précisément, les participants étaient séparés en quatre groupes selon leur niveau de fonctionnement exécutif (frontal : faible et fort) et mnésique (hippocampique : faible

et fort), sur la base de leurs performances à des tests cognitifs. La tâche prospective consistait à appuyer sur une touche du clavier (F8) dès que le mot cible (« president » ou « state » selon la version de la tâche) apparaissait dans les questions de connaissance générale. La saillance variait selon que le mot cible était en gras ou non. Leurs résultats suggèrent que les participants avec un niveau faible de fonctionnement exécutif performaient significativement moins bien que ceux dont le fonctionnement exécutif était adéquat, alors qu'aucune différence significative n'était obtenue pour les groupes mnésiques. Ils proposent donc que des mécanismes de détection de l'indice en MP sont supportés par les fonctions préfrontales/exécutives. Ils n'obtenaient toutefois pas d'interaction significative entre le fonctionnement exécutif et la saillance de l'indice; les deux groupes exécutifs offrant une meilleure performance dans la condition saillante et la performance des participants dont le niveau exécutif est faible demeurant inférieure à celle de leurs homologues sans atteinte exécutive, même dans la condition saillante. Les auteurs expliquent que l'absence d'une telle interaction ne peut être expliquée par une manipulation insuffisante de la saillance, l'indice saillant améliorant la performance prospective de 39% comparativement à l'indice non saillant, tel qu'observé dans notre étude. Il semble donc que la saillance demeure insuffisante pour permettre aux individus avec déficit exécutif de compenser pleinement pour leur atteinte en MP, malgré son effet bénéfique indéniable sur la MP. Une autre étude, effectuée cette fois auprès d'enfants âgés de 4 et 5 ans (Mahy et al., 2014), a non seulement démontré l'impact bénéfique de la saillance sur la détection de l'indice prospectif (carte d'animaux avec un cadre rouge), mais également l'implication des fonctions exécutives dans un tel effet. En effet, la performance en MP était étroitement liée au fonctionnement exécutif. Plus particulièrement, une portion significative de la variance des performances en MP dans la condition non saillante était expliquée par les mécanismes d'inhibition, alors que l'effet approchait seulement le seuil significatif pour la condition saillante. Les auteurs proposent donc que la saillance de l'indice permet de compenser pour le manque d'inhibition des jeunes enfants. En effet, ces derniers auraient du mal à se

désengager de la tâche concurrente (classer les cartes selon que l'élément est vivant ou non) pour identifier l'indice prospectif (carte d'animaux). La saillance permet alors de capter l'attention des enfants, ce qui entraîne un désengagement automatique de la tâche en cours et une détection plus spontanée de l'indice prospectif.

Les résultats de ces études, incluant la nôtre, sont en lien avec les théories actuelles voulant que la détection de l'indice nécessite une surveillance de l'environnement qui est soit constante, selon le SAS (Shallice et al., 1991), soit transitoire lorsque l'intention est ramenée périodiquement à la conscience, selon le modèle dynamique des processus multiples (Scullin et al., 2013). Les fonctions attentionnelles, mais également exécutives, seraient sous-jacentes à une telle surveillance de l'environnement en permettant notamment la mise en place de stratégies efficaces pour identifier l'indice et le contexte approprié à la réalisation de l'intention prospective (McDaniel & Einstein, 2000). Ainsi, la saillance permettrait de réduire l'implication des fonctions exécutives nécessaire à la détection de l'indice en favorisant une identification spontanée de ce dernier par le biais de mécanismes attentionnels automatiques (attention captée par un stimuli perceptiblement distinct). De ce fait, aucune surveillance consciente et stratégique de l'environnement n'est nécessaire, diminuant ainsi les exigences exécutives de la tâche prospective (McDaniel & Einstein, 2000; Einstein et al., 2005). Les résultats obtenus par Mahy et al. (2014) suggèrent également que la saillance faciliterait la MP en réduisant les demandes exécutives (mécanismes d'inhibition) propres à la détection de l'indice, tel que mentionné précédemment.

En somme, cette seconde étude confirme une fois de plus que la SP est associée à une atteinte de la MP, plus particulièrement de sa composante prospective. Ce déficit de la MP est toutefois plus marqué pour les patients qui présentent des déficits exécutifs aux tests neuropsychologiques. D'ailleurs, cette étude apporte une contribution

nouvelle quant à l'implication des fonctions exécutives dans l'effet bénéfique de la saillance sur la détection de l'indice en MP dans la SP. En effet, il semble qu'ici encore, ce sont les patients SP avec atteinte exécutive qui performant moins bien à la tâche prospective et qui bénéficient de surcroît de la saillance de l'indice, les patients sans déficit exécutif obtenant des performances similaires aux témoins.

4.1.3. Implication des fonctions exécutives dans la MP en SEP

Un aspect intéressant des résultats de ces études réside d'une part dans le fait qu'ils démontrent que certaines caractéristiques de l'indice ont un impact bien précis sur chaque composante de la MP dans la SP. Plus précisément, alors que le lien indice-action facilite spécifiquement la récupération de l'intention, et très peu la détection de l'indice, les résultats inverses sont obtenus pour la saillance de l'indice. En effet, selon les résultats de l'étude de Cohen et al. (2003), cette dernière influence principalement les mécanismes de détection de l'indice, ayant peu d'impact bénéfique sur la CR de la MP. En tenant compte des limites de notre étude concernant l'évaluation de la CR, ces résultats concordent avec nos hypothèses de recherche et la littérature scientifique, tel que discuté précédemment.

D'autre part, une contribution importante de cette thèse consiste en la démonstration d'une implication notable des fonctions exécutives dans la MP au sein d'une population atteinte de la SP. Ce rôle des fonctions exécutives est toutefois nuancé selon chaque composante de la MP (CP et CR) et les caractéristiques de l'indice étudiées (lien indice-action et saillance). Plus précisément, les mécanismes de détection de l'indice semblent grandement dépendre des fonctions exécutives, et ce, peu importe la tâche utilisée. En effet, les analyses de régression effectuées pour les

deux tâches prospectives concluaient de la même façon à une contribution significative des fonctions exécutives sur la CP (détection).

Les résultats de l'impact des fonctions exécutives pour la récupération de l'intention ne sont pas aussi clairs, mais non moins intéressants, étant donné que la prémisse initiale supposait une implication principalement mnésique dans la CR de la MP (McDaniel & Einstein, 2000). Ainsi, il semble que les processus de récupération de l'intention sollicitent bel et bien la mémoire rétrospective (étant donné les résultats quasi significatifs de ce facteur dans l'analyse de régression), mais cette implication mnésique varie selon la nature de l'action prospective à effectuer. De fait, la tâche de saillance nécessite très peu de mémoire pour récupérer une action aussi simple que d'appuyer sur la barre d'espace d'un clavier, comparativement à la tâche de décision lexicale qui impliquait plutôt le rappel de quatre actions distinctes, chacune associée à un indice (liés ou non liés). De plus, contrairement à ce qui était attendu, il semble que les fonctions exécutives soient elles aussi nécessaires à la récupération de l'intention (CR), tel que démontré dans l'article 1. En fait, il est possible que l'implication des fonctions exécutives dans la composante rétrospective de la MP ne soit pas limitée à la phase de récupération, mais que cette dernière joue un rôle dès l'encodage de l'intention. En effet, tel qu'observé en mémoire rétrospective, certains auteurs proposent que les fonctions exécutives permettent un encodage cohérent et plus facilement activable de l'indice approprié et de l'action prospective associée, peu importe la force du lien sémantique entre eux (McDaniel et al., 1999). D'ailleurs, tel que discuté précédemment, la contribution significative du fonctionnement exécutif dans la CR obtenue à la tâche de décision lexicale peut s'expliquer par cette implication des fonctions exécutives dans l'encodage et la récupération des paires indice-action. En effet, les paires sémantiquement liées sont plus faciles à apprendre et à rappeler de par le réseau sémantique qui sous-tend le lien, nécessitant moins de stratégies conscientes à l'encodage et à la récupération. Inversement, les paires non

liées recrutent davantage les fonctions exécutives afin de mettre en place des stratégies efficaces pour les apprendre et par le fait même, pour les récupérer en mémoire (Long et al., 2010). Rappelons d'ailleurs que les patients avec déficit exécutif ont eu plus de difficulté à apprendre et à rappeler les paires de mots non liées au « *Weschler Memory Scale III* », contrairement à leurs homologues sans atteinte. Étonnamment, une tendance inverse est observée qualitativement pour les patients sans atteinte exécutive; soit que leur performance diminue légèrement lorsque l'indice et l'action sont liés, comparativement à la condition non liée. En fait, ce résultat peut être interprété en terme de saillance, c'est-à-dire que l'absence d'un lien sémantique entre l'indice et l'action leur octroie une certaine saillance de par le caractère inusité de cette nouvelle association (p.ex. monnaie – arroser la plante). Cette hypothèse est d'ailleurs appuyée par les études en MP portant sur le caractère familier versus non familier des indices prospectifs, démontrant une amélioration des performances en MP pour des indices peu familiers ou inhabituels (McDaniel & Einstein, 1993). On soupçonne également que les patients sans atteinte exécutive ont mis en place des stratégies efficaces pour faciliter l'apprentissage des paires non liées (p.ex. imagerie mentale). Ainsi, l'effet bénéfique de l'indice saillant/inhabituel jumelé à la mise en place de stratégies d'encodage peut contribuer à une meilleure performance pour les paires non liées, et réduire de ce fait l'impact favorable attendu du lien indice-action au sein de ce groupe.

Ces résultats concordent également avec les études effectuées auprès des personnes âgées, démontrant qu'une différence de performance en MP liée à l'âge est observée principalement dans les tâches nécessitant les fonctions exécutives (planification, organisation et maintien de l'intention en mémoire de travail), comparativement à celles qui les recrutent moins (Scullin et al., 2010). En fait, théoriquement, il est présumé que les tâches focales, telles que celles employées dans cette thèse, sont davantage liées aux processus temporo-médians (système mnésique associatif), étant

donné que l'indice est directement traité lors de l'activité concurrente, ce qui réduit la nécessité d'une surveillance contrôlée de l'environnement pour le détecter.

Inversement, les tâches non focales seraient quant à elles grandement liées aux processus frontaux, puisqu'elles nécessiteraient une surveillance stratégique plus importante de l'environnement étant donné que l'indice ne fait pas partie des éléments traités dans la tâche concurrente (McDaniel & Einstein, 2011). Nos résultats démontrent plutôt qu'en SP, tout comme dans le vieillissement, même une tâche aussi focale que la tâche de décision lexicale (une analyse complète du mot est nécessaire pour décider s'il s'agit d'un mot ou d'un non mot) implique les fonctions exécutives, et ce, tant pour détecter l'indice que pour récupérer l'action en mémoire. Ceci est probablement dû au fait que la tâche nécessite la mise en place de stratégies pour encoder et récupérer les paires non liées, ainsi que les habiletés de planification et d'organisation pour l'exécution réelle des actions associées (p.ex. faire semblant d'arroser une plante ou de prendre des médicaments).

En fait, des études effectuées auprès de personnes âgées démontrent que certaines fonctions exécutives prédisent mieux que l'âge la performance en MP. En effet, il semble que les mécanismes d'inhibition et de flexibilité contribuent significativement à la MP chez les aînés (Kliegel et al., 2003), contrairement à la vitesse de traitement de l'information et la mémoire de travail, dont la contribution serait minimale. Ces mécanismes permettraient de ne pas tenir compte des éléments distracteurs inhérents à l'activité concurrente, mais également de se désengager de la tâche en cours pour effectuer l'action prospective (Schnitzspann et al., 2013). Des résultats similaires sont obtenus avec les enfants (Ford, Driscoll, Shum, & Macaulay, 2012; Mahy et al., 2014), l'inhibition modulant entièrement la relation entre l'âge et la performance en MP. Selon ces auteurs, les mécanismes inhibitoires seraient nécessaires pendant l'exécution de l'intention afin d'inhiber la réponse prépondérante de traiter l'indice comme étant un stimulus régulier, soit propre à la tâche concurrente.

Il semble donc que l'inhibition et la flexibilité soient grandement sollicitées dans les phases d'initiation/détection et d'exécution/récupération de l'intention en MP, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Kliegel, Martin, McDaniel, and Einstein (2002), qui tentait de définir la nature exacte des processus exécutifs impliqués dans chaque phase de la MP, auprès d'adultes (âgés entre 20 et 80 ans). En effet, alors qu'ils précisent que l'inhibition est nécessaire pour inhiber la tâche concurrente lors de l'initiation de l'intention, la flexibilité cognitive est particulièrement importante dans les deux phases, chacune nécessitant une capacité à alterner de manière flexible entre la tâche concurrente et la tâche prospective pour détecter l'indice puis réaliser l'intention au moment opportun. Ils ajoutent que la phase de formation de l'intention est plutôt liée aux habiletés de planification, nécessaires pour prévoir l'exécution de l'intention, ce qui est en lien avec l'hypothèse discutée concernant l'encodage structuré et exécutif de l'intention (par associations sémantiques). Ceci concorde également avec l'ensemble des études qui démontrent un impact bénéfique d'implantation d'intentions sur la performance en MP, qui consiste à planifier à l'avance quand, où et comment l'intention sera réalisée en liant concrètement l'intention à l'action (Kardiasmenos et al., 2008; McDaniel, Howard, & Butler, 2008). Enfin, Kliegel et al. (2002) démontrent que seule la phase de rétention (pendant le délai) n'est pas associée aux fonctions exécutives, mais plutôt à la mémoire rétrospective. Ainsi, la phase de rétention serait très proche de la mémoire rétrospective (et de la CR en MP), alors que les trois autres seraient propres à la MP, ce qui la distinguerait de la mémoire rétrospective. D'autres auteurs suggèrent tout de même que des fonctions autres, telles que la mémoire de travail, seraient nécessaires pour permettre un maintien de l'intention dans la « conscience » pendant une courte période de temps (McDaniel & Einstein, 2011). Bien que de plus en plus d'études s'intéressent à la relation évidente entre la MP et certaines fonctions exécutives spécifiques, telles que l'inhibition, la flexibilité, la planification et la mémoire de travail, des études supplémentaires devront être conduites afin de mieux préciser et

comprendre la mécanique sous-jacente à une telle relation. Néanmoins, la présente thèse est l'une des premières à démontrer que cette relation existe également en SP.

Il est intéressant de noter qu'une telle relation entre la MP et les fonctions exécutives a pu être mise en évidence dans cette thèse chez des patients avec SP qui sont, somme toute, peu touchés par la maladie. En effet, notre échantillon est constitué de patients qui fonctionnent relativement bien (atteinte physique faible à modérée à l'EDSS). On pourrait donc penser qu'une contribution significative de la mémoire rétrospective serait probablement ressortie à la CR de la tâche de décision lexicale avec un éventail plus large de patients, dont certains avec des atteintes cognitives plus marquées que dans notre échantillon. Néanmoins, l'absence de déficits majeurs, tant physiques que cognitifs, chez nos participants permet d'une part, d'éliminer la présence d'un effet plancher et d'autre part, d'étudier les mécanismes sous-jacents à une atteinte prospective. En effet, les résultats obtenus quant aux fonctions exécutives au sein d'une population SP peu touchée suggèrent que ces fonctions sont affectées de manière précoce dans la SP, tout comme la MP.

Enfin, mentionnons simplement que malgré cette implication manifeste des fonctions exécutives dans la MP, une portion significative de la variance des performances en MP dans la population de patients avec SP demeure inexpliquée. Les variables potentielles pouvant contribuer à l'explication de l'atteinte de la MP dans la SP sont discutées dans la section s'intéressant aux perspectives futures.

4.2. Limites de la thèse

Outre les contributions de cette thèse sur l'avancement des connaissances, cette dernière comporte aussi certaines limites qui doivent être considérées. D'abord, une

première limite concerne la taille de l'échantillon, qui bien qu'elle soit plus grande que la plupart des études antérieures dans le même domaine, demeure restreinte. Bien que la petite taille de nos échantillons ait été suffisante pour détecter des différences significatives, indiquant par le fait même que la puissance statistique était satisfaisante, il n'en demeure pas moins qu'elle peut limiter la validité externe des résultats, compte tenu aussi de l'atteinte cognitive peu marquée des participants mentionnée précédemment, ainsi que l'étendue des analyses statistiques possibles. En effet, dans les analyses de régression multiples, le nombre de variables indépendantes incluses était limité; ce qui nous a d'ailleurs empêché de scinder les fonctions exécutives en sous-fonctions distinctes (planification/organisation, inhibition, flexibilité, mémoire de travail, etc.). Il aurait été effectivement préférable de pouvoir analyser chacun de ces aspects séparément, puisque qu'ils ne constituent pas un concept unitaire (Miyake et al., 2000; Royall et al., 2002), et qu'ils peuvent être affectés et évoluer différemment dans la SP (Drew, Tippett, Starkey, & Isler, 2008; Foong et al., 1997). D'autre part, ceci aurait permis de déterminer leur contribution spécifique à la MP selon leur efficience (atteinte ou pas) dans la SP.

Une autre limitation de cette thèse, et qui est inhérente à l'étude de la MP, concerne l'effet plafond obtenu aux tâches de MP au sein des patients de haut niveau (sans déficit exécutif) et particulièrement des témoins. L'étude de l'amélioration des performances est alors limitée. On peut donc penser que l'effet bénéfique de la saillance ou du lien indice-action peut être sous-estimé au sein de ces groupes. À noter toutefois qu'à la tâche de décision lexicale, les patients sans déficit exécutif montraient plutôt une tendance qualitative inverse (performances meilleures pour les indices non liés), telle que discutée précédemment. De tels effets ont également entraîné une distribution anormale des performances dans certains groupes lors de la seconde étude, et conséquemment, empêché l'utilisation de tests statistiques paramétriques. Ainsi, un projet futur pourrait viser à mettre sur pied une tâche

suffisamment difficile pour les participants de haut niveau (patients SP sans déficit cognitif et contrôles), ce qui permettrait d'éliminer l'effet plafond, tout en continuant d'éviter les effets planchers chez les participants avec atteinte cognitive.

4.3. Implications cliniques de la thèse

En dépit des limitations soulevées, les études de cette thèse apportent une contribution clinique indéniable dans le domaine de la MP en SP. D'abord, ces études ajoutent des preuves supplémentaires à la littérature scientifique actuelle quant à l'existence de troubles de la MP dans la SP, et ce, en utilisant des tâches prospectives différentes de celles préalablement employées ainsi qu'une taille d'échantillon respectable. Il semble que cette atteinte de la MP touche autant la composante prospective que rétrospective, bien que l'appréciation de cette dernière peut être limitée selon la tâche expérimentale employée. Ces études appuient donc l'importance d'évaluer le fonctionnement de la MP auprès des patients atteints de la SP.

Par ailleurs, la présente thèse suggère que ce ne sont pas tous les patients avec SP qui présentent des déficits équivalents en MP. En effet, nos résultats démontrent que les patients qui ont une atteinte exécutive, telle qu'objectivée à l'évaluation cognitive, performant nettement moins bien aux tâches prospectives que ceux sans atteinte exécutive. Ainsi, l'apport théorique quant à l'implication exécutive dans la MP permet de proposer des explications potentielles à de telles différences entre les patients avec et sans atteinte exécutive. Étonnamment, le niveau de fonctionnement mnésique ne semble pas contribuer autant que prévu à la performance en MP, probablement en raison du fait que tous les patients ont bien appris les intentions prospectives et qu'ils ont tous été en mesure de les rappeler après la tâche.

Les plaintes des patients relatives à la MP (p.ex. oublier de prendre un médicament, de se présenter à un rendez-vous, etc.) semblent donc compatibles avec de réels déficits en MP. Néanmoins, l'évaluation uniquement subjective de l'efficacité de la MP nous paraît insuffisante, étant donné la relation inverse documentée en SP notamment, entre le degré de plainte du patient et l'atteinte cognitive réelle. En effet, il semble qu'un proche apprécie de manière plus juste le fonctionnement cognitif du patient, le jugement de ce dernier étant trop teinté par des caractéristiques psychoaffectives, telles que la dépression, l'anxiété et l'anosognosie (Dagenais et al., 2013; Demers et al., 2011). Il apparaît donc que l'évaluation de la MP devrait être effectuée dans le cadre d'un bilan neuropsychologique, ce dernier permettant de situer le fonctionnement prospectif en lien avec l'efficacité des fonctions exécutives et mnésiques. Inversement, l'identification de déficits exécutifs chez un patient avec SP suggère que des plaintes d'oublis prospectifs devraient être évaluées de manière objective et formelle. Par ailleurs, les tâches employées dans nos études, quoique très intéressantes, demeurent peu applicables dans le cadre d'une évaluation clinique habituelle, principalement en raison du temps d'administration qui est beaucoup trop long. Il faudra donc travailler à développer des tests plus efficaces, mais tout aussi sensibles aux troubles de la MP dans la SP.

De plus, les résultats de nos études démontrent que ce ne sont pas tous les patients qui bénéficient de la même façon de certaines caractéristiques de l'indice, dont notamment son lien avec l'action et sa saillance. En effet, nos résultats suggèrent que ce sont les patients qui présentent une atteinte exécutive qui bénéficient davantage de telles conditions facilitantes, probablement parce qu'elles permettent de compenser pour les déficits exécutifs, qui semblent d'ailleurs à l'origine de l'atteinte en MP.

Ces résultats offrent donc des pistes intéressantes pour la mise sur pied de techniques spécifiques de rééducation de la MP. En effet, on sait maintenant que les patients SP, particulièrement ceux présentant une atteinte exécutive, bénéficient grandement d'un lien fort entre l'indice et l'action et d'un indice qui est saillant. Ainsi, des techniques de rééducation pourrait viser à compenser pour l'atteinte exécutive des patients et ainsi améliorer l'efficacité de leur MP. D'ailleurs, des programmes de rééducation cognitive visant à renforcer le lien entre l'indice et l'action ont été évalués dans quelques études, notamment auprès d'une population ayant subi un traumatisme cranio-cérébral (Potvin, Rouleau, Senechal, & Giguere, 2011). Dans cette étude, une technique d'imagerie mentale visant à accroître l'association indice-action lors de la formation de l'intention s'est avérée efficace pour améliorer la performance en MP, tant time- qu'event-based, auprès de ces patients. Cette technique est similaire à celle d'implantation d'intentions, qui a d'ailleurs été utilisée auprès de patients atteints de la SP (Kardiasmenos et al., 2008). En effet, l'équipe de Kardiasmenos a démontré que cette technique, qui vise à préciser les circonstances dans lesquelles l'action prospective se déroulera et à se visualiser en train d'effectuer l'action dans ces circonstances, améliore la capacité à détecter l'indice (CP), particulièrement lorsque ce dernier n'est pas fortement lié à l'action. Ils suggèrent donc que l'implantation d'intentions permet d'automatiser les processus d'identification et de récupération de l'indice dans des conditions plus exigeantes au plan exécutif (indice et action non liés). Par conséquent, ils proposent que cette intervention est bénéfique particulièrement pour les individus qui présentent un déficit exécutif. Ils s'appuient également sur le fait que les études qui obtiennent un impact bénéfique pour cette intervention, entre autres sur la MP, ont été effectuées auprès de populations ayant des déficits exécutifs (Brandstatter, Lengfelder, & Gollwitzer, 2001; Lengfelder & Gollwitzer, 2001; McDaniel et al., 2008), contrairement à celles qui n'observent pas de tel effet (Einstein, McDaniel, Williford, Pagan, & Dismukes, 2003; Lavin & Groarke, 2005). D'ailleurs, tel que mentionné précédemment, une étude en neuroimagerie a démontré que l'implantation d'intentions permet d'accroître

l'activation préfrontale médiane, qui est associée avec des processus plus automatiques en MP (Gilbert et al., 2009).

Une autre manière de favoriser l'amélioration des fonctions exécutives, et indirectement de la MP, réside dans l'entraînement physique. En effet, les preuves concernant l'impact bénéfique de l'activité physique aérobique sur le fonctionnement exécutif sont nombreuses en vieillissement (Ballesteros, Kraft, Santana, & Tziraki, 2015; Bherer, 2015; Colcombe & Kramer, 2003; P. J. Smith et al., 2010), mais voir aussi les études de Berryman et al. (2014); Liu-Ambrose and Donaldson (2009) concernant les effets bénéfiques de l'activité physique non aérobique. Les études réalisées chez des patients SP demeurent encore peu nombreuses, mais elles semblent prometteuses quant aux effets positifs de l'exercice physique sur la cognition dans la SP (Motl, Sandroff, & Benedict, 2011).

La démonstration de l'implication des fonctions exécutives dans la MP des patients avec SP et l'amélioration de ces fonctions par le biais de programme de rééducation sont aussi bénéfiques pour offrir ultimement aux patients une meilleure qualité de vie. En effet, tant les fonctions exécutives (Benedict et al., 2005) que la MP (Woods et al., 2008) sont reconnus comme étant fortement liés avec la qualité de vie. On peut donc penser qu'une amélioration des fonctions exécutives, et indirectement de la MP, pourrait engendrer une meilleure qualité de vie chez ces patients. D'ailleurs, il pourrait être intéressant d'étudier la relation entre le fonctionnement exécutif, la qualité de vie et la MP au sein d'une population ayant la SP et de voir si une amélioration du fonctionnement exécutif liée à une meilleure MP améliore du même coup la qualité de vie des patients.

4.4. Perspectives futures

Dans le futur, diverses études pourraient être intéressantes, d'abord pour reproduire avec un plus grand échantillon, les résultats obtenus dans la présente thèse, notamment en ce qui a trait à la contribution significative des fonctions exécutives aux performances en MP au sein de cette population. D'autres études pourraient examiner les facteurs potentiels pouvant contribuer au pourcentage de variance de la MP non expliqué par le fonctionnement exécutif. L'un de ces facteurs pourraient être le niveau de douleur perçue par les patients SP, tel que démontré par Miller et al., 2014, ou encore le fait d'être polymédicamenté (Thelen, Lynch, Bruce, Hancock, & Bruce, 2014). Il est aussi possible que certains facteurs décrits dans le modèle des processus multiples de McDaniel & Einstein (2000), tels que l'importance subjective accordée à la tâche ou certaines variables personnelles dont la motivation, contribuent également à la performance en MP. Enfin, la vitesse de traitement de l'information étant l'une des fonctions cognitives les plus touchées dans la SP (Bergendal, Fredrikson, & Almkvist, 2007; Chiaravalloti & DeLuca, 2008), il pourrait être intéressant d'étudier son impact sur la MP. À noter toutefois que dans nos études, non seulement le délai accordé pour répondre dans les tâches prospectives a été prolongé pour éviter les erreurs dues à une réponse tardive, mais les vitesses de réponse des participants ont aussi été vérifiées (pas de différence significative entre les groupes SP et témoins).

De plus, tel que mentionné précédemment, une étude future pourrait viser à évaluer la contribution spécifique de diverses fonctions exécutives, dont l'inhibition et la flexibilité, ainsi que la mémoire de travail au rendement en MP. D'ailleurs, l'implication particulière de chacune de ces fonctions/mécanismes a déjà été démontrée dans d'autres études, notamment auprès d'enfants (Ford et al., 2012; Kliegel et al., 2013) et d'adultes (Kliegel, McDaniel, & Einstein, 2000; Kliegel et al.,

2003; Schnitzspahn et al., 2013). Ainsi, en identifiant les fonctions exécutives qui sont spécifiquement impliquées dans la MP et à quel-s niveau-x (formation de l'intention, détection, monitoring, exécution, etc.), tout en les mettant en lien avec leur degré d'atteinte dans la SP, il sera possible de mettre sur pied des méthodes d'intervention ciblées et mieux adaptées à cette population.

Enfin, de futures études pourraient se pencher sur le lien potentiel entre les régions cérébrales atteintes dans la SP et celles sollicitées en MP à l'aide de l'imagerie cérébrale qui, à notre connaissance, n'a pas été étudié à ce jour. En effet, tel que mentionné précédemment, certaines régions impliquées dans la MP, dont le cortex préfrontal antérieure, soit particulièrement l'aire BA10 (Burgess et al., 2011) est fortement susceptible à la formation de plaques (Grassiot et al., 2009). Il est donc probable que la présence de lésions dans ces régions pourrait entraîner des déficits en MP, surtout que le lobe frontal est reconnu pour soutenir les fonctions exécutives.

CONCLUSION

En somme, la présente thèse confirme que les plaintes fréquentes des patients avec SP relatives à la MP peuvent être objectivées avec des tâches expérimentales de MP. Ces déficits varient toutefois selon la nature de la tâche prospective à effectuer et selon le niveau de fonctionnement exécutif des patients. En effet, alors qu'un lien fort entre l'indice et l'action améliore la récupération de l'intention en mémoire (CR), la saillance de l'indice facilite plutôt la détection de ce dernier (CP). L'impact bénéfique de ces caractéristiques de l'indice s'explique toutefois par les fonctions exécutives, dont l'apport est indéniable en MP. Ce sont d'ailleurs les patients SP avec atteinte exécutive qui échouent les tâches prospectives, de même que ce sont ces patients qui bénéficient significativement d'une automatisation des processus de récupération et/ou de détection par le biais d'une saillance ou d'un lien indice-action fort. L'implication de la mémoire rétrospective dans la MP (particulièrement dans la CR de la MP) n'est toutefois pas remise en question, mais les manipulations expérimentales effectuées dans cette thèse et les caractéristiques de nos participants sur le plan cognitif ont davantage fait ressortir l'impact du fonctionnement exécutif.

ANNEXE A

FORMULAIRES D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Titre du projet de recherche : L'impact du fonctionnement cognitif sur l'efficacité de la mémoire prospective dans la sclérose en plaques.

Chercheuse responsable du projet de recherche : Dre Isabelle Rouleau, CHUM – Notre-Dame, Département de neuropsychologie

Co-chercheurs : Emmanuelle Dagenais, CHUM – Notre-Dame, Département de neuropsychologie, Étudiante au doctorat.

Pierre Duquette, CHUM – Notre-Dame, Département de neurologie

Préambule

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que nous désirons mieux comprendre les déficits cognitifs rapportés chez les personnes atteintes de la sclérose en plaques. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

Nature et objectifs du projet de recherche

Nous vous invitons à participer à une étude en neuropsychologie portant sur les troubles de la mémoire prospective, c'est-à-dire des difficultés à se souvenir d'effectuer au bon moment une action spécifique (comme prendre ses médicaments, aller à un rendez-vous, etc.).

Le présent projet de recherche a pour objectif de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux déficits de mémoire prospective, soit la difficulté à se rappeler d'effectuer au bon moment dans le futur une action spécifique. En plus de son intérêt théorique, notre étude pourrait avoir un impact clinique. En effet, en précisant les mécanismes responsables des troubles de mémoire prospective par la compréhension de ses différentes composantes atteintes, il nous sera possible de bâtir des programmes d'intervention adaptés à chaque patient en vue de prolonger le plus longtemps possible leur autonomie.

Pour la réalisation de ce projet de recherche, nous comptons recruter 40 participants atteints de la sclérose en plaques. Également, 40 participants volontaires âgés de 30 à 55 ans n'ayant jamais eu de troubles neurologiques, seront également évalués à l'aide de la même procédure et des mêmes tests.

Déroulement du projet de recherche

Votre implication dans cette recherche consistera à effectuer, dans la mesure de vos moyens, des tests des fonctions cognitives qui sont couramment employés pour l'évaluation neuropsychologique des troubles cognitifs (mémoire, attention, langage, etc.) dans la sclérose en plaques. D'autres sont nouveaux et visent directement à évaluer les diverses composantes associées à la mémoire prospective. Votre tâche consistera principalement à répondre verbalement à des questions variées (mémoriser des mots et de petites histoires, copier des dessins, lire des mots simples, etc.). Trois des tâches expérimentales se dérouleront sur un ordinateur, mais aucune connaissance du fonctionnement de l'ordinateur n'est requise pour bien réussir la tâche. Tous les sujets participant à cette recherche devront effectuer les mêmes tests.

La recherche se divisera en deux séances d'environ 2 heures chacune, avec une pause minimale d'une heure entre les deux séances; ces dernières pouvant être effectuées sur deux journées différentes, selon votre disponibilité et votre disposition physique et mentale à effectuer les tests. Chaque séance se déroulera à l'hôpital Notre-Dame.

Finalement, pour les patients seulement, votre participation à cette étude implique que vous donniez aux chercheurs la permission de consulter votre dossier médical afin de préciser le diagnostic et d'obtenir quelques renseignements sur votre état de santé général. Comme votre participation implique une évaluation neuropsychologique standard, nous déposerons dans votre dossier médical un rapport d'évaluation neuropsychologique résumant les résultats de cette évaluation. Par ailleurs, la rédaction d'un rapport concerne seulement les patients atteints de la sclérose en plaques, aucun bilan ne sera rédigé pour les sujets témoins.

Collaboration du sujet au projet de recherche

Vous devrez vous abstenir de consommer des drogues ou de l'alcool au moment et la veille des séances d'évaluation. Vous devrez également vous abstenir de prendre des médicaments différents de votre médication habituelle, à moins que ceci ne soit approuvé par votre neurologue.

Inconvénients associés au projet de recherche

Le principal inconvénient est le temps que requièrent les séances d'évaluations. Certaines personnes peuvent être anxieuses lors de l'évaluation ou ressentir de la fatigue après les séances. Si vous croyez ne pas pouvoir poursuivre l'évaluation,

vous pouvez aviser la neuropsychologue qui pourra mettre fin à l'évaluation ou vous accorder une pause.

Avantages

Vous ne retirerez aucun bénéfice direct de votre participation à cette étude, si ce n'est de la satisfaction d'avoir contribué à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

Participation volontaire et possibilité de retrait

Votre participation à ce projet de recherche est volontaire. Vous êtes donc libres 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 du projet ou à l'un des membres du personnel affectés au projet.

Pour les patients de l'établissement, 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 et les autres intervenants.

Le chercheur responsable du projet ou le comité d'éthique de la recherche du CHUM peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

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

Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des

renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée par le chercheur responsable.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement. Ces données seront conservées pendant 5 ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux, s'il y a lieu, pourront être consultés par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche du CHUM ou par l'établissement (CHUM). Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part, maintenu par le chercheur responsable ou par l'établissement.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations.

Financement du projet de recherche

Ce projet sera en majeure partie auto-financé par l'équipe de recherche. Il est également financé par une bourse de recherche du FRSQ octroyée à l'étudiante dans le cadre de cette étude.

Indemnisation en cas de préjudice et droits du sujet de recherche

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à ce projet, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

Compensation

Vous recevrez une somme forfaitaire de 40\$ en guise de compensation pour vos déplacements et votre participation au projet de recherche. Si vous vous retirez ou si vous êtes retiré du projet avant qu'il ne soit complété, vous recevrez un montant proportionnel à votre participation.

Identification des personnes-ressources

Si vous avez des questions au sujet de cette étude, veuillez communiquer avec :

Dre Isabelle Rouleau, chercheuse principale

(514) 987-3000 poste 8915

(514) 890-8000 poste 25737

rouleau.isabelle@uqam.ca

OU

Emmanuelle Dagenais, étudiante-chercheuse

(514) 987-3000 poste 3349

(514) 890-8000 poste 25737

dagenais.emmanuelle@courrier.uqam.ca

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec le commissaire local aux plaintes et à la qualité des services de l'Hôpital Notre-Dame au numéro suivant :

Mme Céline Roy

(514) 890-8000 poste 26047.

Surveillance des aspects éthiques du projet de recherche

Le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.

Consentement

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 aux conditions qui y sont énoncées. Une copie de signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

Nom et signature du sujet de recherche.

Date

Je consens également à l'utilisation secondaire des données, soit que les données dénominalisées soient utilisées ultérieurement dans le cadre d'autres études (par exemple, pour la constitution de normes québécoises)

Nom et signature du sujet de recherche.

Date

J'accepte d'être recontacté pour participer à d'autres études

Nom et signature du sujet de recherche.

Date

Signature de la personne qui a obtenu le consentement, si différente de la chercheuse responsable du projet de recherche.

J'ai expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

Signature et engagement de la chercheuse responsable

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage avec l'équipe à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au sujet de recherche.

Nom et signature du chercheur responsable

Date

HÔPITAL DU SACRÉ-CŒUR DE MONTRÉAL
FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT³

Titre du projet de recherche : L'impact du fonctionnement cognitif sur l'efficacité de la mémoire prospective dans la sclérose en plaques.

Chercheuse responsable du projet de recherche : Dre Isabelle Rouleau, CHUM – Notre-Dame, Département de neuropsychologie

Co-chercheuses : Emmanuelle Dagenais, CHUM – Notre-Dame, Département de neuropsychologie, étudiante au doctorat.

Dr Pierre Duquette, neurologue, CHUM – Notre-Dame, Département de neurologie

Dre Céline Jobin, neurologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Département de neurologie

Subvention : Bourse de recherche du FRQS pour Emmanuelle Dagenais

Préambule

Nous sollicitons votre participation à un projet de recherche parce que nous désirons mieux comprendre les déficits cognitifs rapportés chez les personnes atteintes de la sclérose en plaques. Cependant, avant d'accepter de participer à ce projet et de signer ce formulaire d'information et de consentement, veuillez prendre le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur

³ L'expression sujet de recherche couvre la notion de participant à un projet de recherche. Le genre masculin, employé pour alléger le texte, désigne autant les femmes que les hommes.

responsable du projet ou aux autres membres du personnel affecté au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

Nature et objectifs du projet de recherche

Nous vous invitons à participer à une étude en neuropsychologie portant sur les troubles de la mémoire prospective, c'est-à-dire des difficultés à se souvenir d'effectuer au bon moment une action spécifique (comme prendre ses médicaments, aller à un rendez-vous, etc.).

Le présent projet de recherche a pour objectif de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux déficits de mémoire prospective, soit la difficulté à se rappeler d'effectuer au bon moment dans le futur une action spécifique. En plus de son intérêt théorique, notre étude pourrait avoir un impact clinique. En effet, en précisant les mécanismes responsables des troubles de mémoire prospective par la compréhension de ses différentes composantes atteintes, il nous sera possible de bâtir des programmes d'intervention adaptés à chaque patient en vue de prolonger le plus longtemps possible leur autonomie.

Pour la réalisation de ce projet de recherche, nous comptons recruter 40 participants atteints de la sclérose en plaques (SEP) dont 20 avec atteinte cognitive légère et 20 avec atteinte cognitive modérée à la clinique de sclérose en plaques de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM et de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Également, 40 participants volontaires seront recrutés au sein du personnel de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM et de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Ils doivent être âgés entre 30 et 55 ans n'ayant jamais eu de troubles neurologiques, seront également évalués à l'aide de la même procédure et des mêmes tests.

Déroulement du projet de recherche

Votre implication dans cette recherche, que vous soyez un participant atteint de la SEP ou un participant volontaire, consistera à effectuer, dans la mesure de vos moyens, des tests des fonctions cognitives qui sont couramment employés pour l'évaluation neuropsychologique des troubles cognitifs (mémoire, attention, langage, etc.) dans la sclérose en plaques. D'autres sont nouveaux et visent directement à évaluer les diverses composantes associées à la mémoire prospective. Votre tâche consistera principalement à répondre verbalement à des questions variées (mémoriser des mots et de petites histoires, copier des dessins, lire des mots simples, etc.). Trois des tâches expérimentales se dérouleront sur un ordinateur, mais aucune connaissance du fonctionnement de l'ordinateur n'est requise pour bien réussir la tâche. Tous les sujets participant à cette recherche devront effectuer les mêmes tests.

La recherche se divisera en deux séances d'environ 2 heures chacune, ces dernières pouvant être effectuées sur deux journées différentes, selon votre

disponibilité et votre disposition physique et mentale à effectuer les tests. Chaque séance se déroulera à l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal ou à l'Hôpital Notre-Dame.

Finalement, pour les patients atteints de la sclérose en plaques seulement, votre participation à cette étude implique que vous donniez aux chercheurs la permission de consulter votre dossier médical afin de préciser le diagnostic et d'obtenir quelques renseignements sur votre état de santé général. Comme votre participation implique une évaluation neuropsychologique standard, nous déposerons dans votre dossier médical un rapport d'évaluation neuropsychologique résumant les résultats de cette évaluation. Par ailleurs, la rédaction d'un rapport concerne seulement les patients atteints de la sclérose en plaques, aucun bilan ne sera rédigé pour les sujets témoins.

Collaboration du sujet au projet de recherche

Vous devrez vous abstenir de consommer des drogues ou de l'alcool au moment et la veille des séances d'évaluation. Vous devrez également vous abstenir de prendre des médicaments différents de votre médication habituelle, à moins que ceci ne soit approuvé par votre neurologue.

Inconvénients associés au projet de recherche

Le principal inconvénient est le temps que requièrent les séances d'évaluations. Certaines personnes peuvent être anxieuses lors de l'évaluation ou ressentir de la fatigue après les séances. Si vous croyez ne pas pouvoir poursuivre l'évaluation, vous pouvez aviser la neuropsychologue qui pourra mettre fin à l'évaluation ou vous accorder une pause.

Avantages

Nous ne pouvons vous assurer que vous retirerez un bénéfice direct de votre participation à cette étude. Les volontaires sains bénéficieront d'une évaluation neuropsychologique. Tous les sujets auront la satisfaction d'avoir contribué à l'avancement des connaissances dans ce domaine.

Participation volontaire et possibilité de retrait

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 du projet ou à l'un des membres du personnel affectés au projet.

Pour les patients de l'établissement, 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 et les autres intervenants.

Le chercheur responsable du projet ou le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal peuvent mettre fin à votre participation, sans votre consentement, si vous ne respectez pas les consignes du projet de recherche ou s'il existe des raisons administratives d'abandonner le projet.

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

Confidentialité

Durant votre participation à ce projet, le chercheur responsable ainsi que son personnel recueilleront et consigneront dans un dossier de recherche les renseignements vous concernant. Seuls les renseignements nécessaires pour répondre aux objectifs scientifiques de ce projet seront recueillis.

Ces renseignements peuvent comprendre les informations contenues dans vos dossiers médicaux (pour les sujets avec la sclérose en plaques) concernant votre état de santé passé et présent, vos habitudes de vie ainsi que les résultats de tous les tests que vous aurez à subir durant ce projet. Votre dossier peut aussi comprendre d'autres renseignements tels que votre nom, votre sexe, votre date de naissance et votre origine ethnique.

Tous les renseignements recueillis demeureront strictement confidentiels dans les limites prévues par la loi. Afin de préserver votre identité et la confidentialité des renseignements, vous ne serez identifié que par un numéro de code. La clé du code reliant votre nom à votre dossier de recherche sera conservée sous clé par le chercheur responsable. Votre dossier de recherche sera également conservé sous clé dans un classeur situé dans le bureau du chercheur responsable.

Le chercheur responsable du projet utilisera les données à des fins de recherche dans le but de répondre aux objectifs scientifiques du projet décrits dans le formulaire d'information et de consentement. Ces données seront conservées pendant 10 ans par le chercheur responsable.

Les données pourront être publiées dans des revues spécialisées ou faire l'objet de discussions scientifiques, mais il ne sera pas possible de vous identifier.

À des fins de surveillance et de contrôle, votre dossier de recherche ainsi que vos dossiers médicaux, s'il y a lieu, pourront être consultés par une personne mandatée par le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. Toutes ces personnes et ces organismes adhèrent à une politique de stricte confidentialité.

À des fins de protection, notamment afin de pouvoir communiquer avec vous rapidement, vos noms et prénoms, vos coordonnées et la date de début et de fin de votre participation au projet seront conservés pendant un an après la fin du projet dans un répertoire à part, maintenu par le chercheur responsable.

Vous avez le droit de consulter votre dossier de recherche pour vérifier les renseignements recueillis, et les faire rectifier au besoin, et ce, aussi longtemps que le chercheur responsable du projet ou l'établissement détiennent ces informations.

Financement du projet de recherche

Ce projet sera en majeure partie auto-financé par l'équipe de recherche. Il est également financé par une bourse de recherche du FRSQ octroyée à l'étudiante dans le cadre de cette étude.

Indemnisation en cas de préjudice et droits du sujet de recherche

Si vous deviez subir quelque préjudice que ce soit dû à votre participation au projet de recherche, vous recevrez tous les soins et services requis par votre état de santé, sans frais de votre part.

En acceptant de participer à ce projet, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs ou l'établissement de leur responsabilité civile et professionnelle.

Compensation

Vous recevrez une somme forfaitaire de 40 \$ en guise de compensation pour vos déplacements et votre participation au projet de recherche. Si vous vous retirez ou si vous êtes retiré du projet avant qu'il ne soit complété, vous recevrez un montant proportionnel à votre participation.

Identification des personnes-ressources

Si vous avez des questions au sujet de cette étude, veuillez communiquer avec :

Dre Céline Jobin, co-chercheuse, neurologue à l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
(514) 338-2222 poste 2050

ou

Dre Isabelle Rouleau, chercheuse principale
(514) 987-3000 poste 8915
(514) 890-8000 poste 25737
rouleau.isabelle@uqam.ca

OU

Emmanuelle Dagenais, étudiante-chercheuse

(514) 987-3000 poste 3349
(514) 890-8000 poste 25737
dagenais.emmanuelle@courrier.uqam.ca

Pour toute question concernant vos droits en tant que sujet participant à ce projet de recherche ou si vous avez des plaintes ou des commentaires à formuler, vous pouvez communiquer avec la Direction générale de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal au numéro suivant : (514) 338-2222 poste 3581.

Surveillance des aspects éthiques du projet de recherche

Le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal a approuvé ce projet de recherche et en assure le suivi. De plus, il approuvera au préalable toute révision et toute modification apportée au formulaire d'information et de consentement et au protocole de recherche.

Consentement

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 aux conditions qui y sont énoncées. Une copie de signée et datée du présent formulaire d'information et de consentement m'a été remise.

Nom et signature du sujet de recherche.

Date

Je consens également à l'utilisation secondaire des données, soit que les données dénominalisées soient utilisées ultérieurement dans le cadre d'autres études (par exemple, pour la constitution de normes québécoises)

Nom et signature du sujet de recherche.

Date

J'accepte d'être recontacté pour participer à d'autres études

Nom et signature du sujet de recherche.

Date

Signature de la personne qui a obtenu le consentement, si différente de la chercheuse responsable du projet de recherche.

J'ai expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement et j'ai répondu aux questions qu'il m'a posées.

Nom et signature de la personne qui obtient le consentement

Date

Signature et engagement de la chercheuse responsable

Je certifie qu'on a expliqué au sujet de recherche les termes du présent formulaire d'information et de consentement, que l'on a répondu aux questions que le sujet avait à cet égard et qu'on lui a clairement indiqué qu'il demeure libre de mettre un terme à sa participation, et ce, sans préjudice.

Je m'engage avec l'équipe à respecter ce qui a été convenu au formulaire d'information et de consentement et à en remettre une copie signée au sujet de recherche.

Nom et signature de la chercheuse responsable

Date

ANNEXE B

APPROBATIONS DES COMITES D'ETHIQUE

Comité d'éthique de la recherche

*Édifice Cooper
3981, boulevard St-Laurent, Mezz 2
Montréal (Québec) H2W 1Y5*

Le 30 octobre 2012

*Dre Isabelle Rouleau
Neurologie*

*a/s Mme Emmanuelle Dagenais
Département de psychologie
Université du Québec à Montréal
CP 8888, Succ. Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3P8*

*courriel : emmanuelle.dagenais@gmail.com
rouleau.isabelle@uqam.ca*

Objet: ***12.204 – Approbation initiale CÉR***

L'impact du fonctionnement cognitif sur l'efficacité de la mémoire prospective dans la sclérose en plaques

Chère Docteure,

J'ai le plaisir de vous informer que le Comité d'éthique de la recherche du CHUM, à sa réunion plénière du 17 octobre 2012 tenue à Montréal, a évalué le projet mentionné ci-dessus. À cette fin, ont notamment été examinés les documents suivants:

- *Formulaire de demande d'évaluation éthique d'un projet non-multicentrique*
- *Formulaire A – Annexe 2.1*

- *Résumé français du protocole – version du 27 août 2012*
- *Protocole français – sans version*
- *Lettre d'octroi de bourse de recherche du FRSQ – français*
- *Évaluation scientifique du programme de bourse*
- *Document attestant l'acceptation du projet de thèse doctorale par l'Université du Québec à Montréal*
- *Annonce pour recrutement – français*
- *Formulaire d'information et de consentement français – version du 27 novembre 2007*

Votre demande a été approuvée à l'unanimité par le Comité d'éthique, mais conditionnellement à ce que les précisions et modifications suivantes soient apportées au formulaire de consentement:

1. *De façon générale, veuillez noter que la présentation générale des titres de sections a été revue quant à la forme, afin de correspondre au modèle de formulaire en vigueur au CHUM pour les essais cliniques (voir formulaire annoté).*
2. *P. 16, section «Préambule», veuillez préciser à quel titre les participants pressentis sont invités à participer.*
3. *Effectuer toute autre modification annotée au formulaire de consentement ci-joint.*

La version anglaise du formulaire de consentement devra correspondre à la version française.

Afin de faciliter le processus, une copie de ce formulaire comprenant les modifications souhaitées et qui sont annotées directement sur celle-ci, vous est transmise ce jour par courriel.

Vous voudrez bien nous retourner un original et une copie – première page sur papier entête CHUM – du formulaire de consentement modifié, dont la copie indiquera en surligné au crayon jaune les modifications demandées et non pas en mode suivi des modifications. L'original vous sera retourné avec l'estampille d'approbation.

Il est entendu que vous ne pouvez pas commencer le recrutement de sujets avant d'avoir reçu l'approbation finale du comité et que le formulaire de consentement modifié n'ait été approuvé et estampillé.

Par ailleurs, je tiens à vous informer que la présente décision a été rendue alors que le quorum était atteint. Aucun des membres présents n'était en situation de conflit d'intérêts.

*Pour toute question relative à cette correspondance, veuillez communiquer avec la soussignée à l'adresse courriel suivante : **marie-josee.bernardi.chum@ssss.gouv.qc.ca**, ou avec sa collaboratrice par téléphone ou courriel : **lynda.ferlatte.chum@ssss.gouv.qc.ca** – 514 890-8000, poste 14030.*

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la poursuite de vos travaux, je vous prie d'accepter, Cher Docteur, mes salutations distinguées.

Original signé par:

*Me Marie-Josée Bernardi, avocate
Vice-présidente
Comité d'éthique de la recherche du CHUM*

MJB/lf

P.j.: Formulaire de consentement annoté



HÔPITAL DU SACRÉ-CŒUR
DE MONTRÉAL

HSCM Doués pour la vie



APPROBATION D'UN PROJET DE RECHERCHE

NO DE DOSSIER DU CÉR : 2012-817

- TITRE:** L'impact du fonctionnement cognitif sur l'efficacité de la mémoire prospective dans la sclérose en plaques
- Demande d'évaluation d'un projet de recherche, en date du 9 novembre 2012
 - Protocole, version non datée
 - Formulaire d'information et de consentement, en date du 17 octobre 2012
 - Résumé, en date du 9 novembre 2012
 - Questionnaires : Questionnaires utilisés et tests non standardisés: Cognition et imagerie en sclérose en plaques; Divers questionnaires standards
 - Lettre d'approbation initiale du CÉR du CHUM, en date du 30 octobre 2010
 - Liste des démarches entreprises auprès d'autres CÉR
 - Lettre d'autorisation par la directrice de recherche pour le recrutement de participants à l'HSCM
 - Cote scientifique – programme de bourses de formation de maîtrise (concours du 15 octobre 2010)
 - Modification au formulaire d'information et de consentement – CHUM, en date du 26 mai 2011
 - Formulaire de présentation d'un projet de recherche clinique – annexe 2.1 (CHUM) et information financière
 - Curriculum vitae d'Isabelle Rouleau
 - Tests : Montreal Cognitive Assessment, version française, MSNQ : patient, évaluation du niveau de fatigue, histoires logiques du WMS-II, paires de mots associés I du WMS-III, BVM-T-R, D-KEFS test d'interférence couleur/mot (STROOP), Cowat-fluidité verbale, SDMT, NART, 15 mots de REY, Figure de REY, 10/36 Spatial recall test, test PASAT, Judgment of line orientation Form H, Purdue Pegboard profile sheet for women, Upper extremity function : nine-hole peg test (9-HPT), D-KEFS sorting test, trail making et RUFF 2-7.
 - Publicité de recrutement et publicité pour l'intranet

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

CHERCHEUR(S) : Isabelle Rouleau, Ph. D.; Emmanuelle Dagenais, B.Sc., étudiante au doctorat à l'Université du Québec à Montréal; Céline Jobin, M. D.; Pierre Duquette, Ph. D.

PROVENANCE DES FONDS : Bourse de recherche pour projet doctorat octroyé par les Fonds de la Recherche du Québec – Santé (FRQS) à l'étudiante & Auto-financement

PROBLÉMATIQUE et OBJECTIF DE L'ÉTUDE : Le présent projet a donc pour objectif de documenter et de préciser le fonctionnement de la mémoire prospective chez les patients ayant la SEP. Plus précisément, il s'agira d'explorer la relation entre ce type de mémoire et le fonctionnement cognitif des sujets, particulièrement au niveau des fonctions mnésiques et exécutives (soit ceux avec atteintes mnésiques et/ou exécutives versus ceux sans atteinte). Pour ce qui est des fonctions exécutives, il sera important de distinguer l'influence de chaque fonction (inhibition, flexibilité cognitive, planification, etc.). Enfin, il sera également pertinent de comparer les mesures subjectives de la MP aux performances objectives de la MP chez les patients atteints de SEP.

TYPE DE RECHERCHE : Sciences humaines

NOMBRE DE SUJETS RECRUTÉS À L'HSCM : 20

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

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

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT :
Requis : oui (version approuvée du 28 novembre 2012)

APPROBATION DU PROTOCOLE : Date Le 3 décembre 2012

DATE DU RAPPORT D'ÉVALUATION AU COMITÉ : 17 décembre 2012 (séance plénière)

NO DE DOSSIER DU CÉR : 2012-817

TITRE : L'impact du fonctionnement cognitif sur l'efficacité de la mémoire prospective dans la sclérose en plaques

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

AVIS FAVORABLE : APPROUVÉ SELON LE PROCESSUS D'ÉVALUATION ACCÉLÉRÉE PAR :

M. Guy Beauregard, personne spécialisée en éthique suppléant
 Mme. Christine Grou, personne spécialisée en éthique
 Mme Marie-France Thibault, scientifique non médecin, vice-présidente
Membres du comité :
 Dre Chantal Lambert, scientifique non médecin, présidente
 Me Marie Boivin, juriste
 Mme Henriette Bourassa, membre non affilié représentant la collectivité
 Mme Isabelle Larouche, scientifique non-médecin
 Mme Andrée Leboeuf, membre non affilié représentant la collectivité
 Mme Jadranka Spahija, scientifique non-médecin
 Dr Marcio Stürmer, scientifique médecin
 Dr Colijn Verdant, scientifique médecin

Marie-F. Thibault

Marie-France Thibault

Le 3 décembre 2012

Date

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.~~

ANNEXE C

PROTOCOLE DES TACHES PROSPECTIVES

Tâche de saillance (Drolet & Marcone, 2011)

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 :

Tâche de décision lexicale – lien indice-action prospective (version 1)
 LISTE DE PRÉSENTATION DES STIMULI
 Feuille réponse

<i>Stimuli</i>	<i>Type</i>	<i>Réponse</i>
1. retau	Non mot	
2. louvoir	Non mot	
3. faire	Mot	
4. neuje	Non mot	
5. falloir	Mot	
6. ainsi	Mot	
7. passer	Mot	
8. roicre	Non mot	
9. pilule	<i>Prospectif</i>	
10. pendant	Mot	
11. vercise	Non mot	
12. nombreux	Mot	
13. raptir	Non mot	
14. place	Mot	
15. matin	Mot	
16. sotre	Non mot	
17. vedant	Non mot	
18. pousser	Mot	
19. monnaie	<i>Prospectif</i>	
20. récire	Non mot	
21. éloce	Non mot	
22. servir	Mot	
23. atteindre	Mot	

24. notmer	Non mot	
25. devoir	Mot	
26. tonebir	Non mot	
27. pomme	<i>Prospectif</i>	
28. tanilona	Non mot	
29. matin	Mot	
30. temtre	Non mot	
31. début	Mot	
32. rester	Mot	
33. souvent	Mot	
34. luisiner	Non mot	
35. crage	Non mot	
36. heure	<i>Prospectif</i>	
37. point	Mot	
38. roft	Non mot	
39. simple	Mot	
40. tuisse	Non mot	
41. seboin	Non mot	
42. negerak	Non mot	
43. période	Mot	
44. pomme	<i>Prospectif</i>	
45. domerne	Non mot	
46. public	Mot	
47. conduire	Mot	
48. juger	Mot	
49. léariser	Non mot	
50. tiberlé	Non mot	

51. encore	Mot	
52. mécom	Non mot	
53. vasoir	Non mot	
54. pilule	<i>Prospectif</i>	
55. conseil	Mot	
56. socru	Non mot	
57. suivant	Mot	
58. sirdev	Non mot	
59. suivant	Mot	
60. toren	Non mot	
61. perdre	Mot	
62. monnaie	<i>Prospectif</i>	
63. xiveu	Non mot	
64. appeler	Mot	
65. peine	Mot	
66. lapperer	Non mot	
67. perdre	Mot	
68. saroin	Non mot	
69. groupe	Mot	
70. heure	<i>Prospectif</i>	
71. derro	Non mot	
72. cause	Mot	

Total : mots	/32
non mots	/32
TOTAL	/64
TOTAL prospectif	/8
Lié	/4
Non lié	/4
TOTAL rétrospectif	/8
Lié	/4
Non lié	/4

ANNEXE D

PREUVES D'ACCEPTATION DE L'ARTICLE 1 ET DE SOUMISSION DE
L'ARTICLE 2

Preuve d'acceptation – article 1

02-Sep-2015

RE:

MS Number: CEN-OA 15-121.R2

Title: 'Role of Executive Functions in Prospective Memory in Multiple Sclerosis: Impact of the Strength of Cue-Action Association'

Authors: Dagenais, Emmanuelle; Rouleau, Isabelle; Tremblay, Alexandra; Demers, Mélanie; Roger, Elaine; Jobin, Céline; Duquette, Pierre

Dear Dr. Dagenais,

Thank you for taking the time to revise and resubmit your manuscript "Role of Executive Functions in Prospective Memory in Multiple Sclerosis: Impact of the Strength of Cue-Action Association". I am delighted to inform you that this version of your paper is acceptable for publication in JCEN. Congratulations!

I will now pass your paper to our editorial assistant who will take your paper to the production stage.

Sincerely,

Professor Daniel Tranel

Editor in Chief

Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology

daniel-tranel@uiowa.edu

Preuve de soumission – article 2

30-Mar-2016

Title: Prospective Memory in Multiple Sclerosis: The Impact of Cue Distinctiveness and Executive Functioning

Corresponding Author: Dr. Isabelle Rouleau

Authors: Emmanuelle Dagenais; Alexandra Tremblay; Mélanie Demers; Éline Roger; Céline Jobin; Pierre Duquette

Dear Dr. Rouleau,

This is to confirm that the above-mentioned manuscript has been received for consideration in Brain and Cognition.

You will be able to check on the progress of your manuscript by logging on to the Elsevier Editorial System for Brain and Cognition as an author : <http://ees.elsevier.com/brcg/>

Your username is: rouleau.isabelle@uqam.ca

If you need to retrieve password details, please go to:

[http://ees.elsevier.com/\[EESACRONYM\]/automail_query.asp](http://ees.elsevier.com/[EESACRONYM]/automail_query.asp).

Your paper will be given a manuscript number shortly and you will soon receive an e-mail with this number for your reference.

For guidelines on how to track your manuscript in EES please go the following address:

http://help.elsevier.com/app/answers/detail/p/7923/a_id/89

Thank you for submitting your manuscript to Brain and Cognition. Should you have any questions, please feel free to contact our office.

Kind regards,

Brain and Cognition

ANNEXE E

ARTICLE : DAGENAI, E. ET AL. (2013). VALUE OF THE MOCA TEST AS A
SCREENING INSTRUMENT IN MULTIPLE SCLEROSIS. CANADIAN
JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCE, 40(3), 410-415.

Value of the MoCA Test as a Screening Instrument in Multiple Sclerosis

Emmanuelle Dagenais, B.Sc.¹, Isabelle Rouleau, Ph.D.¹⁻², Mélanie Demers, M.Ps¹,
Céline Jobin, MD.²⁻³, Éline Roger², Laury Chamelian, MD.⁴, Pierre Duquette,
MD.²

¹ Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, ² Neurology Service, Hôpital Notre-Dame du CHUM, ³ Neurology Service, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, ⁴ Department of Psychiatry, Hôpital Notre-Dame du CHUM

Corresponding author:

Dr. Isabelle Rouleau Ph.D., Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, CP 8888, Succ. Centre-ville, Montréal, Qc, Canada, H3C 3P8
rouleau.isabelle@uqam.ca

Keywords: MoCA test, multiple sclerosis, cognitive deficits

Running title: Value of the MoCA Test in Multiple Sclerosis

Référence: Dagenais, E., Rouleau, I., Demers, M., Jobin, C., Roger, E., Chamelian, L., Duquette, P. (2013). Value of the MoCA Test as a Screening Instrument in Multiple Sclerosis. *Canadian Journal of Neurological Science*, 40(3), 410-415.

Value of the MoCA Test as a Screening Instrument in Multiple Sclerosis

Emmanuelle Dagenais, Isabelle Rouleau, Mélanie Demers, Céline Jobin,
Élaine Roger, Laury Chamelian, Pierre Duquette

ABSTRACT: Objective: Since a large proportion of multiple sclerosis (MS) patients exhibit cognitive deficits, it is important to have reliable and cost-effective screening measures that can be used to follow patients effectively. The objective of this study was to evaluate the clinical value of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test in detecting cognitive deficits in MS patients. **Methods:** Forty-one (70.1% women, mean age 44.51 $\pm$ 7.43) mildly impaired (EDSS: 2.26 $\pm$ 1.87) MS patients were recruited for this study. In addition to the MoCA, they were administered the MSNQ-P (patient version) and the MSNQ-I (informant version), the BDI-FS and a comprehensive neuropsychological test battery. **Results:** There were significant correlations between the MoCA test and the three factors derived from the neuropsychological evaluation (Executive/speed of processing, Learning, Delayed recall). The MoCA test was correlated with the MSNQ-I but only marginally with the MSNQ-P. In addition, there was no significant correlation between the MSNQ-P and the neuropsychological factors, whereas significant correlations were found between two of those factors (Learning and Delayed recall) and the MSNQ-I, suggesting that the informant version is more reliable than the patient version for the presence of cognitive deficits. **Conclusion:** The results obtained in the present study support the value of the MoCA test as a screening tool for the presence of cognitive dysfunction in MS patients, even in patients with mild functional disability (EDSS).

RÉSUMÉ: Valeur du test MoCA comme instrument de dépistage dans la sclérose en plaques. Objectif : Étant donné qu'une grande proportion des patients atteints de sclérose en plaques (SP) présentent des déficits cognitifs, il est important d'utiliser des mesures de dépistage fiables et économiques pour suivre ces patients efficacement. Le but de cette étude était d'évaluer la valeur clinique du MoCA pour détecter un déficit cognitif chez les patients atteints de SP. **Méthode :** Quarante et un patients atteints de SP avec déficit cognitif léger, dont 70,1% étaient des femmes et dont l'âge moyen était de 44,51 $\pm$ 7,43 ans, ont été inclus dans l'étude. En plus du MoCA, le MSNQ-P (version patient) et le MSNQ-I (version informateur), le BDI-FS et une batterie de tests neuropsychologiques ont été administrés aux patients. **Résultats :** Nous avons noté une corrélation significative entre le test MoCA et les trois facteurs dérivés de l'évaluation neuropsychologique (les fonctions exécutives/la vitesse du traitement de l'information, l'apprentissage, le rappel différé). Le MoCA était corrélé au MSNQ-I, mais seulement de façon marginale au MSNQ-P. De plus, il n'y avait pas de corrélation significative entre le MSNQ-P et les facteurs neuropsychologiques, alors que des corrélations significatives étaient présentes entre deux de ces facteurs (l'apprentissage et le rappel différé) et le MSNQ-I, ce qui suggère que la version informateur est plus fiable que la version patient en ce qui a trait à la présence de déficits cognitifs. **Conclusion :** Selon les résultats de cette étude, le test MoCA est un outil de dépistage utile pour mettre en évidence la présence d'une dysfonction cognitive chez les patients atteints de SP, même chez ceux qui présentent une invalidité fonctionnelle légère (EDSS).

Can J Neurol Sci. 2013; 40: 410-415

More than half of patients with multiple sclerosis (MS) exhibit cognitive deficits that mainly affect long-term memory, working memory, speed of information processing, attention and executive functions¹⁻⁵. Those deficits have a direct impact on MS patients' employment status and quality of life⁶. Screening for such cognitive deficits is necessary to follow patients effectively. Therefore, there is an important need for reliable and cost-effective screening tests in clinical practice.

Among the measures currently available for this purpose, the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) appears reliable to detect cognitive impairment⁷. This is particularly true for the MSNQ that is completed by an informant (MSNQ-I)⁷⁻¹⁰, since a high score on the MSNQ completed by the patient (MSNQ-P) correlates more with the score on the Beck Depression Inventory – Fast Screen (BDI-FS)¹¹, a measure of depression, than with objective measure of cognitive functions¹². Reliability to detect cognitive deficits seems compromised when the patient presents with depressive

affect⁷. Moreover, as this is a self-reported measure, the MSNQ-P allows only subjective assessment of cognitive functioning of the patient. However, it was shown that subjective perception of patients towards their cognitive skills is not always accurate, especially when they have moderate to severe cognitive impairment¹³.

It therefore seems important to perform testing using objective measures such as the Montreal Cognitive Assessment

From the Department of Psychology (ED, IR, MD), Université du Québec à Montréal; Neurology Service (IR, CJ, ER, PD), Department of Psychiatry (LC), Hôpital Notre-Dame du CHUM; Neurology Service (CJ), Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

RECEIVED OCTOBER 4, 2012. FINAL REVISIONS SUBMITTED NOVEMBER 27, 2012.
Correspondence to: Isabelle Rouleau, Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, CP 8888, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, H3C 3P8, Canada.
Email: rouleau.isabelle@uqam.ca.

(MoCA)¹⁴ or the Mini-Mental State Exam (MMSE)¹⁵ which are frequently used to screen for mild cognitive impairment (MCI) in the elderly. In this population, the MoCA is known for its high specificity and sensitivity for distinguishing MCI from Alzheimer's disease (AD)^{14,16}. Conversely, the MMSE appears to be less sensitive to cognitive impairment in the elderly, possibly also in MS patients, because this measure does not include the attentional and executive functions which are areas most commonly affected by these conditions^{8,17}. Thus, whereas the MoCA seems to be a promising avenue as a cognitive screening measure in MS, it remains to be examined. To our knowledge, no studies have been conducted to assess the value of this test within this population.

The objective of this study is to evaluate the clinical value of the MoCA in detecting cognitive deficits in MS patients. Results of the MoCA will be examined in relation to the scores obtained in a comprehensive neuropsychological assessment. In addition, scores on the MoCA will also be analyzed as a function of the scores obtained on the MSNQ to determine the consistency of findings obtained by objective (MoCA) and subjective (MSNQ) screening measures. It is expected that scores on the MoCA will be consistent with those obtained in the neuropsychological assessment, that is, patients with cognitive deficits will show lower scores on the MoCA. Moreover, it is expected that MoCA scores will show a higher correlation with MSNQ-I than with MSNQ-P, the former being more reliable to assess the presence of cognitive impairment in MS patients.

METHODS

Participants

Forty-one patients with MS were recruited from the Multiple Sclerosis Clinic of Notre-Dame Hospital (CHUM). This study was approved by CHUM ethics committee and all patients signed an informed consent form. The demographic data and disease characteristics are presented in Table 1.

To be included in the project, patients had to meet the following criteria: (1) be suffering from multiple sclerosis (relapsing-remitting or secondary progressive) according to 2005 Revisions to the McDonald Diagnostic Criteria¹⁸; (2) aged between 18 and 55 years; (3) have French as their first language, or be fluent in that language; (4) have completed at least a high school degree; (5) be able to provide informed consent; (6) medications, such as stimulants (Modafinil, methylphenidate, Amantadine), acetylcholinesterase inhibitors, antidepressants with stimulant effects, benzodiazepines (regular use), were tolerated as long as the prescribed dose had been stable for at least one month prior to the study. Patients were excluded from the study if they had: (1) a history of neurological disorders other than MS, psychiatric or other serious medical conditions that may affect the neuropsychological performance (eg, traumatic brain injury, stroke); (2) a BDI-FS score greater than 4, indicating possible depression¹; (3) a score on the EDSS (Expanded Disability Status Scale) greater than 7.5; (4) a history of developmental disorders (eg, ADD / ADHD, learning disabilities); (5) a history of alcohol or drug abuse; (6) sensory

or motor deficits that may interfere with neuropsychological assessment; (7) experienced a MS relapse in the month prior to enrollment, or between screening and neuropsychological testing; (8) use of corticosteroids during the last 30 days, or use of analgesics which could interfere with cognitive performance.

Procedures

All evaluations took place at the Notre-Dame Hospital (CHUM). Patients were recruited from the MS Clinic during follow-up visits with their neurologist. All patients complaining of memory problems were referred to a research assistant. If they met inclusion criteria, the study was explained to them and written consent was obtained for participation. The MoCA test was then administered and the BDI-FS was completed during this assessment to screen for depression. If all inclusion and exclusion criteria were met, patients were scheduled for a comprehensive neuropsychological evaluation with a neuropsychologist. Patients were handed questionnaires to be completed at home and brought back at the time of neuropsychological assessment.

On the day of the neuropsychological assessment, the patient met with the research assistant who reviewed all questionnaires to ensure completion. The Timed 25-Foot Walk Test was performed and patients were asked to complete the MSNQ-P

Table 1: Participants demographic data and disease characteristics

	MS Patients
Gender	
Women : N (%)	29 (70.1%)
Men : N (%)	12 (29.9%)
Age	
M (SD)	44.51 (7.43)
Education	
High School (12th grade); N (%)	12 (29.3%)
College: N (%)	8 (19.5%)
University: N (%)	21 (51.2%)
EDSS	
M (SD)*	2.26 (1.87)
MS Course	
Relapsing-remitting: N (%)	35 (85.4%)
Secondary Progressive: N (%)	6 (14.6%)
Disease Duration (years)	
M (SD)	13.49 (6.79)
Delay since last relapse (years)	
M (SD)	2.84 (2.69)
Treatment	
Immunosuppressant : N (%)	33 (80.5%)
Untreated : N (%)	8 (19.5%)

*Mean score with standard deviations in parenthesis; EDSS=Expanded Disability Status Scale; N=number of patients; SD=standard deviation

¹Four out of 41 patients had a BDI-FS score above 4. Following a clinical diagnostic assessment, they were found not to be depressed and were included in the study.

(self) questionnaire and have a close family member or friend complete the MSNQ-I (informant) questionnaire.

The neuropsychological evaluation was administered in the morning. Cognitive tests were divided into two blocks and the order of administration was counterbalanced among the participants who were randomly assigned to each block. The order of motor testing (Purdue and 9-holes) was also reversed for half the subjects in order to reduce the effect of practice and fatigue.

Measures

Screening tests and questionnaires

Two measures commonly used as screening tests for cognitive deficits were examined: the MSNQ and the MoCA. The MSNQ was completed by the patient (MSNQ-P) and by one of his relatives (MSNQ-I). The MoCA test is a paper-and-pencil test freely available on the web for clinical and research purposes (www.mocatest.org) that can be administered in less than ten minutes (min) by health professionals and by trained non-medical personal. Questionnaires assessing the patient's psychological state (anxiety, depression, and fatigue), health status or functioning at work were also handed. These included the Work Role Functioning Questionnaire (WRFQ)¹⁹, the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)²⁰, the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)²¹, the Epworth Sleepiness Scale²², the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)²³ and the SF-36 Health survey questionnaire.

Neuropsychological tests

Our neuropsychological test battery included tests most often used in the assessment of MS patients²⁴⁻²⁶. Detailed descriptions of those tests can be found in Lezak et al²⁷. Perceptual and visuo-constructional functions were evaluated using Benton Judgment of Line Orientation and copy of the Rey-Osterrieth Complex Figure (ROCF). Verbal memory was assessed with the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and two subtests of the Wechsler Memory Scale-III (logical stories and paired associates) while the ROCF immediate recall and delayed recall, the Brief Visual Memory Test (BVRT-R) and the 10/36 Spatial Recall Test were used as measures of visuospatial memory. Speed of information processing was assessed using the Conners Continuous Performance Test (CPT-II), the Symbol Digit Modalities Test (SDMT), and the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT). Executive functions were measured by the Trail Making Test (lines A and B), the verbal fluency task (phonemic: P, semantic: animals, alternating: vegetables-musical instruments) and by two subtests of the D-KEFS, the Color-Word Interference Test and the Sorting Test. Finally, motor function and visuo-motor coordination were assessed by the Nine-Hole Peg Test and the Purdue pegboard.

Statistical Strategy

To reduce the number of cognitive measures, neuropsychological tests results were grouped into factors. Factor analyses were first performed to determine the cognitive variables included in each factor. Reliability analyses (Cronbach's alpha: α) were conducted to determine the internal

Table 2: List of the variables contributing to each cognitive factor

Factor	Variables
Executive/Speed of information processing	Trail B (time), Stroop inhibition (time) and flexibility (time), PASAT (2 seconds and 3 seconds), SDMT (60 and 90 seconds),
Learning	RAVLT (total), paired associates (total), Logical memory (story A + story B, 2 nd trial), Rey-O complex figure (immediate recall), BVRT-R (total), Spatial recall 10/36 (total).
Delayed recall	Delayed recall of the following tests: RAVLT, paired associates, Logocam memory : Stories A and B, Rey-O complex figure, BVRT-R and Spatial recall 10/36.

PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; BVRT-R: Brief Visual Memory Test-Revised

validity of each factor. Three factors were obtained: (1) Executive/Speed of information processing ($\alpha = .87$), (2) Learning ($\alpha = .79$) and (3) Delayed recall ($\alpha = .81$). The variables included in each factor are listed in Table 2. Subsequently, correlation coefficients (Pearson) were performed between (1) MoCA (total score) and MSNQ-I and MSNQ-P, (2) the total score BDI-FS vs. MoCA (total score) and MSNQ-I and MSNQ-P and (3) the result of each cognitive factors (Executive, learning, delayed recall) vs. the MoCA (total score and scores for sub-sections) and MSNQ-I and MSNQ-P.

RESULTS

According to the EDSS scores (Table 1) this population is rather mildly impaired by MS. Mean scores for the BDI-FS, the MoCA test and the MSNQs are presented in Table 3. Correlations obtained between MoCA, MSNQ, BDI-FS and the neuropsychological factors (Executive/Speed of processing, Learning, Delayed recall) are presented in Table 4.

Relationship MSNQ-MoCA

Even though there was a significant and moderate correlation between MSNQ-I and MSNQ-P ($r = .482$, $p = .001$), only the MSNQ-I correlated significantly with the MoCA total score ($r = -.390$, $p = .012$), although there was a tendency for MSNQ-P to correlate with the MoCA test ($r = -.300$, $p = .056$). The negative correlations observed suggest that the higher the score on the MoCA, the lower the score on the MSNQ. Informant perception of the patient's cognitive functioning appears to be more accurate than the patient's own perception.

Table 3: Mean scores obtained in the BDI-FS, the MoCA and the MSNQ

	MS Patients
BDI-FS	
M (SD)*	1.66 (1.71)
Range of scores (Min – Max)	0 – 7
MoCA (total score)	
M (SD)	26.02 (2.30)
Range of scores (Min – Max)	21 – 30
MSNQ	
MSNQ-P, M (SD)	21.20 (10.13)
Range of scores (Min – Max)	1 – 48
MSNQ-I, M (SD)	17.28 (11.79)
Range of scores (Min – Max)	0 – 42

*Mean score with standard deviations in parenthesis

Relationship with the BDI-FS

Since the scores obtained on screening tests may be influenced by the patient's depressive affect, especially on self-reported measures such as the MSNQ-P^{11,28}, we first analyzed the relationship between BDI-FS and MSNQ-P. No significant correlation was found ($r = -.031$, $p = .847$). Moreover, no significant correlation was obtained between the BDI-FS and the MSNQ-I ($r = .084$, $p = .601$) or with the total score on the MoCA test ($r = .231$, $p = .146$), in the present study. However, it should be taken into account that the average BDI-FS scores was very low ($M = 1.66$, $SD = 1.71$), indicating that the majority of patients reported no or very little depressive affect.

Relationship between the MSNQ, the MoCA and the neuropsychological evaluation

None of the three cognitive factors (Executive/Speed of information processing, Learning and Delayed recall) correlated

significantly with the MSNQ-P, indicating that the patient's perception of his cognitive functioning did not necessarily reflect the cognitive profile obtained through an objective evaluation. In contrast, significant and moderate correlations were obtained between the MSNQ-I and the Delayed recall factor ($r = -.463$, $p = .002$) and the Learning factor ($r = -.484$, $p = .001$). Thus, patients who obtained lower performances on memory testing were rated by their informant as presenting more cognitive deficits. Contrary to expectation, there was no correlation between the MSNQ-I and the Executive/Speed of information processing factor ($r = -.240$, $p = .165$). Thus, the MSNQ-I appears more sensitive to memory deficits than to executive and speed of information processing dysfunctions. Significant and moderate to high correlations were obtained between the MoCA total scores and the three cognitive factors: Learning ($r = .686$, $p < .001$), Delayed recall ($r = .636$, $p < .001$) and Executive/Speed of information processing factor ($r = .367$, $p = .030$). In addition, the score obtained on the memory section of the MoCA significantly and moderately correlated with the score obtained on the Learning factor ($r = .419$, $p = .006$), and on the Delayed recall factor ($r = .419$, $p = .006$) while the score obtained on the Visuospatial/Executive section of the MoCA was significantly and moderately related to the performance on the Executive/Speed of information processing factor ($r = .394$, $p = .019$). These results support the construct validity of these sections of the MoCA.

Finally, MS patients were classified as cognitively intact or cognitively impaired based on the same general procedure described by Rao et al⁶. We calculated the percentage of MS patients who performed at or below 1.5 s.d. (or 7th percentile or scaled score ≤ 5) of age-appropriate norms (Table 5). Patients were classified as "cognitively intact" if they had two or less failed measures and "cognitively impaired" if they failed on three or more measures. In our sample, 27 patients were considered "cognitively intact" and 14 were considered "cognitively impaired". There was a significant difference between the groups (intact vs. impaired) on EDSS scores ($F [1,40] = 7.447$, $p = .009$, $\eta^2 = .16$) and on MSNQ-I ($F [1,40] = 4.143$, $p = .049$, $\eta^2 = .096$), but not on MSNQ-P ($F [1,40] = 0.350$, $p = .557$). The difference between the groups on the MoCA test was highly significant ($F [1,40] = 17.084$, $p < .001$, $\eta^2 = .305$).

Table 4: Correlations observed between MoCA, MSNQ, BDI-FS and neuropsychological factors

	MSNQ-P	MSNQ-I	BDI-FS	Executive factor	Learning factor	Delayed recall factor
MoCA (total score)	-.300 (.056)	-.390* (.012)	.231 (.146)	.367* (.030)	.686*** ($<.001$)	.636*** ($<.001$)
MSNQ-P	-	.482** (.001)	-.031 (.847)	-.223 (.197)	-.025 (.875)	-.069 (.668)
MSNQ-I	-	-	.084 (.601)	-.240 (.165)	-.484** (.001)	-.463** (.002)
BDI-FS	-	-	-	.050 (.777)	.031 (.845)	.053 (.740)

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Table 5: Results on the neuropsychological tests used to classify patients as cognitively intact or cognitively impaired

	Mean (s.d.)	range	% with deficit*
RAVLT			
- Total (trials 1-5)	48.15 (8.19)	30-59	22.0%
- Delayed recall	9.07 (2.94)	1-14	14.6%
Rey-O figure			
-Immediate recall	17.87 (5.88)	5-30	24.4%
-Delayed recall	17.63 (5.81)	6-32	26.8%
10/36 Spatial Recall Test			
- Total (trials 1-3)	19.00 (4.33)	9-27	24.4%
- Delayed recall	6.37 (2.30)	2-10	34.1%
PASAT total score -3 sec. (N= 38)*	42.74 (12.62)	22-66	29.3%
Trail B (time)	78.19 (35.5)	32-213	36.6%
SDMT(90 sec.)	50.17 (10.03)	27-79	9.8%
Verbal fluency (animals 90 sec.)	22.80 (4.98)	14-36	22.0%
Sorting task (correct sorts)	7.94 (4.98)	2-12	19.5%

*with ≤ 1.5 s.d. or scaled score ≤ 5 according to age-appropriate norms; **some patients were unable to perform the task, mean and s.d. based on those who completed the task, % with deficit includes those who did not complete the task. RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Task; SDMT: Symbol Digit Modalities Test.

DISCUSSION

The results obtained in the present study support the value of the MoCA test as a screening tool for the presence of cognitive dysfunction in MS patients, even in patients with mild functional disability (EDSS). These findings are consistent with the current literature on the MoCA test. Indeed, while its original purpose was to detect mild cognitive impairment (MCI) in elderly patients, the greater sensitivity of the MoCA test, compared to the MMSE, has been reported in other clinical populations such as patients with Huntington's disease²⁹, Parkinson's disease^{30,31}, stroke, ruptured aneurysm^{32,33}, chronic heart failure³⁴ and Rapid Eye Movement (REM) Sleep Behavior Disorder³⁵. In the present study, the value of the MoCA test as an objective screening tool in MS patients was confirmed by the highly significant difference observed in MoCA total score between cognitively intact and cognitively impaired patients. It was further supported by the significant correlations obtained between scores on specific sections of the MoCA test and the corresponding factors derived from the comprehensive neuropsychological evaluation, including executive functions.

The weak correlation between the MSNQ-P and the results of the neuropsychological testing has previously been reported^{7,10}. In our study, the MSNQ-P was not correlated with the presence of depression (assessed by the BDI-FS) as it is often reported^{7,36}. However, this might be due to the absence or the very low level of depression in our sample. Nevertheless, our patients' self-estimation of their cognitive deficits was only marginally correlated with an objective measure of their cognitive functioning. This is not specific to the MSNQ-P since we recently reported¹³ important discrepancies between objective and subjective assessment of cognitive functioning using the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire²². In contrast, there was a strong correlation between the results obtained on the neuropsychological tests, at least for memory functioning, and the score on the MSNQ-I. These results are

consistent with what has previously been reported^{7,36}. The lack of correlation with executive functions was somewhat surprising since it is a domain frequently affected in MS. Since an informant is not always available, the use of an objective screening measure of cognitive functioning such as the MoCA appears a valuable clinical tool that can be used to select patients for a comprehensive neuropsychological evaluation.

The main limitation of our study is the small sample size and the small range of MoCA test scores. To further confirm the value of the MoCA as a clinically useful screening tool, the next step is to study its psychometric characteristics (cut-off score with measures of sensitivity and specificity) in a large sample of thoroughly investigated MS patients who would also be administered a neuropsychological battery sensitive to MS, such as the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)²⁶ or the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)²⁵.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by an unrestricted grant from Biogen-Idec Canada and by a graduate scholarship (E.D.) from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ).

REFERENCES

- Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-51.
- Thornton AE, Raz N. Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*. 1997;11(3):357-66.
- Edgar C, Jongen PJ, Sanders E, et al. Cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis: a longitudinal study in daily practice using a brief computerized cognitive battery. *BMC Neurol*. 2011;11:68.
- Winkelmann A, Engel C, Apel A, Zettl UK. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254 Suppl 2:II35-42.
- Ouellet J, Scherzer PB, Rouleau I, et al. Assessment of social cognition in patients with multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010;16(2):287-96.

6. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology*. 1991;41(5):692-6.
7. Benedict RH, Munschauer F, Linn R, et al. Screening for multiple sclerosis cognitive impairment using a self-administered 15-item questionnaire. *Mult Scler*. 2003;9(1):95-101.
8. Scherer P. Cognitive screening in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2007;254 Suppl 2:II26-9.
9. Benedict RH, Zivadinov R. Reliability and validity of neuropsychological screening and assessment strategies in MS. *J Neurol*. 2007;254 Suppl 2:II22-II5.
10. O'Brien A, Gaudino-Goering E, Shawaryn M, Komaroff E, Moore NB, DeLuca J. Relationship of the Multiple Sclerosis Neuropsychological Questionnaire (MSNQ) to functional, emotional, and neuropsychological outcomes. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(8):933-48.
11. Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003;9(4):393-6.
12. Benedict RH, Zivadinov R. Predicting neuropsychological abnormalities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2006;245(1-2):67-72.
13. Demers M, Rouleau I, Scherzer P, Ouellet J, Jobin C, Duquette P. Impact of the cognitive status on the memory complaints in MS patients. *Can J Neurol Sci*. 2011;38(5):728-33.
14. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
15. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(7):812.
16. Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI. Brief cognitive screening instruments: an update. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(2):111-20.
17. Beatty WW, Goodkin DE. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis. An evaluation of the Mini-Mental State Examination. *Arch Neurol*. 1990;47(3):297-301.
18. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005;58(6):840-6.
19. Durand MJ, Vachon B, Hong QN, Imbeau D, Amick BC 3rd, Loisel P. The cross-cultural adaptation of the Work Role Functioning Questionnaire in Canadian French. *Int J Rehabil Res*. 2004;27(4):261-8.
20. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 1994;21(1):9-14.
21. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
22. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
23. Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:29.
24. Benedict RH, Bruce JM, Dwyer MG, et al. Neocortical atrophy, third ventricular width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;63(9):1301-6.
25. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.
26. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002;16(3):381-97.
27. Lezak MD, Howieson DB, Bigler D, Tranel D. *Neuropsychological Assessment*. 5th ed. New-York: Oxford University Press; 2012.
28. Benedict RH, Carone DA, Bakshi R. Correlating brain atrophy with cognitive dysfunction, mood disturbances, and personality disorder in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2004;14(3 Suppl):36S-45S.
29. Videnovic A, Bernard B, Fan W, Jaglin J, Leurgans S, Shannon KM. The Montreal Cognitive Assessment as a screening tool for cognitive dysfunction in Huntington's disease. *Mov Disord*. 2010;25(3):401-4.
30. Gill DJ, Freshman A, Blender JA, Ravina B. The Montreal cognitive assessment as a screening tool for cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(7):1043-6.
31. Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(21):1738-45.
32. Schweizer TA, Al-Khindi T, Macdonald RL. Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: rapid assessment tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2012;316(1-2):137-40.
33. Godefroy O, Fickl A, Roussel M, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment superior to the Mini-Mental State Examination to detect poststroke cognitive impairment? A study with neuropsychological evaluation. *Stroke*. 2011;42(6):1712-16.
34. Cameron J, Worrall-Carter L, Page K, Stewart S, Ski CF. Screening for mild cognitive impairment in patients with heart failure: Montreal Cognitive Assessment versus Mini Mental State Exam. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2012. [Epub ahead of print]
35. Gagnon JF, Postuma RB, Joncas S, Desjardins C, Latreille V. The Montreal Cognitive Assessment: a screening tool for mild cognitive impairment in REM sleep behavior disorder. *Mov Disord*. 2010;25(7):936-40.
36. Benedict RH, Cox D, Thompson LL, Foley F, Weinstock-Guttman B, Munschauer F. Reliable screening for neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2004;10(6):675-8.

RÉFÉRENCES

- Ballesteros, S., Kraft, E., Santana, S., & Tziraki, C. (2015). Maintaining older brain functionality: A targeted review. *Neurosci Biobehav Rev*, 55, 453-477. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.06.008
- Beck, S. M., Ruge, H., Walser, M., & Goschke, T. (2014). The functional neuroanatomy of spontaneous retrieval and strategic monitoring of delayed intentions. *Neuropsychologia*, 52, 37-50. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.020
- Benedict, R. H., Wahlg, E., Bakshi, R., Fishman, I., Munschauer, F., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2005). Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *Journal of Neurological Sciences*, 231(1-2), 29-34. doi:S0022-510X(04)00503-9 [pii]10.1016/j.jns.2004.12.009
- Bergendal, G., Fredrikson, S., & Almkvist, O. (2007). Selective decline in information processing in subgroups of multiple sclerosis: an 8-year longitudinal study. *Eur Neurol*, 57(4), 193-202. doi:10.1159/000099158
- Berryman, N., Bherer, L., Nadeau, S., Lauziere, S., Lehr, L., Bobeuf, F., . . . Bosquet, L. (2014). Multiple roads lead to Rome: combined high-intensity aerobic and strength training vs. gross motor activities leads to equivalent improvement in executive functions in a cohort of healthy older adults. *Age (Dordr)*, 36(5), 9710. doi:10.1007/s11357-014-9710-8
- Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci*, 1337, 1-6. doi:10.1111/nyas.12682
- 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(1), 154-159. doi:10.1017/S1355617708090127
- Brandimonte, M. A., Ferrante, D., Feresin, C., & Delbello, R. (2001). Dissociating prospective memory from vigilance processes. *Psicológica*, 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*, 47(3), 565-587.
- Brandstatter, V., Lengfelder, A., & Gollwitzer, P. M. (2001). Implementation intentions and efficient action initiation. *J Pers Soc Psychol*, 81(5), 946-960.
- Bravin, J. H., Kinsella, G. J., Ong, B., & Vowels, L. (2000). A study of performance of delayed intentions in multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 22(3), 418-429. doi:10.1076/1380-3395(200006)22:3;1-V;FT418
- Brochet, B., Bonnet, M., Deloire, M., Hamel, D., & Salort-Campana, E. (2007). [Cognitive disorders in multiple sclerosis]. *Revue Neurologique*, 163(6-7), 697-702.
- Brown, R. F., Valpiani, E. M., Tennant, C. C., Dunn, S. M., Sharrock, M., Hodgkinson, S., & Pollard, J. D. (2009). Longitudinal assessment of anxiety, depression, and fatigue in people with multiple sclerosis. *Psychol Psychother*, 82(Pt 1), 41-56. doi:10.1348/147608308X345614
- 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(6), 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.
- Cherry, K. E., Martin, R. C., Simmons-D'Gerolamo, S. S., Pinkston, J. B., Griffing, A., & Gouvier, W. D. (2001). Prospective remembering in younger and older adults: role of the prospective cue. *Memory*, 9(3), 177-193. doi:10.1080/09658210143000092
- Chiaravalloti, N. D., & DeLuca, J. (2008). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurology*, 7(12), 1139-1151. doi:S1474-4422(08)70259-X [pii]10.1016/S1474-4422(08)70259-X

- Cohen, A. L., Dixon, R. A., Lindsay, D. S., & Masson, M. E. (2003). The effect of perceptual distinctiveness on the prospective and retrospective components of prospective memory in young and old adults. *Can J Exp Psychol*, 57(4), 274-289.
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*, 14(2), 125-130.
- 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
- Dagenais, E., Rouleau, I., Demers, M., Jobin, C., Roger, E., Chamelian, L., & Duquette, P. (2013). Value of the MoCA test as a screening instrument in multiple sclerosis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 40(3), 410-415.
- Demers, M., Rouleau, I., Scherzer, P., Ouellet, J., Jobin, C., & Duquette, P. (2011). Impact of the cognitive status on the memory complaints in MS patients. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 38(5), 728-733.
- Drew, M., Tippet, L. J., Starkey, N. J., & Isler, R. B. (2008). Executive dysfunction and cognitive impairment in a large community-based sample with Multiple Sclerosis from New Zealand: a descriptive study. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(1), 1-19. doi:10.1016/j.acn.2007.09.005
- Edgar, C., Jongen, P. J., Sanders, E., Sindic, C., Goffette, S., Dupuis, M., . . . Wesnes, K. (2011). Cognitive performance in relapsing remitting multiple sclerosis: a longitudinal study in daily practice using a brief computerized cognitive battery. *BMC Neurology*, 11, 68. doi:10.1186/1471-2377-11-68
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology, Learning, Memory, and Cognition*, 16(4), 717-726.
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Manzi, M., Cochran, B., & Baker, M. (2000). Prospective memory and aging: forgetting intentions over short delays. *Psychology and Aging*, 15(4), 671-683.
- 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. *Journal of experimental Psychology: General*, 134(3), 327-342. doi:10.1037/0096-3445.134.3.327
- Einstein, G. O., McDaniel, M. A., Williford, C. L., Pagan, J. L., & Dismukes, R. K. (2003). Forgetting of intentions in demanding situations is rapid. *J Exp Psychol Appl*, 9(3), 147-162. doi:10.1037/1076-898X.9.3.147
- Ellis, J., & Kvavilashvili, L. (2000). Prospective Memory in 2000: Past, Present, and Future Directions. *Appl. Cognit. Psychol.*, 14, S1-S9.
- Eusop-Roussel, E., & Ergis, A. M. (2008). [Prospective memory in normal aging and Alzheimer's disease]. *Psychologie Neuropsychiatrique du Vieillissement*, 6(4), 277-286. doi:10.1684/pnv.2008.0150
- Ferreira, M. L. (2010). Cognitive deficits in multiple sclerosis: a systematic review. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 68(4), 632-641.
- Foong, J., Rozewicz, L., Quaghebeur, G., Davie, C. A., Kartsounis, L. D., Thompson, A. J., . . . Ron, M. A. (1997). Executive function in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. *Brain*, 120 (Pt 1), 15-26.
- Ford, R. M., Driscoll, T., Shum, D., & Macaulay, C. E. (2012). Executive and theory-of-mind contributions to event-based prospective memory in children: exploring the self-projection hypothesis. *Journal of Experimental Children Psychology*, 111(3), 468-489. doi:10.1016/j.jecp.2011.10.006
- Gilbert, S. J., Gollwitzer, P. M., Cohen, A. L., Burgess, P. W., & Oettingen, G. (2009). Separable brain systems supporting cued versus self-initiated realization of delayed intentions. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory and Cognition*, 35(4), 905-915. doi:10.1037/a0015535
- Grassiot, B., Desgranges, B., Eustache, F., & Defer, G. (2009). Quantification and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis: a review. *J Neurol*, 256(9), 1397-1412. doi:10.1007/s00415-009-5108-4
- Guimond, A., Braun, C. M., Rouleau, I., & Godbout, L. (2008). The relative importance of suboperations of prospective memory. *Applied Neuropsychology*, 15(3), 184-193. doi:901847107 [pii] 10.1080/09084280802324333

- Gynn, M. J. (2003). A two-process model of strategic monitoring in event-based prospective memory: Activation retrieval mode and checking. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHOLOGY*, 38(4), 245-256.
- Gynn, M. J., McDaniel, D. H., & Einstein, G. O. (2001). Remembering to perform actions: A different type of memory? *Memory for actions: A distinct form of episodic memory?* : Oxford University Press.
- Houtchens, M. K., Benedict, R. H., Killiany, R., Sharma, J., Jaisani, Z., Singh, B., . . . Bakshi, R. (2007). Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*, 69(12), 1213-1223. doi:10.1212/01.wnl.0000276992.17011.b5
- Huijbregts, S. C., Kalkers, N. F., de Sonnevile, L. M., de Groot, V., & Polman, C. H. (2006). Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *Journal of the Neurological Sciences*, 245(1-2), 187-194. doi:10.1016/j.jns.2005.07.018
- Johnson, S. K. (2007). The neuropsychology of multiple sclerosis. *Dis Mon*, 53(3), 172-176. doi:10.1016/j.disamonth.2007.04.009
- Julian, L. J., & Arnett, P. A. (2009). Relationships among anxiety, depression, and executive functioning in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*, 23(5), 794-804. doi:10.1080/13854040802665808
- 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
- Kliegel, M., Mahy, C. E., Voigt, B., Henry, J. D., Rendell, P. G., & Aberle, I. (2013). The development of prospective memory in young schoolchildren: the impact of ongoing task absorption, cue salience, and cue centrality. *Journal of Experimental Children Psychology*, 116(4), 792-810. doi:10.1016/j.jecp.2013.07.012
- Kliegel, M., Martin, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2002). Complex prospective memory and executive control of working memory: A process model. *Psychologische Beiträge*, 44(2), 303-318.
- Kliegel, M., McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Plan formation, retention, and execution in prospective memory: a new approach and age-related effects. *Mem Cognit*, 28(6), 1041-1049.
- Kliegel, M., Ramuschkat, G., & Martin, M. (2003). [Executive functions and prospective memory performance in old age: an analysis of event-based and

- time-based prospective memory]. *Z Gerontol Geriatr*, 36(1), 35-41.
doi:10.1007/s00391-003-0081-5
- Lavin, D., & Groarke, A. (2005). Dental floss behaviour: A test of the predictive utility of the Theory of Planned Behaviour and the effects of making implementation intentions. *Psychology, Health & Medicine*, 10(3), 243-252.
doi:10.1080/13548500412331334127
- Lecompte, S. (2010). *Intégrité des composantes prospective et rétrospective de la mémoire prospective dans la maladie d'Alzheimer*. (Ph.D.), Université du Québec à Montréal, Montreal.
- Lengfelder, A., & Gollwitzer, P. M. (2001). Reflective and reflexive action control in patients with frontal brain lesions. *Neuropsychology*, 15(1), 80-100.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5th ed.). New York: Oxford University Press, Inc.
- Liu-Ambrose, T., & Donaldson, M. G. (2009). Exercise and cognition in older adults: is there a role for resistance training programmes? *Br J Sports Med*, 43(1), 25-27. doi:10.1136/bjsm.2008.055616
- Long, N. M., Oztekin, I., & Badre, D. (2010). Separable prefrontal cortex contributions to free recall. *J Neurosci*, 30(33), 10967-10976.
doi:10.1523/JNEUROSCI.2611-10.2010
- Mahy, C. E., Moses, L. J., & Kliegel, M. (2014). The impact of age, ongoing task difficulty, and cue salience on preschoolers' prospective memory performance: the role of executive function. *Journal of Experimental Children Psychology*, 127, 52-64. doi:10.1016/j.jecp.2014.01.006
- Maylor, E. A., Smith, G., Della Sala, S., & Logie, R. H. (2002). Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: an experimental study. *Mem Cognit*, 30(6), 871-884.
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (1993). The importance of cue familiarity and cue distinctiveness in prospective memory. *Memory*, 1(1), 23-41.
doi:10.1080/09658219308258223
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and Automatic Processes in Prospective Memory Retrieval: A Multiprocess Framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14, 127-144.

- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2007). *Prospective Memory: An Overview and Synthesis of an Emerging Field*. USA: Sage Publications, inc.
- 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., Glisky, E. L., Rubin, S. R., Guynn, M. J., & Routhieaux, B. C. (1999). Prospective memory: a neuropsychological study. *Neuropsychology*, 13(1), 103-110.
- 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., Howard, D. C., & Butler, K. M. (2008). Implementation intentions facilitate prospective memory under high attention demands. *Mem Cognit*, 36(4), 716-724.
- McDaniel, M. A., Robinson-Riegler, B., & Einstein, G. O. (1998). Prospective remembering: perceptually driven or conceptually driven processes? *Mem Cognit*, 26(1), 121-134.
- McIntosh-Michaelis, S. A., Roberts, M. H., Wilkinson, S. M., Diamond, I. D., McLellan, D. L., Martin, J. P., & Spackman, A. J. (1991). The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*, 30 (Pt 4), 333-348.
- Miller, A. K., Basso, M. R., Candilis, P. J., Combs, D. R., & Woods, S. P. (2014). Pain is associated with prospective memory dysfunction in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*, 36(8), 887-896. doi:10.1080/13803395.2014.953040
- 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. *Cogn Psychol*, 41(1), 49-100. doi:10.1006/cogp.1999.0734
- Moscovitch, M. (1994). Memory and working with memory: Evaluation of a component process model and comparisons with other models. In T. M. Press (Ed.), *Memory systems* (pp. 269-310). Cambridge.

- Motl, R. W., Sandroff, B. M., & Benedict, R. H. (2011). Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. *Mult Scler*, 17(9), 1034-1040. doi:10.1177/1352458511409612
- Neulinger, K., Oram, J., Tinson, H., O'Gorman, J., & Shum, D. H. (2016). Prospective memory and frontal lobe function. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 23(2), 171-183. doi:10.1080/13825585.2015.1069252
- Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., & Weinshenker, B. G. (2000). Multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 343(13), 938-952. doi:10.1056/NEJM200009283431307
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Yamadori, A., Frith, C. D., & Burgess, P. W. (2007). Differential involvement of regions of rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10) in time- and event-based prospective memory. *Int J Psychophysiol*, 64(3), 233-246. doi:10.1016/j.ijpsycho.2006.09.009
- Potvin, M. J., Rouleau, I., Senechal, G., & Giguere, J. F. (2011). Prospective memory rehabilitation based on visual imagery techniques. *Neuropsychol Rehabil*, 21(6), 899-924. doi:10.1080/09602011.2011.630882
- Raskin, S. A. (2004). Memory for Intentions Screening Test [Abstract]. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(Suppl.1), 110.
- Rendell, & Craik, F. I. (2000). Virtual Week and Actual Week: Age-Related Differences in Prospective Memory. *Applied Cognitive Psychology*, 14, 43-62.
- Rendell, Henry, J. D., Phillips, L. H., de la Piedad Garcia, X., Booth, P., Phillips, P., & Kliegel, M. (2012). Prospective memory, emotional valence, and multiple sclerosis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 34(7), 738-749. doi:10.1080/13803395.2012.670388
- Rendell, Jensen, F., & Henry, J. D. (2007). Prospective memory in multiple sclerosis. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 410-416. doi:10.1017/S1355617707070579
- Royall, D. R., Lauterbach, E. C., Cummings, J. L., Reeve, A., Rummans, T. A., Kaufer, D. I., . . . Coffey, C. E. (2002). Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(4), 377-405.

- Sanfilipo, M. P., Benedict, R. H., Sharma, J., Weinstock-Guttman, B., & Bakshi, R. (2005). The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: a comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage*, 26(4), 1068-1077. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.03.008
- Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., & Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental Psychology*, 49(8), 1544-1553. doi:10.1037/a0030579
- SCP. (s.d.). À propos de la SP. Retrieved from <https://beta.scleroseenplaques.ca/a-propos-de-la-sp>
- 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
- Shallice, T., & Burgess, P. W. (1991). Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man. *Brain*, 114 (Pt 2), 727-741.
- 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. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.005
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., . . . Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med*, 72(3), 239-252. doi:10.1097/PSY.0b013e3181d14633
- Smith, R. (2003). The cost of remembering to remember in event-based prospective memory: investigating the capacity demands of delayed intention performance. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 29(3), 347-361.
- Sullivan, M., Edgley, K., & Dehoux, E. (1990). A survey of multiple sclerosis. Part 1: Perceived cognitive problems and compensatory strategy use. *Canadian Journal of Rehabilitation*, 4, 99-105.
- Thelen, J. M., Lynch, S. G., Bruce, A. S., Hancock, L. M., & Bruce, J. M. (2014). Polypharmacy in multiple sclerosis: relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance. *J Psychosom Res*, 76(5), 400-404. doi:10.1016/j.jpsychores.2014.02.013

- Thornton, A. E., & Raz, N. (1997). Memory impairment in multiple sclerosis: a quantitative review. *Neuropsychology*, 11(3), 357-366.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, 53, 1-25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Vercellino, M., Plano, F., Votta, B., Mutani, R., Giordana, M. T., & Cavalla, P. (2005). Grey matter pathology in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, 64(12), 1101-1107.
- West, R., McNerney, M. W., & Krauss, I. (2007). Impaired strategic monitoring as the locus of a focal prospective memory deficit. *Neurocase*, 13(2), 115-126. doi:10.1080/13554790701399247
- Winkelmann, A., Engel, C., Apel, A., & Zettl, U. K. (2007). Cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol*, 254 Suppl 2, II35-42. doi:10.1007/s00415-007-2010-9
- Woods, S. P., Iudicello, J. E., Moran, L. M., Carey, C. L., Dawson, M. S., & Grant, I. (2008). HIV-associated prospective memory impairment increases risk of dependence in everyday functioning. *Neuropsychology*, 22(1), 110-117. doi:10.1037/0894-4105.22.1.110
- Zimmer, H. D., Cohen, R. L., Guynn, M. J., Engelkamp, J., Kormi-Nouri, R., & Foley, M. A. (2001). *Memory for Actions: a Distinct Form of Episodic Memory?* : Oxford University Press inc.